

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лучникова Екатерина Андреевна

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У
БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Доктор медицинских наук
Профессор В.В.Щекотов
Доктор медицинских наук
Профессор В.Г.Желобов

Пермь
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА	12
1.1. Артериальная гипертензия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	12
1.1.1 Особенности артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	15
1.1.2 Патогенетические основы развития артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	17
1.1.3 Влияние СРАР-терапии на течение артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	22
1.2. Нарушение регуляции дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией.....	23
1.2.1. Нейрореспираторный синдром как общемедицинская проблема ...	23
1.2.2 Патогенетические механизмы развития нейрореспираторного синдрома у пациентов с артериальной гипертензией	28
1.2.3 Патогенетические механизмы нарушений регуляции дыхания в дневное время у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	29
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ	35
2.1. Объем наблюдений и клиническая характеристика больных.....	35
2.2. Методы обследования	37
2.3 Дизайн исследования	53
2.4 Программа терапии	54
2.5 Статистическая обработка	55
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА	56

3.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна	56
3.2 Характеристики нарушений дыхания во время сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией	58
3.3. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна различных степеней тяжести.....	62
3.4 Особенности регуляции дыхания у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна в дневное время.....	64
3.5 Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна.....	68
3.6 Построение шкалы для диагностики нейрореспираторного синдрома у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией.....	77
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ	84
4.1 Динамика показателей артериального давления на фоне лечения	84
4.2 Особенности регуляции дыхания на фоне терапии у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна	87
4.3 Динамика показателей вариабельности ритма сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне артериальной гипертензии и нейрореспираторного синдрома	89
4.4 Особенности влияния нейрореспираторного синдрома на показатели вариабельности ритма сердца на фоне терапии	96
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	109
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия,
АД – артериальное давление,
АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину,
ВЖ – висцеральный жир,
ВНС – вегетативная нервная система,
ВРС – вариабельность ритма сердца,
ГВС – гипервентиляционный синдром,
ДАД – диастолическое артериальное давление,
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ,
ИА – индекс апноэ,
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,
ИБС – ишемическая болезнь сердца,
ИГ – индекс гипопноэ,
ИД – индекс десатурации,
ИР – индикатор риска,
ИМТ – индекс массы тела,
КПМ – кардио-пульмональное мониторирование,
НРС – нейрореспираторный синдром,
ОИМ – острый инфаркт миокарда,
ОБ – обхват бедер,
ОСП – ортостатическая проба,
ОТ – обхват талии,
ОШ – обхват шеи,
ПЖТ – процент жировой ткани,
ППГВ – проба с произвольной гипервентиляцией,
ПСНС – парасимпатическая нервная система,
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система,
САД – систолическое артериальное давление,
СМАД – суточное мониторирование артериального давления,

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна,

СПА – средняя продолжительность апноэ

СРБ – С-реактивный белок,

CPAP-терапия – continuous positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением,

FetCO₂ – процентное содержание углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха,

HF-волны – high frequency, волны высокой частоты,

LF-волны – low frequency, волны низкой частоты,

LF/HF коэффициент – коэффициент вагосимпатического баланса,

PaCO₂, PaO₂ – парциальное давление углекислого газа/кислорода,

SaO₂ – сатурация кислорода,

TP –total power, общая мощность спектра,

VLF-волны – very low frequency, волны очень низкой частоты,

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – состояние, характеризующееся эпизодами прекращения (апноэ) или ограничения воздушного потока (гипопноэ) во время сна на фоне сохраненных усилий дыхательной мускулатуры. При этом за время ночного сна циклически происходит спадение дыхательных путей, за которым следует снижение содержания кислорода в крови, гипоксия тканей и органов. Эпизоды апноэ и гипопноэ заканчиваются пробуждением с восстановлением биохимических параметров. Затем процесс повторяется вновь [47,141].

СОАС признан независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [108,117,120,180]. Согласно крупному когортному исследованию распространенность СОАС в возрасте 30-60 лет составляет 9-24% у мужчин и 4-9% у женщин [179].

К патологическим состояниям, непосредственно связанным с нарушениями сна, относится и артериальная гипертензия (АГ) [63,74,178]. Ряд исследований показали, что СОАС является независимым фактором развития АГ [132]. Среди пациентов с резистентной АГ около 83% страдают СОАС [116,165].

Эпизоды апноэ во время сна приводят к гипоксии, которая, через активацию хеморецепторов сонных артерий, вызывает увеличение легочной вентиляции - гипервентиляцию. А такие сопутствующие факторы как психо-эмоциональный стресс, депривация сна, АГ, дисбаланс вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс могут привести к закреплению патологического паттерна дыхания у пациентов с СОАС и АГ в дневное время.

Гипервентиляционный синдром (ГВС) - это синдром, характеризующийся рядом соматических симптомов, вызванных физиологически неправильной гипервентиляцией и обычно

воспроизводимых в целом произвольной гипервентиляцией (Международный симпозиум по психофизиологии дыхания, Саутгемптон, Великобритания, 1984г). Гипервентиляционный синдром (ГВС) является наиболее частым проявлением дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) в дыхательной системе [4,12,29]. Распространенность этой патологии составляет от 6 до 28 % среди больных общего профиля при соотношении мужчин и женщин 1:4 – 1:5.

ГВС - главная составная часть нейрореспираторного синдрома (НРС). Кроме гипервентиляции НРС включает в себя эмоционально-личностные, вегетативные расстройства и связанную с этим дисфункцию внутренних органов [42].

Считается, что для развития НРС необходимы, прежде всего, пусковые причины (триггеры): хронический стресс, психическая травма, высокий уровень эмоционального напряжения и другие. Особенность патогенеза заключается в том, что если причины (триггеры) устранены, то гипервентиляция, которая уже не соответствует требованиям конкретной ситуации, сохраняется [4].

У пациентов с СОАС хорошо изучены гиповентиляционные нарушения [6,59,111,125,162], но практически нет данных о возможности у них гипервентиляции в дневные часы. Хотя, такие общие факторы риска как психо-эмоциональный стресс, депривация сна, АГ, дисбаланс вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс провоцируют развитие как СОАС, так и НРС.

Можно предположить, что наличие расстройств дыхания во сне (остановки дыхания с десатурацией) при СОАС могут провоцировать, либо усугублять изменение регуляции дыхания в дневное время, выступая триггерным фактором, запускающим развития НРС.

Среди этиологических факторов НРС важное место отводится АГ [4,33,78]. Распространенность гипервентиляции среди пациентов с

артериальной гипертензией от 20 до 56,6% [5], а по данным некоторых авторов - до 88% [38,44].

В связи с этим, актуальным представляется вопрос об изучении взаимосвязей между СОАС и НРС у пациентов с артериальной гипертензией.

Цель исследования

Оценить особенности НРС и влияние на него СРАР-терапии у пациентов с СОАС и артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Оценить особенности вентиляции в дневное время у пациентов с АГ и СОАС разных степеней тяжести.
2. Определить особенности вегетативной регуляции в зависимости от степени тяжести СОАС у пациентов с АГ.
3. Охарактеризовать особенности НРС у пациентов с СОАС и АГ.
4. Сравнить эффекты различных стратегий терапии (СРАР-терапия, антигипертензивная терапия) на течение НРС, АГ, ВРС у пациентов с СОАС.

Научная новизна

В процессе работы выявлены особенности течения НРС у пациентов с СОАС и АГ.

Получены достоверные данные об отрицательном влиянии СОАС у пациентов с АГ на вегетативную регуляцию сердечного ритма и дыхания в дневное время в покое и при проведении функциональной пробы.

Выявлены индивидуальные черты НРС у пациентов с разной степенью тяжести СОАС.

Определены факторы, оказывающие дополнительное влияние на состояние вегетативной регуляции дыхания у этой группы пациентов (индекс

массы тела и наличие сахарного диабета). На основании этого разработана шкала для диагностики НРС у пациентов с СОАС и АГ.

Выявлены положительные эффекты СРАР-терапии не только на течение АГ, но и на функциональное состояние организма в целом: улучшение профиля вегетативной регуляции по данным анализа variability ритма сердца (VРС). В то же время выявлено, что эффектов СРАР-терапии недостаточно для достижения компенсации НРС без дополнительных вмешательств.

Практическая значимость работы.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в практической медицине. В работе разработана шкала для определения тяжести дыхательных нарушений в дневное время без проведения капнометрии. Шкала позволяет с высокой точностью выявить наличие НРС у пациента на приеме без применения дополнительных инструментальных методов диагностики - капнометрии.

Доказано, что для индивидуализации лечебных подходов у больных гипертонической болезнью необходима своевременная диагностика и структурная оценка нарушений дыхания во время сна и гипервентиляционных нарушений.

Оценены возможности применения СРАР-терапии у пациентов с НРС на фоне АГ и СОАС. Сформулированы рекомендации по отбору пациентов, у которых применение СРАР-терапии будет максимально эффективно. Выделены критерии, по которым можно предположить, насколько эффективно будет применение СРАР-терапии и потребуются ли дополнительные вмешательства для компенсации АГ и НРС.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику отделения кардиологии ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1» и ООО УралМед поликлиника

«Надежда» г. Перми. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре внутренних болезней с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы

Основные положения работы изложены и обсуждены на Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в Милане, 2015 г (The 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, устный доклад “The Visceral Fat Level Determination Using the Bioelectrical Impedance as a Method to Assess OSA Risk”, получен грант The European Society of Hypertension 2015г); Европейском конгрессе кардиологов в Афинах, 2014 г (ESH-ISH, стендовый доклад “Daily Hyperventilation in OSAS”); на Европейский конгресс по артериальной гипертензии в Милане, 2013 г. (European society of Hypertension, стендовый доклад “Peculiarity of daily hyperventilation in patients with arterial hypertension against the obstructive sleep apnea”); на конференции на иностранных языках, Пермь, 2014. (Иностранные языки в научной деятельности врача, устный доклад “The peculiarity of daily hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome associated with arterial hypertension”).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 - в рекомендуемых ВАК изданиях, 1 - в журнале международной базы AGRIS.

Структура и объём работы

Диссертация представляет рукопись на русском языке, объёмом 141 страниц машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 182 источника,

из которых 134 иностранных. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 16 рисунками.

Положения, выносимые на защиту:

1. С увеличением тяжести дыхательных расстройств во время сна у пациентов с АГ происходит нарастание тяжести НРС, проявляющееся регуляторным дисбалансом как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем.
2. У больных АГ при прогрессировании СОАС наблюдаются более высокие цифры АД, что влечет за собой больший объем терапии, необходимой для поддержания нормотензии.
3. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с СОАС и АГ позволяет повысить эффективность лечения АГ и уменьшить проявления НРС.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

1.1. Артериальная гипертензия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – одно из наиболее изученных состояний, сопровождающихся остановками дыхания во сне. Синдром характеризуется наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [Guilleminault С., 1976].

По результатам различных исследований распространенность СОАС значительно варьирует. Частота встречаемости колеблется в зависимости от возраста у мужчин 0,4–9,1%, у женщин 4,0–4,4% [151,175]. В общей популяции она находится в пределах 0,2–1,1%. У лиц старшего возраста частота СОАС значительно выше — 15–73%. Среди женщин наблюдается более низкий уровень распространенности синдрома [49,61]. По результатам Young T et al. около 24% мужчин 30–60 лет и 9% женщин страдают синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) [181].

«Золотым стандартом» диагностики СОАС считается проведение полисомнографии (ПСГ). По результатам исследования рассчитывается индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — сумму событий гипопноэ и апноэ, регистрируемых за 1 час сна. Апноэ определяется как прекращение воздушного потока (легочной вентиляции) длительностью 10 с и более. Гипопноэ – существенное снижение воздушного потока (более 50% от

исходных значений), сочетающееся со снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) на 3% и более.

По современным представлениям, диагноз обструктивного апноэ/гипопноэ устанавливают при значениях ИАГ > 5. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна [94] при ИАГ от 5 до 15 выставляется диагноз легкой, при ИАГ от 15 до 30 — средней и при ИАГ > 30 – тяжелой степени СОАС. В качестве скринингового метода может быть использовано кардиопульмональное мониторирование (КПМ). В отличие от полисомнографии (ПСГ) оно не включает в себя проведение электроэнцефалограммы и окулограммы.

Показано, что СОАС может быть фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозгового инсульта [159].

Связь АГ и СОАС не вызывает сомнений. Исследование, в котором впервые сопоставляли распространенность АГ и «привычного» храпа среди населения, было проведено в Сан-Марино в 1980 г. Оно включало 5713 человек, т.е. более 1/4 населения республики. «Первичный» храп наблюдался у 19 % обследованных (24,1% мужчин и 13 % женщин). Частота выявления АГ повышалась не только с возрастом, но и среди обследованных с «привычным» храпом. Различия были особенно выражены у лиц старше 40 лет.

Предположение о связи СОАС и АГ возникло после проведения опытов на животных с временной окклюзией верхних дыхательных путей и гипоксией, соответствующих тяжелым нарушениям дыхания во время сна. Повышение артериального давления (АД) происходило не только во время проведения острой гипоксии, но и после возобновления дыхания и восстановления количества кислорода в крови [64,80]. Было показано, что повышение АД происходит из-за активации симпатической нервной системы через каротидные хеморецепторы, на фоне повторяющейся гипоксии.

Дополнительная гиперкапния или остановки дыхания без гипоксемии не приводили к повышению АД [54,64,121].

В 2000 г. четыре независимых исследования доказали связь СОАС и артериальной гипертензии [60,109,132,147]. По данным Wisconsin Sleep Cohort Study [147] у 709 лиц, включенных в это исследование, за 4 года наблюдения отмечена прямая связь между наличием СОАС и развитием АГ, которая не зависела от таких сопутствующих факторов, как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, возраст, пол, употребление алкоголя, курение.

Отношение шансов развития АГ в группе наблюдения с ИАГ от 0,1 до 4,9 в час составило 1,42; с ИАГ от 5,0 до 14,9 в час — 2,03 и с ИАГ ≥ 15 в час — 2,89. Полученные в исследовании данные позволили авторам рассматривать СОАС как фактор риска развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции.

Значимое увеличение риска развития АГ у больных с проявлениями СОАС выявлено во время проведения самого крупного из исследований, касающихся кардиоваскулярной патологии, — Sleep Heart Health Study [132]. Были проанализированы результаты наблюдения 6132 мужчин и женщин. При этом отмечено закономерное увеличение степени риска развития АГ при ступенчатом нарастании выраженности расстройств дыхания во сне.



Рисунок 1. Факторы риска и особенности патогенеза СОАС и АГ.

Wang Z. с соавт. выделили общие факторы риска развития СОАС и АГ [172] (рисунок 1).

Распространенность СОАС увеличивается с возрастом. Среди лиц старше 65 лет СОАС встречается в 2-3 раза чаще, чем в средней возрастной группе [146]. Хотя вклад СОАС в общий прогноз для жизни и здоровья пациента в старшей возрастной группе менее значим, чем у людей более молодого возраста [50]. В Wisconsin Sleep Cohort Study [147] было показано, что с увеличением веса на 10%, ИАГ увеличивался почти на 32%, а СОАС выявлялся в 6 раз чаще. Снижение веса на 10% снижало ИАГ на 26%. В Cleveland Family Study продемонстрирована прямая связь ИАГ с ИМТ и окружностью шеи [169].

1.1.1 Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Обычно, во время ночного сна, как нормальное, так и повышенное АД снижаются на 10-15%. Это происходит благодаря увеличению парасимпатических влияний на организм человека во время сна [171]. В норме в фазу медленного сна (NREM-non-rapid eye movement) более низкие показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), периферического сосудистого сопротивления, более низкий сердечный выброс. В фазу быстрого сна (REM-rapid eye movement) эти показатели повышаются. В норме она составляет около 20% от всей продолжительности сна, благодаря чему симпатические влияния не могут выйти на первый план.

Ряд исследований показал, что повышение АД в ночное время по данным суточного мониторирования АД (СМАД) приводило к повышению риска инсульта [137] и других сердечно-сосудистых заболеваний [58,76]. По результатам The Dublin Outcome Study, включающего 5292 пациентов, повышение систолического артериального давления (САД) во время сна на

10 мм рт.ст. приводило к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 21% [77].

Одна из важных особенностей артериальной гипертензии при СОАС — специфическое распределение изменений АД по времени суток. Проведение СМАД у пациентов с АГ показало, что именно у больных с СОАС ночное снижение уровня АД составляет менее 10 %. В исследовании F. Polttari и соавт. (1998) [144] из 11 больных эссенциальной гипертензией, имевших «нондиппер-тип» по данным СМАД, у 10 выявлен СОАС. С.К Заповодникова с соавт. в своем исследовании подтверждают, что увеличение количества эпизодов апноэ приводит к более выраженному нарушению суточного профиля АД. Количество «нон-дипперов» в этой группе значимо выше [17]. При умеренном или тяжелом СОАС АД в период сна повышается на 20 мм рт.ст, а ЧСС на 15 ударов в мин [98]. Более детальное изучение характеристик АД у больных с СОАС во время сна и сразу после пробуждения провели Y.Tun с соавт. (1999). Наиболее высокие цифры АД были зарегистрированы у больных с СОАС в период REM-сна (в среднем 129 ± 2 мм рт. ст.), самые низкие – во время апноэ в период NREM-сна (в среднем $94,5 \pm 15,5$ мм рт. ст.), а сразу после пробуждения АД составляло в среднем $97,0 \pm 15,7$ мм рт.ст. S. Okabe с соавт. (1995) наблюдал повышение АД на 32 мм рт.ст во время NREM-сна и на 42 мм рт.ст во время REM-сна сразу после обструктивного апноэ [138].

Одним из важных итогов исследования суточного профиля АД у больных с СОАС явилось отсутствие влияния антигипертензивной терапии на профиль АД во время сна. L. Pelttari и соавт. [144] показали, что ни один из назначенных препаратов из групп бета-блокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, ингибиторов АПФ не оказывал влияния на профиль АД во время сна у больных СОАС.

Значительное преобладание СОАС (56 % против 19 %) у больных, резистентных к антигипертензивной терапии, по сравнению с больными, адекватно реагирующими на лечение, подтверждает представление о

причинной взаимосвязи СОАС и АГ [66,97]. По меньшей мере, в двух исследованиях было показано, что чем тяжелее СОАС, тем хуже контролируется АД, несмотря на увеличение количества антигипертензивных препаратов [85,110]. Кроме резистентной АГ у пациентов с СОАС регистрируется скрытая гипертензия, проявляющаяся высокими цифрами АД при самостоятельном измерении в домашних условиях, или по результатам СМАД. В то же время, на приеме у врача, офисное АД находится в пределах нормы. Скрытая гипертензия включает в себя стресс-индуцированную АГ, утреннюю гипертензию и ночную гипертензию. Вагует с соавт. выявили скрытую гипертензию у пациентов с СОАС, у которых врачом не фиксировалось повышенного АД [53].

Некоторые авторы отмечают преимущественно «диастолический» характер АГ при этом синдроме и даже предлагают рассматривать диастолическое АД 100 мм рт. ст. и более в качестве одного из признаков наличия СОАС.

1.1.2 Патогенетические основы развития артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Влияние на гемодинамику СОАС подробно описано в литературе [17,35,43,97,102,109,147]. Окклюзия верхних дыхательных путей, рецидивирующая гипоксия и гиперкапния, депривация сна, все это приводит к периферической вазоконстрикции и, в итоге, к повышению АД.

У больных с расстройствами дыхания во сне отмечаются скачки давления, которые соответствуют циклическому характеру нарушений дыхания. Во время эпизода апноэ ЧСС и АД сначала несколько снижаются, а затем прогрессивно возрастают, достигая максимума сразу после возобновления дыхания.

Гиперкапния приводит к активации центральных хеморецепторов, гипоксия – к возбуждению периферических. Их совместное влияние

стимулирует симпатическую нервную систему (СНС) [113,164]. Повышается периферическая вазоконстрикция, что приводит к еще большему увеличению АД.

В качестве главных причин сохранения у больных с СОАС высокого уровня АД в дневное время называют сохраняющуюся гиперсимпатикотонию, десенситизацию барорецепторов и водно-электролитные нарушения. Доказано, что острая гипоксемия вызывает тахикардию, колебания АД и увеличение сердечного выброса в результате стимуляции периферических хеморецепторов. Помимо прямого влияния на гемодинамику, гипоксемия оказывает и рефлекторное воздействие [81]. Непосредственный эффект заключается в расширении системных артериол, а рефлекторное влияние гипоксемии на гемодинамику осуществляется за счет увеличения тонуса симпатической нервной системы [80].

Как известно, нормальный сон ассоциируется с уменьшением симпатической активности и описывается в литературе, как «царство вагуса». Однако у больных с СОАС «царство вагуса» превращается в «царство симпатикуса». Ответ вегетативной нервной системы на эпизод обструкции верхних дыхательных путей представляет собой интегральную сумму эффектов самого апноэ (недостаточная активация легочных рецепторов растяжения), гипоксии и микропробуждения, которые часто сопровождают эпизод апноэ [176].

Почему происходит поддержание повышенного тонуса СНС до конца не ясно. Вероятно, свой вклад вносят как ЦНС, так и стимуляция периферических рецепторов (хеморецепторы каротидных синусов и дуги аорты).

Активность СНС во время эпизодов апноэ повышается, причем пик ее приходится на период окончания апноэ, т.е. предшествующий началу гипервентиляции. С момента окончания апноэ и начала гипервентиляции активность СНС резко снижается, но начинает снова нарастать с началом очередного эпизода апноэ. Причем, эта активация в большей степени зависит

от гипоксии – снижения уровня кислорода в крови, чем от активации хеморецепторов повышенным содержанием CO_2 (гиперкапнией). При изолированной гиперкапнии активации СНС не происходит [177].

Интермиттирующая гипоксия активирует периферические хеморецепторы каротидных синусов, приводя к увеличению тонуса СНС, вентиляции, пульса и АД. Связь АД с гипоксией была продемонстрирована в исследованиях на животных. В условиях гипоксии (в течение 8 часов в сутки, на протяжении 35 дней) у крыс происходило увеличение АД на 13,7 мм рт.ст. [80]. А после хирургической денервации периферических хеморецепторов повышения АД не происходило. В опытах на собаках было доказано, что только лишение сна не приводило к повышению АД. Для этого требовалось совместное воздействие депривации сна и гипоксии [64].

Активность СНС остается повышенной и в дневные часы. Пациенты с СОАС имеют большую частоту сердечных сокращений, сниженную вариабельность ритма сердца, большие колебания АД в течение суток [130,131]. Эти нарушения регуляции повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС [160].

Наличие периферической вегетативной недостаточности при СОАС по результатам кардиоваскулярных тестов и исследования вариабельности ритма сердца было подтверждено в исследованиях Т. С. Елигулашвили и Н. Б. Хаспековой [16].

Симпатическая активность мышц по результатам микронеурографии, возрастая во время сна, оставалась повышенной в течение дня в группе пациентов с СОАС [163]. Уровень катехоламинов в плазме и моче пациентов с апноэ был значимо выше по сравнению с группой контроля [107,136]. Такая активация СНС приводит к развитию системной гипертензии через ремоделирование стенки сосуда и повышение периферического сосудистого сопротивления.

В исследованиях на свиньях катеторная симпатическая денервация почечных сосудов позволяла уменьшить степень подъема АД в момент апноэ

и непосредственно после него. Процедура позволяла блокировать эфферентные и, возможно, афферентные симпатические стимулы у пациентов с резистентной АГ и нормальной функцией почек [79]. Это подтверждает вклад остановок дыхания во время сна в развитие резистентной АГ и повышенного тонуса СНС [115].

Снижение чувствительности барорецепторов происходит только у пациентов с СОАС и гипертензией [53]. Не ясно, является ли нарушение функции барорецепторов первичным элементом адаптации или они вторичны по отношению к изменениям в каротидных синусах и дуге аорты у пациентов с СОАС в ответ на гипоксию.

Несколько исследований выявили повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с СОАС [53,105]. Также было отмечено, что при лечении методом СРАР (continuous positive airway pressure, терапия положительным давлением) улучшение чувствительности барорецепторов происходило параллельно с уменьшением жесткости сосудистой стенки [133].

Маловероятно, что эти нарушения – единственный патогенетический механизм поддержания высокого АД у пациентов с СОАС. Но в комплексе с другими изменениями они могут играть определенную роль.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) еще один механизм, который может приводить к развитию АГ у пациентов с СОАС. У пациентов с СОАС повышен уровень ангиотензина II и альдостерона в крови [126]. В группе пациентов с высокой вероятностью наличия СОАС по Берлинскому опроснику в два раза чаще определялся повышенный уровень альдостерона (36% против 19% в группе контроля) и снижение активности ренина плазмы [65]. В другом исследовании этой же группы ученых было обнаружено повышение концентрации альдостерона в крови пациентов с резистентной АГ в сравнении с группой контроля. Кроме того, у этих пациентов с большей частотой выявлялся СОАС. На фоне СРАР-терапии уровень альдостерона в плазме крови снижается, что дает основание

предполагать, что гормональные изменения также вносят свой вклад в повышение АД в этой группе пациентов [126].

Активация симпатического звена регуляции у пациентов с СОАС дополняется дисфункцией эндотелия и повышенной выработкой провоспалительных белков. Постоянное изменение уровня кислорода в крови при СОАС приводит к выработке факторов системного воспаления. У пациентов с СОАС отмечено повышение фактора некроза опухолей, С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6. СРБ играет важную роль в развитии АГ [166]. Его уровень был значимо выше и у пациентов с СОАС. Позднее было доказано, что уровень СРБ повышается пропорционально степени тяжести нарушений дыхания во время сна [71,153].

Дисфункция эндотелия играет значимую роль в развитии атеросклероза и АГ. В ряде исследований дисфункция эндотелия маркировала нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (снижение уровня оксида азота), у пациентов с СОАС не зависимо от степени ожирения, и уровня АД [100]. Два рандомизированных исследования продемонстрировали положительный эффект СРАР-терапии на функцию эндотелия [72].

В литературе есть данные о влиянии гипоксии на выработку эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, рецепторы к которому также есть в области каротидных синусов. У больных СОАС уровень эндотелина-1 оказался повышенным, причем как у лиц с нормальным уровнем АД, так и у лиц с АГ. Интермиттирующая гипоксия приводила к десятикратному увеличению экспрессии рецепторов к эндотелину-1 на поверхности каротидных синусов у кошек [154].

У больных СОАС отмечается изменение и других вазоактивных субстанций, а именно: простаглицлина и тромбоксана А₂.

Таким образом, увеличение уровня эндотелина-1 и ряда других веществ у пациентов с СОАС приводят к активации каротидных синусов, вызывая вазоконстрикцию, а, следовательно, и повышение АД.

1.1.3 Влияние CPAP-терапии на течение артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

В 1981 г Colin Sullivan из Австралии предложил новый метод лечения - continuous positive airway pressure (терапия положительным давлением, CPAP – терапия). Достоинства этого метода – его физиологичность, быстрота наступления и предсказуемость лечебного эффекта [167]. Суть метода заключается в том, что во время сна через специальную носовую маску компрессором подается комнатный воздух под положительным давлением. Вследствие этого в оротфарингеальном пространстве постоянно поддерживается положительное воздушное давление, которое играет роль «пневматической шины» и удерживает воздухоносные пути в открытом состоянии, предотвращая спадение стенок глотки на вдохе и возникновение эпизодов обструктивного апноэ. Даже при расслаблении глоточной мускулатуры, которое имеет место у больных СОАС, спонтанное дыхание не прекращается и глубокий сон не прерывается реакцией пробуждения. Он наблюдал 5 пациентов и у всех добился положительного результата – пациенты перестали засыпать на работе, за рулем машины.

Сейчас CPAP-терапия считается «золотым стандартом» в лечении СОАС средней и тяжелой степени тяжести. Во многих исследованиях показано положительное влияние CPAP-терапии на здоровье пациентов с СОАС [104,123].

В 2007 г. было опубликовано три крупных мета-анализа, посвященных течению АГ на фоне CPAP-терапии [67,134,155]. В одном из них, включающем десять исследований, не было выявлено достоверной разницы, как по систолическому, так и по диастолическому артериальному давлению, между группами CPAP-терапии и контрольными группами по данным СМАД, а также по уровню офисного АД [48]. Другой мета-анализ выявил зависимость степени снижения АД на фоне CPAP-терапии от ряда факторов. Так, чем тяжелее степень СОАС, выше приверженность к лечению тем более

значимо снижение АД на фоне терапии положительным давлением. Снижение АД по данным СМАД в этих исследованиях достигало 1,7 мм рт.ст..[88]. Самый большой мета-анализ, включающий 16 исследований показал статистически значимое снижение АД: на 2,5 мм рт.ст. по САД и на 1,8 мм рт.ст. по ДАД [57]. Таким образом, в этих исследованиях показано, что небольшое, но достоверное снижение САД и ДАД на фоне СРАР-терапии все же происходит. Значимый эффект от СРАР-терапии на АГ достигался если: продолжительность лечения составляла 4 недели и более, в исследование не включались пожилые пациенты, ИАГ превышает 30, балл по опроснику Эпворта более 24 баллов, продолжительность лечения не менее 4 часов за ночь и др. [128].

Хотя снижение АД на 2-3 мм рт.ст. для отдельного пациента может остаться незамеченным, на популяционном уровне это может привести к улучшению прогноза (например, снизить риск инсульта). Повышение АД происходит в ответ на каждый эпизод апноэ. СРАР-терапия, устраняя такие эпизоды, защищает организм от перепадов давления, стабилизируя его на определенном уровне. Это приводит к восстановлению вегетативного баланса, снижению катехоламинзависимой вазоконстрикции, и как следствие к уменьшению сердечно-сосудистых рисков [86].

Таким образом, у пациентов с СОАС и АГ лечение только положительным давлением не приводило к стабилизации АД. Для этой цели всегда требует назначения антигипертензивных препаратов. Но другие положительные эффекты СРАР-терапии: уменьшение дневной сонливости, уменьшение водительских рисков, снижение сердечно-сосудистых рисков - не вызывает сомнений.

1.2. Нарушение регуляции дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

1.2.1. Нейрореспираторный синдром как общемедицинская проблема

Нейрореспираторный синдром (НРС) – симптомокомплекс, являющийся следствием нарушения адаптивной функции неспецифических систем мозга неорганического характера, проявляющийся симптомами эмоционально-личностных, вегетативных, респираторных расстройств и связанной с ними дисфункцией внутренних органов [42].

Ведущая роль в симптомокомплексе НРС принадлежит гипервентиляции (ГВС). На Международном симпозиуме по психофизиологии дыхания в Саутгемптоне, Великобритания, 1984г было предложено следующее определение ГВС. ГВС - это синдром, характеризующийся рядом соматических симптомов, вызванных физиологически неправильной гипервентиляцией и обычно воспроизводимых в целом произвольной гипервентиляцией.

А.М.Вейн предлагает более широкое определение, указывая на первичную дисфункцию нервной системы психогенной или органической природы, как ведущую причину возникновения и поддержания патологического паттерна дыхания [12].

В норме регуляция дыхания осуществляется в основном химическим составом крови, главным образом, парциальным давлением углекислого газа, рН крови и спинномозговой жидкости и содержанием кислорода в крови.

Ведущая роль в обеспечении автоматического дыхания отводится хеморецепторам. Центральные хеморецепторы расположены в продолговатом мозге у вентральной поверхности, периферические локализуются в общих сонных артериях в области бифуркации (каротидные тельца) и в области дуги аорты (аортальных тельцах). Центральные хеморецепторы реагируют на изменения концентрации ионов H^+ в омывающей их цереброспинальной жидкости: увеличение этой концентрации приводит к стимуляции дыхания и наоборот. На повышение ионов H^+ в цереброспинальной жидкости влияет обогащение крови CO_2 и его диффузия из крови в цереброспинальную жидкость. Периферические хеморецепторы реагируют на снижение в артериальной крови количества

кислорода и рН и увеличение парциального давления CO_2 (PaCO_2). Именно активностью периферических хеморецепторов, главным образом каротидных, можно объяснить усиление вентиляции, появляющееся у человека при артериальной гипоксемии [140].

По мнению большинства исследователей, основная роль в патогенезе НРС принадлежит нарушениям в системе регуляции дыхания. Различные триггерные факторы вызывают увеличение активности регуляторных структур дыхания и уровня вентиляции легких выше того, который необходим для поддержания нормокапнии. Избыточная вентиляция приводит к снижению PaCO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови, развитию дыхательного алкалоза с последующим формированием клиники НРС [24].

Причем даже если пусковые причины, вызывающие повышение активности регуляторных структур дыхания, устраняются, то гипервентиляция, которая уже не соответствует требованиям конкретной ситуации, сохраняется, происходит стабилизация гипокапнических нарушений газообмена и формируется «порочный круг», который начинает циркулировать автономно, и симптомы могут персистировать длительное время [1].

По данным разных авторов распространенность этой патологии, составляет от 6 до 28 % среди больных общего профиля при распределении мужчин и женщин 1:4-1:5 [73,83,89,142]. По данным литературы НРС развивается преимущественно в возрасте 30-40 лет.

Приблизительно у 76% больных с НРС признаков соматической патологии не выявляется [29,96]. У 8,3% пациентов НРС ошибочно диагностируется сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца). По данным американских ученых, жалобы, связанные с гипервентиляцией, предъявляют 35% пациентов, имеющих АГ [55]; по мнению отечественных авторов, эти цифры колеблются в широких пределах - от 20 до 56,6% случаев [5]. По данным Щекотова В.В. с соавт. распространенность гипервентиляции у пациентов с АГ составила 88%

[38,44]. У женщин, страдающих артериальной гипертензией, гипервентиляционный синдром встречается в 45% случаев, у мужчин же его распространенность составляет 16% [2,78].

Этиологические факторы, приводящие к развитию НРС можно разделить на 4 группы: центральные (психогенные и органические), вегетативные (нейроциркуляторная дистония), пульмоногенные (бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма) и другие (сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов пищеварения и др) [2].

Есть несколько теорий того, почему воздействие одного и того же провоцирующего фактора у одних людей приводит к появлению «порочного круга», а для других проходит бесследно.

Существует гипотеза, согласно которой при НРС повышается центральная хеморецепторная чувствительность к CO_2 и нарушаются стволовые регуляторные механизмы дыхания, что заставляет больных постоянно поддерживать низкий уровень CO_2 путем хронической гипервентиляции. При этом нормальный или незначительно повышенный уровень CO_2 воспринимается больными как сигнал удушья и вызывает развитие гипервентиляционных панических атак.

Еще одна версия связана с разным уровнем регулирования дыхания у разных пациентов. В эксперименте, после произвольной гипервентиляции у части здоровых добровольцев происходило восстановление уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе через период гиповентиляции, у другой же части испытуемых гипервентиляция продолжалась – феномен безостановочного дыхания. Исследователи считают, что разные восстановительные периоды связаны с разными уровнями регулирования дыхания: «бульбарным» (афферентная рецепторной стимуляцией) - в первой группе, и «супрабульбарный» (деятельность высших отделов мозга) - во второй [14]. При этом во второй группе PaCO_2 снижается, но частота дыхания парадоксально возрастает, делая процесс дыхания неэффективным.

По данным Вейна А.М [12] существует три теории генеза НРС:

1) НРС – это проявление тревоги, страха и истерических расстройств;

2) НРС – это результат сложных биохимических изменений в системе минерального гомеостаза, что приводит к дисбалансу систем дыхательных ферментов, проявляющемуся гипервентиляцией.

3) НРС – результат привычки неправильно дышать. Непроизвольная гипервентиляция, возникнув однажды при гнев, страхе, закрепляется рефлекторно и возникает вновь при любой психо-эмоциональной нагрузке.

В обзорах, посвященных НРС, приводится перечень основных клинических симптомов, включающих пульмональные (одышка, вздохи, зевота, сухой кашель), кардиальные (кардиалгия, экстрасистолия, тахикардия), гастроэнтерологический (дисфагия, боли в эпигастрии, сухость во рту, аэрофагия, запоры), общие (снижение трудоспособности, слабость, утомляемость), психоэмоциональные (тревога, беспокойство), неврологический (головокружение, обмороки) и мышечные (мышечная боль, тремор) симптомы.

Диагностика НРС представляет определенные трудности. Кроме наличия характерных жалоб, необходимо исключить у человека наличие какого-либо органического заболевания нервной системы или соматического заболевания, способных вызывать схожие симптомы. Для диагностики НРС Департаментом пульмонологии университета Наймиген (Nijmegen), Голландия, разработан специальный опросник. В нем пациенту предлагается оценить свои жалобы в баллах (от 0 до 4). Результат более 23 баллов, говорит о возможном наличии НРС у данного пациента [75]. Следующим этапом диагностики НРС является капнометрия – исследование содержания углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха [2,56].

Лечение НРС всегда должно быть комплексным [42]. Терапию следует начинать с психотерапевтического воздействия: доверительные отношения между врачом и пациентом, объяснение психогенной природы болезни [84].

Следующий этап - коррекция нарушений гомеостаза: электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния. Наиболее важной

считается релаксирующая дыхательная гимнастика под руководством опытных инструкторов [84]. Из лекарственных препаратов наиболее часто в работах, посвященных НРС, упоминаются бензодиазепины и бета-блокаторы [2,93].

Для лечения острого приступа гипервентиляции (панической атаки) используется также и метод возвратного дыхания. Данный метод гиперкапнического воздействия является одним из самых доступных средств лечения НРС. Возвратное дыхание осуществляется при помощи целлофанового или бумажного ("paper bag") мешка. Возвратное дыхание ("rebreathing") блокирует выведение углекислоты и устраняет гипокапнию, приводя к уменьшению выраженности НРС [2].

1.2.2 Патогенетические механизмы развития нейрореспираторного синдрома у пациентов с артериальной гипертензией

Регуляцию АД при физической нагрузке, психо-эмоциональном напряжении и в покое осуществляет вазомоторный центр. В норме повышение АД ограничено промежутком времени, в течение которого имеет место нагрузка или напряжение. Затем величина АД в течение 5-20 минут снижается до нормальной для данного человека величины в состоянии покоя, и далее поддерживается на этом уровне.

Распространенность гипервентиляции среди пациентов с артериальной гипертензией составляет от 20 до 88% [5,44]. Ж.Д.Кобалава с соавт. считают, что наличие НРС может приводить к рефрактерной АГ [21]. По данным ряда исследователей, у лиц, страдающих АГ, имеет место повышение в 1,7- 2 раза минутного объема дыхания в сравнении с должным, т.е. обусловленным реальным уровнем обмена веществ. Такое «избыточное» дыхание неизбежно приводит к гипокапниемии [9].

По данным Н.А. Агаджанян с соавт. при напряжении углекислого газа в артериальной крови 30 - 32 мм рт. ст. (норма – 40-41 мм рт. ст.) у лиц,

страдающих АГ, радиус сосуда головного мозга уменьшается на 15%. Без ответного повышения АД, это привело бы к уменьшению мозгового кровотока до 56% от нормы [8]. То есть, в связи с гипокапнией, неизбежно пребывание резистивных сосудов мозга в состоянии специфического гипокапнического ангиоспазма с неизбежным уменьшением радиуса сосуда на 1,4% на каждый 1 мм рт.ст. уменьшения напряжения углекислого газа в артериальной крови. А компенсаторно-приспособительные реакции, включая действия вазомоторного центра, будут направлены на повышение системного АД до уровня, обеспечивающего относительно нормальный мозговой кровоток при наличии хронического дефицита CO_2 [22].

Усиление кровотока вследствие повышения системного АД в условиях хронической гипокапнии создает угрозу избыточного вымывания CO_2 из межклеточной жидкости. Этому противодействует локальный механизм управления кровотоком - автономная нервная система сосудистой стенки. Для уменьшения интенсивности вымывания CO_2 из межклеточной жидкости она обеспечивает ещё большее спазмирование сосудов с сокращением их просвета.

Системы организма стремятся сохранить CO_2 -гомеостаз межклеточной жидкости, но ишемия и гипоксия тканей полностью не устраняется.

Стойкое повышение уровня АД в покое приводит к гипертрофии и дилатации левого желудочка, кардиосклерозу и сердечной недостаточности.

Постоянный специфический гипокапнический ангиоспазм в сочетании с повышенным системным АД являются базой для развития острых нарушений мозгового кровообращения [8], острых инфарктов миокарда (ОИМ) и других сердечно-сосудистых осложнений.

1.2.3 Патогенетические механизмы нарушений регуляции дыхания в дневное время у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Хорошо изучены гиповентиляционные нарушения у пациентов с СОАС, но практически нет данных о возможности у них гипервентиляции в дневные часы. Хотя, такие общие факторы риска как психо-эмоциональный стресс, депривация сна, АГ, дисбаланс вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс провоцируют развитие как СОАС, так и НРС.

Эпизоды апноэ во время сна приводят к гипоксии, которая, через активацию хеморецепторов сонных артерий, вызывает увеличение легочной вентиляции - гипервентиляцию. Можно предположить, что наличие расстройств дыхания во сне (остановки дыхания с десатурацией) при СОАС могут провоцировать либо усугублять изменение паттерна дыхания в дневное время, выступая триггерным фактором, запускающим развития НРС.

1.2.3.1 Гиповентиляционный нарушения при синдроме обструктивного апноэ сна

Гиповентиляционный синдром при ожирении и сопутствующем ему СОАС, кроме избытка массы тела (чаще ИМТ \geq 40), включает в себя дневную гиперкапнию и гипоксию ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт.ст., и $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт.ст.) и нарушения дыхания во сне, в отсутствие каких-либо значимых болезней легких или дыхательной мускулатуры. В отличие от пациентов только с ожирением и нормокапнией или только с расстройствами дыхания во сне и нормокапнией, у людей с гиповентиляционным синдромом выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней смертности.

Чаще всего гиповентиляционный синдром сочетается с СОАС. Среди пациентов с гиповентиляционным синдромом у 90% выявляется переходящая обструкция дыхательных путей во время сна [124]. Среди пациентов с СОАС по разным данным у 10-20% выявляется гиповентиляционный синдром. Этот процент выше в группе морбидного ожирения [106,125]. У пациентов со

стойкой гиповентиляцией чаще отмечались жалобы на одышку и признаки гипертрофии правых отделов сердца, по сравнению с пациентами с СОАС и нормокапнией.

Механизмы, в результате которых морбидное ожирение приводит к гиповентиляции, сложны и до конца не известны. Среди главных причин выделяют: нарушение механических движений грудной клетки в результате ожирения, нарушение центральных механизмов регуляции и ответа на гипоксию и гиперкапнию, нарушения дыхания во сне и нейро-гормональные нарушения, такие как резистентность к лептину [6,126].

Вклад СОАС в гиповентиляционный синдром подтверждается тем, что при использовании CPAP-терапии или трахеотомии происходит уменьшение гипоксии и гиперкапнии, даже без снижения массы тела.

У пациентов с СОАС минутная вентиляция во время сна не снижается благодаря резкому ускорению дыхательных движений между эпизодами апноэ. Эпизод остановки дыхания приводит к острой гиперкапнии, если гипервентиляция, возникающая после, недостаточной продолжительности, чтобы удалить из организма весь накопившийся CO_2 . Острая гиперкапния приводит к небольшому повышению уровня бикарбонатов крови, который не успевает нормализоваться до следующего эпизода апноэ. Повышенный уровень бикарбонатов ингибирует реакцию дыхательного центра на повышенный уровень CO_2 . В результате к моменту пробуждения уровень CO_2 выше нормы [59,135].

У пациентов с ожирением дыхательная мускулатура не может отвечать на нервные импульсы, посылаемые из дыхательного центра так же хорошо, как у пациентов с нормальной массой тела. Кроме того, у людей с избыточной массой тела меньше дыхательные объемы легких. Чаще у таких пациентов выявляются рестриктивные нарушения, с обструктивными изменениями легкой или средней тяжести [111,139]. В исследовании J.Leech было продемонстрировано, что в пробе с произвольной гипервентиляцией с целью довести показатели CO_2 в выдыхаемом воздухе до нормы у пациентов

с ожирением, только несколько человек не смогли достичь нормокапнии. Исследователи делают вывод, что основная роль в развитии гиперкапнии у таких пациентов принадлежит механическим, мышечным проблемам, а не нарушениям регуляции дыхания [111].

Вероятно, у части пациентов с СОАС дыхательные нарушения в дневное время могут носить иной характер.

1.2.3.2 Гипервентиляционный синдром у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Лишь несколько работ посвящены гипервентиляции у пациентов с СОАС. N.Fukuma с соавт. исследовали особенности дыхания пациентов с эпизодами апноэ во сне и сердечно-сосудистой патологией во время физической нагрузки. Они отметили, что гиперкапния в ночной период приводит к гипервентиляции во время физической нагрузки в дневное время. Результат не зависел от типа апноэ – обструктивное или центральное. По мнению авторов, ночная гипервентиляция после эпизода апноэ, приводит к гиперстимуляции хеморецепторов, вызывая нарушения регуляции дыхания в дневное время. Гипокапния у пациентов с СОАС уменьшалась с увеличением ИАГ [82]. Эти результаты подтверждаются и другими исследователями [51,90].

В одном из исследований при проведении капнографии у пациентов с ожирением и жалобами на ночной храп был выявлен неправильный ритм дыхания. В последующем у них диагностирован СОАС. Авторам предполагают, что капнография может быть использована как скрининговый метод на наличие СОАС [33]. Данное утверждение требует дальнейшего изучения.

Повышенный уровень мочевой кислоты является маркером прогрессирующего течения гипертонической васкулопатии при метаболическом синдроме [20,23] и СОАС [156], В то же время уровень

P_aCO_2 находился в обратной зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови [33]. Это говорит о возможности сосудистого генеза гипервентиляционных расстройств.

В исследовании A.G. Sankri-Tarbichi с соавт. оценивали эффекты гипокапнической гипоксии во время эпизодов гипервентиляции после остановки дыхания во время сна. Оказалось, что сама гипокапния во время восстановления дыхания после апноэ приводит к повышению резистентности мышц глотки на выдохе, усугубляя течение СОАС. Эти изменения не зависели от изменения объема легких, изменения активности дыхательного центра, гендерных различий [157].

Таким образом, анализируя имеющиеся данные, можно сделать следующие выводы:

1. СОАС - опасное для жизни состояние, сопровождающееся артериальной гипертензией, нарушением внешнего дыхания, газообмена, легочной гемодинамики. Наличие синдрома может быть дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркт миокарда и инсульта.
2. СОАС тесно связан с АГ. Патогенетически оба состояния имеют общие причины и факторы риска. При наличии ночной гипертензии и/или нарушенного суточного ритма АД, повышенной вариабельности АД в ночные часы, а также рефрактерности к проводимой антигипертензивной терапии необходимо провести дополнительный целенаправленный опрос для выявления характерных клинических симптомов СОАС.
3. В настоящее время СРАР-терапия является общепризнанным и основным методом лечения СОАС среднетяжелых форм. Исходя из результатов большинства исследований СРАР-терапия эффективна при лечении больных с АГ в сочетании с СОАС, дополнительно к медикаментозной антигипертензивной терапии.

4. НРС часто сопровождает течение АГ, поддерживая высокий уровень АД, внося дополнительные (гипокапнические) симптомы в картину заболевания. Наличие НРС у пациента с АГ требует введения дополнительных методов лечения.
5. У пациентов с СОАС в дневное время в 10-20% присутствует гиповентиляционный синдром, чаще всего связанный с морбидным ожирением. В то же время есть данные, свидетельствующие о возможных гипервентиляционных нарушениях дыхания во время бодрствования у этой группы пациентов.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Объем наблюдений и клиническая характеристика больных

При выполнении работы обследовано 90 пациентов с АГ и избыточной массой тела. Пациенты находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «КМСЧ №1» г. Перми или обращались за амбулаторной помощью в ООО УралМед поликлиника «Надежда». СОАС был выявлен у 76 пациентов. Эти пациенты составили группу наблюдения.

Критерии включения:

- индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) более 5;
- индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²;
- артериальная гипертензия (АГ) I-III стадий, 1-3 степени, длительностью более 1 года;
- письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- нарушение ритма и проводимости сердца: частая экстрасистолия, постоянная формы фибрилляции предсердий, АВ-блокада 2-3 степени, синдром слабости синусового узла декомпенсированный, постоянный ритм ЭКС;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA);
- расстройство мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
- состояние после аортокоронарного шунтирования (менее 6 месяцев);
- бронхиальная астма в анамнезе;

- анемия;
- злокачественные новообразования;
- патология ЛОР-органов;
- органические заболевания нервной системы.

В табл. 2.1 представлена характеристика группы наблюдения (76 человек).

Таблица 2.1.

Характеристика группы наблюдения (n=76)

Группа наблюдения	Пол	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²
76 чел	50 мужчин; 26 женщин	от 27 до 75; средний – 53,9±10,6	от 25,2 до 70,3; средний – 38,5±7,8

По полу больные распределились следующим образом: мужчины – 50 человек, женщины – 26 человек. Средний возраст больных составил 53,9±10,6 лет.

Средний ИМТ - 38,5±7,8 кг/м². Избыточная масса тела была выявлена у 7 пациентов (9,2%), ожирение I степени – у 17 (22,4%), ожирение II степени – у 26 (34,2%), III степени - 26 человек (34,2%). Объем шей (ОШ) составил от 35 см до 54 см, среднее значение 43,8±3,9 см; объем талии (ОТ) – от 89 до 170 см, в среднем – 118,7±16,8 см; объем бедер (ОБ) – от 96 до 168 см, среднее значение – 120,2±16,2 см. Доля жировой ткани в организме в среднем составила 37,2±9,5%. Уровень висцерального жира составил от 8 до 29, в среднем – 17,5±5,5.

Диагноз АГ выставлялся на основании клинического обследования и данных анамнеза в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2013 г.). У 11 пациентов была диагностирована АГ I стадии (14,5%), у 10 (13,1%) - II и у 55 (72,4%) - III стадии.

Уровень углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха ($P_{et}CO_2$) был в норме у – 21 (27,3%), снижен – у 55 (72,7%). Средний показатель $4,4 \pm 0,6\%$.

По уровню дневной сонливости согласно опроснику Эпворта пациенты распределились следующим образом: без дневной сонливости – 14 (18,2%), пограничное значение – 30 (39,4%), избыточная дневная сонливость – 32 (42,4%).

По данным КПМ ИАГ составил от 5 до 92,4 в среднем $37,2 \pm 25,2$ эпизодов в час. Минимальная сатурация составила от 40 до 92%, в среднем – $71,0 \pm 13,2\%$. По ИАГ все пациенты были распределены на 2 группы. В группу 1 вошли 31 пациент с СОАС легкой и средней тяжести (ИАГ $11,7 \pm 6,5$), в группу 2 - 45 пациентов с тяжелым СОАС (ИАГ $54,7 \pm 16,9$).

14 человек с АГ и ИАГ < 5 составили группу контроля.

2.2. Методы обследования

Клиническое обследование. Антропометрия.

Клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятым методикам. После сбора жалоб и анамнеза, проводилось клиническое обследование, включающее измерение параметров тела и АД.

АД измерялось после 5 минутного отдыха трижды с интервалом в 2-3 минуты на плечевой артерии по методу Короткова.

ОШ, ОТ и ОБ измерялись с помощью нерастяжимой сантиметровой ленты. ОШ измерялся на уровне перстневидного хряща, ОТ - на середине расстояния между передним концом XII ребра и передне-верхней остью подвздошной кости, ОБ на уровне больших вертелов бедренных костей.

Вес, процентное содержание общего и висцерального жира оценивались с помощью монитора состава тела BF508 (OMRON). Прибор BF508 измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического импеданса (БИ). По сравнению с мышечной и костной тканями жировая

ткань обладает плохой электропроводностью. Для определения количества жировой ткани через тело пропускается слабый электрический ток с частотой 50 кГц и силой менее 500 мкА. При расчете состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол пациента.

Измерения с помощью монитора состава тела проводились с 11.00 до 12.00 часов утра. Исследование проводилось натощак, за 2 часа до замеров пациента просили не курить, а также не заниматься интенсивными физическими нагрузками.

Характеристики прибора позволяли измерить следующие показатели: ИМТ, процентное содержание жира в организме (ПЖТ) и уровень висцерального жира (ВЖ).

ИМТ рассчитывался автоматически по формуле Кетле:

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

ПЖТ — это отношение массы жира в организме к общей массе тела, выраженное в процентах. Рассчитывается по формуле:

$$\text{ПЖТ} = \{ \text{вес жира в организме (кг)}/\text{вес тела (кг)} \} \times 100$$

Таблица 2.2

Интерпретация результатов измерения процентного содержания жира в организме [19]

Пол	Возраст	- (низкое)	0 (нормальное)	+ (высокое)	++(очень высокое)
Женщины	20-39	<21,0%	21,0-32,9%	33,0-38,9%	≥39,0%
	40-59	<23,0%	23,0-33,9%	34,0-39,9%	≥40,0%
	60-79	<24,0%	24,0-35,9%	36,0-41,9%	≥42,0%
Мужчины	20-39	<8,0%	8,0-19,9%	20,0-24,9%	≥25,0%
	40-59	<11,0%	11,0-21,9%	22,0-27,9%	≥28,0%
	60-79	<13,0%	13,0-24,9%	25,0-29,9%	≥30,0%

Характеристики прибора позволяют отдельно получить данные о содержании ВЖ в организме.

Таблица 2.3

Интерпретация измерения уровня висцерального жира [19]

Уровень висцерального жира	Классификация уровня
1-9	0 (нормальный)
10-14	+(высокий)
15-30	++ (очень высокий)

Процентное содержание жира в организме, измеряемое этим прибором, может значительно отличаться от реального показателя у следующих лиц: престарелые люди (старше 81 года), пациенты с повышенной температурой тела, люди, занимающиеся силовыми тренировками, пациенты, подвергающиеся гемодиализу, пациенты с остеопорозом, имеющие очень низкую плотность костной массы, беременные женщины, пациенты с отеками. Такие категории пациентов в исследовании не участвовали.

Исследование нарушений дыхания во время сна

Для оценки уровня дневной сонливости пациенты заполняли опросник Эпворта [99]. В нем предлагается оценить возможность уснуть в 8 повседневных ситуациях в баллах: 0 – никогда не усну; 1 – небольшая вероятность уснуть; 2 – умеренная вероятность; 3 – высокая вероятность. В таблице 2.4 представлен бланк данного опросника.

Таблица 2.4

Опросник Эпворта

	Никогда	Небольшая вероятность	Умеренная вероятность	Высокая вероятность
1. Чтение сидя.	0	1	2	3
2. Просмотр телепередач.	0	1	2	3
3. Пассивное участие в общественных мероприятиях (сидя в	0	1	2	3

театре, на собрании и т.д.).				
4.Как пассажир в машине (если поездка длится не менее часа).	0	1	2	3
5.Если прилечь отдохнуть после обеда в отсутствие других дел.	0	1	2	3
6.Сидя или разговаривая с кем-либо.	0	1	2	3
7.Сидя спокойно после еды (без употребления спиртного).	0	1	2	3
8.За рулем автомобиля, остановившегося на несколько минут в дорожной пробке или во время короткого перерыва на работе.	0	1	2	3
ИТОГ				

Полученные данные интерпретируются следующим образом: менее 8 баллов – норма, 8-10 баллов – пограничные значения, более 10 баллов – выраженная дневная сонливость. Максимально возможно набрать 24 балла. Уже при уровне сонливости более 5 баллов - повышается вероятность выявления нарушений сна, при уровне более 10 баллов – обычно выявляется СОАС тяжелой степени.

Всем пациентам проводилось кардиопульмональное мониторирование (КПМ). КПМ – запись основных параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время сна. В работе использовался прибор ArneaLink (ResMed, Германия). Прибор регистрирует респираторный дыхательный поток через носовую канюлю и сатурацию кислорода (SaO_2) методом пульсовой оксиметрии (фотоплетизмографический датчик на палец). Прибор устанавливался за 20-30 минут до времени отхода ко сну, запись заканчивалась после пробуждения пациента. Минимальное время записи, пригодной для анализа - 3 часа.

Протокол исследования включает ряд показателей:

1. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час записи. Обструктивное апноэ определяется как полное прекращение воздушного потока, длительностью более 10 секунд. При этом дыхательные усилия брюшной и грудной клетки сохраняются. Гипопноэ – снижение воздушного потока более чем на 50% или ограничение более чем на 30%, сопровождающееся снижением сатурации на 3% и более, длительностью более 10 секунд.

$ИАГ = (\text{количество апноэ} + \text{количество гипопноэ}) / \text{длительность записи в часах}$.

2. Индекс апноэ (ИА) – количество эпизодов апноэ за час записи.

3. Индекс гипопноэ (ИГ) – количество эпизодов гипопноэ за час записи.

4. Индекс десатурации кислорода (ИД) – количество эпизодов снижения содержания кислорода в крови (десатурации) за час записи. Чем выше десатурация, тем тяжелее эпизод апноэ. Десатурацией считалось снижение уровня кислорода в крови более чем на 3 % от исходного, продолжительностью 5 с. и более.

5. Индикатор риска (ИР). Рассчитывается по формуле:

$$ИР = [ИАГ \times В + 10 \times (0,8 \times ОП + 1,2 \times ОПХ)] / Д,$$

где ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ,

В – время записи в часах,

ОП – количество вдохов с ограничением воздушного потока, не сопровождающихся храпом.

ОПХ – количество вдохов с ограничением воздушного потока, сопровождающихся храпом.

Д – общее количество вдохов за запись.

6. Минимальный уровень SaO_2 за время записи.

7. Время, в течение которого SaO_2 составляла менее 90%, 89%, 88%, 85%.

Средняя продолжительность апноэ-гиппноэ (СПА) – вычислялась по формуле:

$$\text{СПА} = (\Sigma(\text{апноэ}1 + \text{апноэ}2 + \dots) + \Sigma(\text{гиппноэ}1 + \text{гиппноэ}2 + \dots)) / \text{Н},$$

где апноэ 1 – продолжительность первого эпизода апноэ,

апноэ 2 – продолжительность второго эпизода апноэ и т.д.

гиппноэ 1 – продолжительность первого эпизода гиппноэ и т.д.

Н- общее количество эпизодов апноэ и гиппноэ за запись.

Согласно рекомендации Американской академии медицины сна диагноз СОАС выставляется при наличии жалоб на избыточную сонливость в дневное время и уровне ИАГ >5. По значению ИАГ СОАС делится на три степени тяжести: легкая – ИАГ более 5 но менее 15, средняя – ИАГ более 15, но менее 30 и СОАС тяжелой степени тяжести – при ИАГ более 30.

Исследование особенностей регуляции дыхания

Для диагностики НРС разработан специальный Наймигенский опросник [75]. Пациенту предлагается оценить выраженность каждой жалобы в баллах от 0 до 4 (таблица 2.5)

Таблица 2.5

Наймигенский опросник

Жалобы	Баллы				
	0	1	2	3	4
Боль в груди	0	1	2	3	4
Чувство напряжения	0	1	2	3	4
Затемнение зрения	0	1	2	3	4
Головокружение временами	0	1	2	3	4
Замешательство в окружающей обстановке	0	1	2	3	4
Ускоренное и глубокое дыхание	0	1	2	3	4
Короткое дыхание	0	1	2	3	4
Ощущение давления в груди (стягивания)	0	1	2	3	4
Ощущение вздутого живота	0	1	2	3	4

Тремор пальцев	0	1	2	3	4
Невозможность глубокого дыхания	0	1	2	3	4
Тугие пальцы рук	0	1	2	3	4
Спазм вокруг рта	0	1	2	3	4
Холодные руки и ноги	0	1	2	3	4
Сердцебиение	0	1	2	3	4
Чувство страха	0	1	2	3	4

После подсчета баллов оценка результатов происходит следующим образом:

- от 0 до 22 баллов: диагноз НРС маловероятен.

- более 23 баллов: вероятность НРС очень велика (чем больше сумма баллов, тем вероятнее этот диагноз). Максимально можно набрать 64 балла.

Для подтверждения диагноза НРС использовалось определение процентного содержания углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха ($F_{et}CO_2$) - капнометрия. Исследование проводилось с помощью прибора TIDAL WAVE (Novometrix, США) с 11.00 до 12.00 часов утра. Пациенты обследовались натощак. За 2 часа до исследования исключалось курение, прием алкоголя.

Легочная вентиляция поддерживает постоянное парциальное давление углекислого газа в альвеолах (P_aCO_2); оно составляет 40 мм рт. ст. (нормальными считаются колебания данного параметра в пределах 36- 44 мм рт. ст.). Под влиянием градиента давлений CO_2 между венозной кровью (46 мм рт. ст.) и альвеолярным газом (40 мм рт. ст.) углекислый газ переходит из капиллярной крови в просвет альвеол, а оттуда удаляется в атмосферу с выдыхаемым газом. Напряжение CO_2 на протяжении легочного капилляра уменьшается, и этот процесс продолжается до тех пор, пока оно не снизится до уровня парциального давления CO_2 в альвеолярном газе (рисунок 2.1)



Рис. 2.1. Диффузия CO_2 из капилляров в альвеолы.

Таким образом, от альвеол оттекает кровь, напряжение CO_2 которой практически равно парциальному давлению CO_2 в альвеолярном газе. Изменяя объем альвеолярной вентиляции, организм регулирует напряжение CO_2 в артериальной крови, поступающей к органам.

За альвеолярную принимается концентрация углекислого газа, измеренная в самом конце выдоха, когда из дыхательных путей выходит именно альвеолярный газ.

Для поддержания постоянного парциального давления CO_2 в альвеолярном газе и артериальной крови углекислый газ, поступающий в альвеолы с периферии, удаляется из легких в составе выдыхаемого газа. При этом скорость продукции CO_2 в тканях должна равняться скорости эвакуации его в окружающую среду. В противном случае имеет место накопление CO_2 в организме или, наоборот, избыточное вымывание двуокиси углерода из тканей.

Показатели нормальной капнограммы представлены на рисунке 2.2. Выделяют несколько участков капнограммы, соответствующих определенной фазе дыхания:

А - на первой фазе выдоха выдыхается газ из анатомического и аппаратного мертвого пространства. Он не содержит CO_2 , так как он не попадал в альвеолы и не участвовал в газообмене.

Б - смесь альвеолярного газа и газа из анатомического мертвого пространства.

В - поступление альвеолярного газа, при этом капнограмма достигает наклоненного под небольшим углом плато. Концентрация CO_2 в конце выдоха (FetCO_2) регистрируется в конце этого плато.

Г - В начале вдоха капнограмма быстро падает до нулевой линии. Минимальный уровень CO_2 , измеренный в течение фазы вдоха называется концентрацией CO_2 вдоха (в норме равна 0.03 %).

Д - Максимальное значение капнограммы в конце выдоха автоматически рассчитывается и отображается как значение FetCO_2 .



Рис. 2.2 Фазы нормальной капнограммы.

Капнография отражает реальное положение дел в системе дыхания лишь тогда, когда соблюдены ниже перечисленные условия:

- отсутствие грубой патологии легких;
- преобладание дыхательного объема над объемом анатомического мертвого пространства;
- отсутствие гиповолемии;
- своевременная калибровка капнографа.

Конечно-экспираторное парциальное давление (или концентрация) CO_2 (PaCO_2 или FetCO_2) - основной показатель капнометрии. Нормальная величина PaCO_2 - 36- 43 мм рт. ст. При нормальном атмосферном давлении

(760 мм рт. ст.) этому парциальному давлению углекислого газа соответствует $F_{et}CO_2$ равное 4,7-5,7 % [41]. При $F_{et}CO_2$ менее 4,7% - можно говорить о гипервентиляции, более 5,7% - о гиповентиляции.

«Золотым стандартом» диагностики НРС считается проба с произвольной гипервентиляцией (ППГВ) [2]. Проба используется для выявления скрытой гипервентиляции - капнометрия находится в пределах нормы, но пациент предъявляет жалобы, подозрительные на наличие НРС. В течение 1 минуты пациенту предлагается дышать глубоко и часто (около 30 дыхательных движений в минуту). После этого повторно измеряется показатель $F_{et}CO_2$ на 3-й и 5-й минутах восстановительного периода. В норме к 3-й минуте у пациентов без НРС происходит восстановление уровня $F_{et}CO_2$ до исходного. У пациентов со скрытой гипервентиляцией этого не происходит.

Противопоказания для проведения ППГВ: клинически манифестированная ИБС, АГ II-III стадий, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, сердечная недостаточность, легочная недостаточность 3-й степени, бронхиальная астма средней и тяжелой степени, анемия, эпилепсия.

В.Н.Абросимов предлагает следующие диагностические критерии для диагностики НРС [2]:

1. Одышка различной степени выраженности, которая может быть единственным симптомом, но значительно чаще сочетается с так называемыми «гипокапническими жалобами»: головокружением, болями в грудной клетке, парестезиями, тревогой.

2. Нормальное или незначительное снижение показателей функции внешнего дыхания.

3. Определение низких значений $F_{et}CO_2$ в покое или после ППГВ.

Щекотов В.В. с соавт. считают, что для установления диагноза НРС необходимо наличие еще нескольких условий:

1. Отсутствие органических заболеваний нервной системы.

2. Наличие психогенного анамнеза.
3. Воспроизведение во время ППГВ симптомов, характерных для НРС.
4. Исчезновение спонтанного или вызванного ППГВ криза при ингаляции смеси газов, содержащей 5%-ный CO_2 , или при дыхании в герметичный мешок [42].

В нашей работе диагноз НРС ставился на основании данных полученных при проведении Наймигенского опросника и вышеизложенных критериев.

Проведение ППГВ не проводилось, т.к. 63 пациента (70%), имели исходно низкие показатели FetCO_2 , оставшиеся 27 человек (30%) либо имели противопоказания к проведению пробы (АГ II либо III стадии).

Оценка вариабельности ритма сердца

Под ВРС понимают изменение продолжительности интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени.

В настоящее время существует довольно большое количество визуальных и количественных методик анализа ВСР [13,18,27,34]. Их можно сгруппировать следующим образом:

1. Методы временного анализа ВРС:

- Статистические методы;
- Геометрические методы:
 - определение индекса «Святого Георга»;
 - вычисление триангулярного индекса (HRV triangular index) и индекса триангулярной интерполяции гистограммы интервалов R-R (TINN);
 - оценка купола гистограммы по Л. Н. Лютиковой.

2. Анализ волновой структуры сердечного ритма (частотный анализ):

- Оценка ритмограммы: визуально-логический анализ с выделением 6 классов ритмограмм (РГ) по Д. И. Жемайтите (модификация методики – 4 класса РГ по Е. А. Березному);

- Спектральный анализ, включая оценку структуры спектральной мощности волн (HF%, LF%, VLF%).

3. Нелинейные методы анализа ВРС:

- Показатели скаттерограммы (корреляционной РГ);
- Методы анализа нелинейных хаотических колебаний кардиоритма.

4. Вариационная пульсометрия по Р. М. Баевскому.

В настоящее время предпочтительным методом оценки ВРС является исследование волновой структуры ритма сердца, который включает визуально-логический анализ ритмограмм по Д. И. Жемайтите (1981) или по Е. А. Березному и спектральный (частотный) анализ [27,152]. При спектральном анализе с высокой достоверностью ВРС может быть оценена за короткие временные промежутки (2-5 мин), что позволяет изучить влияние на ВРС различных короткодействующих факторов (ортостатическая проба), оценить реактивность автономной нервной системы и вегетативное обеспечение деятельности. Большим преимуществом частотного метода анализа является его точность.

Спектральный (частотный) метод анализа кардиоритмограмм представляет собой оценку сердечного ритма с помощью специальных математических методов (быстрое преобразование Фурье, аутоагрессивный анализ), которые дают возможность получить спектры изменения интервалов R-R [10,25,31,37]. То есть, при данном методе последовательность синусовых сокращений преобразуется в спектр мощности колебаний длительности RR-интервалов, представляющих собой последовательность частот (Гц), каждой из которых соответствует определенная амплитуда колебаний. При этом различают следующие компоненты спектральной мощности:

1. *Общая мощность спектра (total power, TP)* – отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. Высокие значения характерны для здоровых людей и отражают хорошее функциональное состояние ССС, однако сверхвысокие значения этого

показателя, например, повышение TP более 16000 мс² характерны для некачественной записи или наличия эктопических ритмов.

Снижение наблюдается при понижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, низкой стрессовой устойчивости организма.

Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое: 3446±1018 мс².

2. *Мощность волн высокой частоты (high frequency, HF)* находятся в диапазоне от 0,4 до 0,15 Гц. Они отражают активность парасимпатического центра продолговатого мозга. Их доля повышается в состоянии покоя, во время сна, при частой гипервентиляции, снижается при физической нагрузке, стрессе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы

HF-волны могут быть измерены в абсолютных и относительных величинах. Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое: 975±203 мс², процентное содержание в общем спектре - 35,79±14,74%. Кроме того, относительное значение HF-волн может быть выражено в нормализованных единицах (normalized units, nu). Вычисляется по формуле: HFnu = HF/(TP-VLF) x 100%, где

HF – абсолютное значение HF волн в мс²,

TP – общая мощность спектра в мс²,

VLF - абсолютное значение VLF волн в мс².

Среднее значение у здоровых людей в покое: 49,4±9,4%.

3. *Мощность волн низкой частоты (low frequency, LF)* находятся в диапазоне от 0,15 до 0,04 Гц и отражают активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). Высокие абсолютные значения наблюдаются у здоровых людей. Доля волн в общем спектре снижается при физической нагрузке, стрессе, различных заболеваниях. У здоровых людей в покое нормальное значение составляет 1170±416 мс² – в абсолютных значениях, 33,68±9,04% - в процентах. LF в nu вычисляется по формуле: LFnu = LF/(TP-VLF) x 100%. В норме - 50,6±9,4%.

4. *Мощность волны очень низкой частоты (very low frequency, VLF)* находятся в диапазоне от 0,04 до 0,0033 Гц и отражают активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Среднее абсолютное значение у здоровых людей: $765 \pm 410 \text{ мс}^2$ и в процентах - $28,65 \pm 11,24\%$.

5. *Коэффициент вагосимпатического баланса (коэффициент LF/HF)* – отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). Повышается при активизации симпатической нервной системы (СНС), снижается при активации парасимпатической нервной системы (ПСНС). Среднее абсолютное значение у здоровых людей: 0,7-1,5.

Противопоказания к оценке ВСР с помощью спектрального анализа:

- Нестационарные участки записи.
- Аритмии (синусовый ритм с частотой эктопических сокращений более 5-10%, пароксизмальная тахикардия, миграция водителя ритма, фибрилляция предсердий в момент записи и т. д.).
- Наличие искусственного водителя ритма в случае, если частота импульсов, генерируемых им, более 10%.

Вариабельность ритма сердца оценивалась с помощью российской системы *НейроСофт*, и ее программного модуля *Поли-Спектр-Ритм*. Исследование включало запись ЭКГ в покое (300 кардиоинтервалов) и при проведении активной ортостатической пробы (ОСП). Оценка variability ритма сердца проводилась с 11.00 до 12.00 часов дня. Пациенты обследовались натощак, за 2 часа до исследования исключалось курение, прием алкоголя. Медикаментозное лечение отменялось с учетом периода полувыведения каждого препарата. После 10-минутного отдыха в положении лежа снималась ЭКГ (300 кардиоинтервалов) в I стандартном отведении. Затем пациента просили быстро встать (ОСП). В течение 6 минут происходила запись ЭКГ в положении стоя. Далее проводился спектральный анализ данных.

С целью диагностики вегетативной дисфункции использовался опросник, предложенный А.М. Вейном с соавт. (таблица 2.6). Пациенту предлагается бланк с вопросами, на который нужно выбрать и подчеркнуть нужный вариант ответа. Для количественной оценки имеющихся признаков каждому варианту ответа присвоено количество баллов от 1 до 10 в зависимости от удельного веса среди различных симптомов вегетативной дисфункции. Далее подсчитывается сумма баллов. У здоровых людей она не превышает 15 баллов [13].

Таблица 2.6.
Опросник для выявления признаков вегетативных изменений

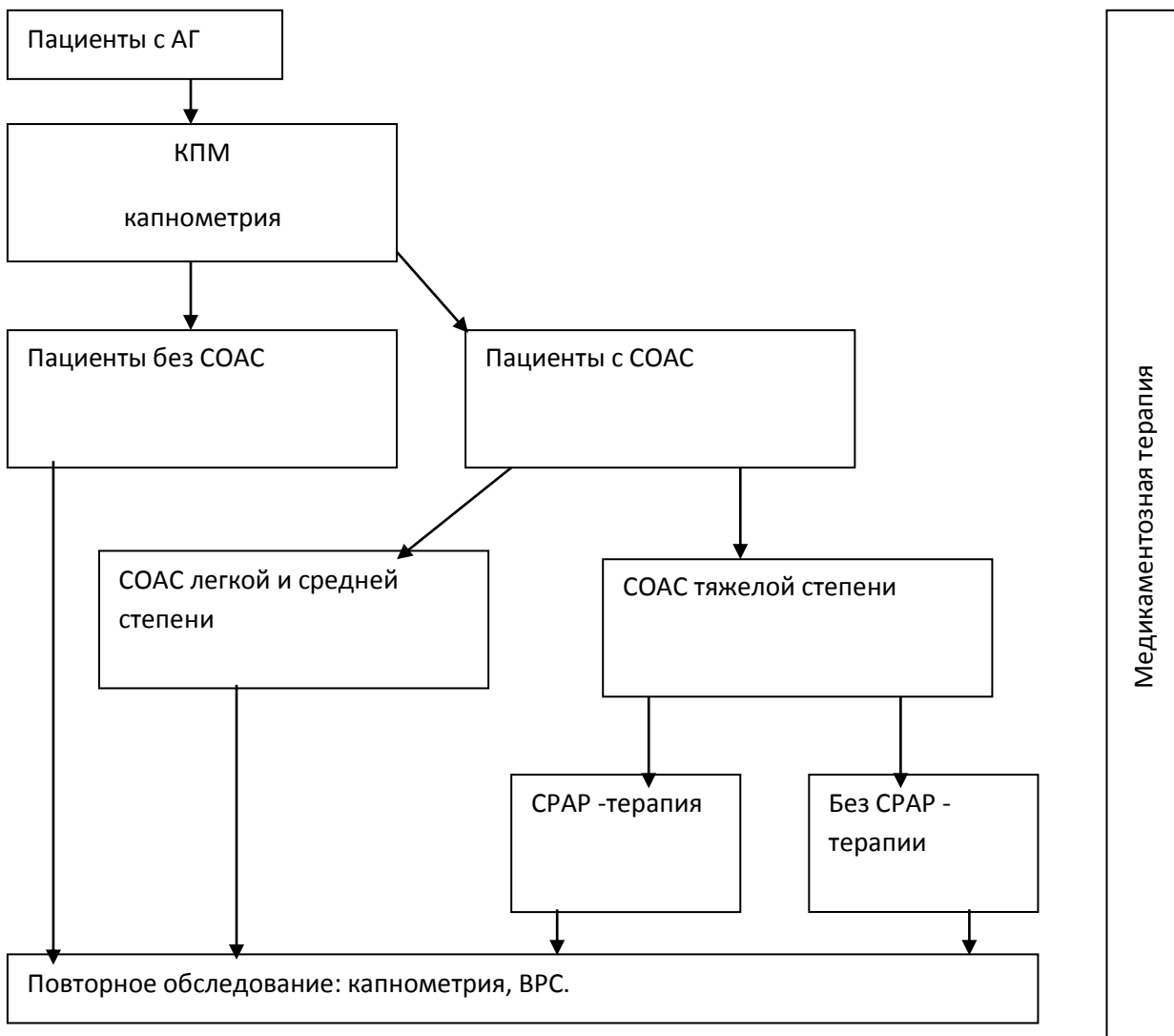
	да	нет	Баллы
1. Отмечаете ли вы при любом волнении склонность к: 1. покраснению лица? 2. побледнению лица?	Да да	Нет нет	3 3
2. Бывает ли у вас онемение или похолодание: 1. пальцев кистей, стоп? 2. целиком кистей, стоп?	Да да	Нет нет	3 4
3. Бывает ли у вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): 1. пальцев кистей, стоп? 2. целиком кистей, стоп?	Да да	Нет нет	5 5
4. Отмечаете ли вы повышенную потливость? в случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянно» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановок сердца».	Да	Нет	7
6. Бывают ли у вас часто ощущения затруднения при дыхании, чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (нужное подчеркнуть).	Да	Нет	7
7. Характерно ли для вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять?).	Да	Нет	7

Если «Да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительное пребывание в вертикальном положении (нужное подчеркнуть).			
9. Бывают ли у вас приступообразные головные боли? если «Да», то уточните: диффузные или только половина головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть).	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли вы нарушение сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания, б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями, в) чувство невыспанности. усталости при пробуждении утром.	Да	Нет	5

2.3 Дизайн исследования

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.3.



Примечание: КПМ – кардиопульмональное мониторирование, ВРС – вариабельность ритма сердца, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, АГ – артериальная гипертензия

Рисунок 2.3. Дизайн исследования

2.4 Программа терапии

Все пациенты получали антигипертензивную терапию в количестве, необходимом для достижения целевых значений АД, либо максимально возможного снижения АД на момент окончания исследования. Использовались препараты различных групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), мочегонные, агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона. Для оценки спектра антигипертензивной терапии у пациентов мы ввели балльную оценку [45]. За каждый препарат в максимальной рекомендуемой дозе начислялось 10 баллов, в половинной – 5 и так далее. За комбинацию препаратов к сумме добавляли 2 балла. Таким образом, для каждого пациента был вычислен свой балл для оценки спектра антигипертензивной терапии. Также оценивалась частота назначения той или иной группы медикаментов.

Среди пациентов с СОАС тяжелой степени были выделены 2 подгруппы (таблица 2.7). В первой подгруппе (CPAP(-)) пациенты получали гипотензивную терапию по вышеописанной схеме, во второй (CPAP(+)) – наряду с медикаментозным лечением использовалась терапия постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure, CPAP-терапия). Длительность наблюдения составила 2 месяца.

Таблица 2.7

Характеристики подгрупп пациентов с тяжелым СОАС.

Подгруппа	Подгруппа CPAP(-) 29 пациентов	Подгруппа CPAP(+) 16 пациентов	P
Возраст, лет	55,7±9,1	53,4±10,2	0,47
Мужчины/женщины	19/10	12/4	0,52
ИМТ, кг/м ²	41,1±9,4	38,3±4,0	0,27
САД, мм рт.ст.	151,6±23,3	143,6±19,2	0,28

ДАД, мм рт.ст.	86,4±13,1	83,7±14,7	0,57
Стаж АГ, лет	11,7±5,6	8,6±5,2	0,11
СД есть/нет	14/15	7/9	0,11
ИБС есть/нет	17/12	10/6	0,73

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, кг/м², САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

2.5 Статистическая обработка

Математическая обработка статистических данных проводилась с использованием программного пакета «Statistika 6.0» и «Statan» [15].

Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ); при ненормальном распределении – медиана и 25, 75 перцентили. Для проверки значимости различий применялся критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрические ранговые критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса – при отсутствии нормального распределения. Для анализа повторных измерений использовался парный критерий Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона (W). Связь признаков оценивалась при помощи корреляционных коэффициентов Пирсона и Спирмена, а также регрессионного анализа.

Для решения вопроса о предсказательной ценности полученной диагностической шкалы использовались критерий Фишера χ^2 , оценивалась чувствительность и специфичность, прогностическое значение полученного результата.

Нулевая гипотеза отвергалась, и различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

3.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

Особенности НРС оценивались у 76 пациентов с СОАС и АГ. Средний возраст пациентов составил $53,9 \pm 10,6$ лет. Среди них 26 женщин (34,2%) и 50 мужчин (65,8%).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести СОАС. В первую группу вошли пациенты с СОАС легкой и средней тяжести (31 человек), во вторую – пациенты с тяжелым СОАС (45 человек).

Средний возраст в группе 1 составил $52,5 \pm 12,2$ лет, в группе 2 – $54,9 \pm 9,4$ лет ($p=0,33$). По полу пациенты распределились следующим образом. Среди пациентов с легким и среднетяжелым СОАС было 12 женщин (38,7%) и 19 мужчин (61,3%), в группе тяжелого СОАС - 14 женщин (31,1%) и 31 мужчина (68,9%). По половому составу группы сопоставимы – $p=0,50$.

Антропометрические показатели пациентов двух групп представлены в таблице 3.1

Таблица 3.1

Антропометрические характеристики пациентов

Показатель	Группа 1 n=31	Группа 2 n=45	p
ИМТ, кг/м ²	$36,1 \pm 7,1$	$40,1 \pm 7,9$	0,03
Вес, кг	$113,3 \pm 24,0$	$113,2 \pm 21,6$	0,99
ОШ, см	$42,5 \pm 3,7$	$44,7 \pm 3,9$	0,02
ОГ, см	$115,6 \pm 16,5$	$120,6 \pm 16,9$	0,22
ОБ, см	$117,0 \pm 15,1$	$122,3 \pm 16,7$	0,18

ПЖТ, %	37,2±7,5	37,2±10,7	0,98
ВЖ, ед.	17,0±5,8	17,1±5,3	0,66

Пациенты значительно отличались по ИМТ и ОШ. Группы не различались по ОТ, ОБ, весу, а также уровню ВЖ и ПЖТ в организме.

По наличию сопутствующих заболеваний пациенты распределились следующим образом: СД 2 типа имели 26 человек, ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) – 38 человек. По этому показателю группы 1 и 2 не различались между собой.

Пациентов с АГ, но без нарушений дыхания во время сна (ИАГ<5 событий/час), составили группу контроля. В группу контроля вошло 14 человек (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Клинические характеристики группы контроля

Показатель	Группа контроля, n=14	p*	p**
Возраст, лет	50,7±12,2	0,68	0,21
Мужчины/женщины	8/6	0,70	0,38
ИМТ	31,8±4,4	0,11	0,01
ОШ	41,1±3,7	0,39	0,03
ОТ	100,1±7,7	0,02	0,003
ОБ	105,3±8,9	0,06	0,01
ПЖТ	36,2±12,1	0,81	0,85
ВЖ	12,2±3,2	0,09	0,03

p* - уровень статистической значимости для группы контроля и группы 1,

p** - уровень статистической значимости для группы контроля и группы 2.

По антропометрическим характеристикам группа контроля была сопоставима по большинству показателей с группой легкого и среднетяжелого апноэ. При сравнении с группой тяжелого апноэ получены значимые отличия. В группе пациентов с ИАГ более 30 значимо выше по сравнению с группой контроля были показатели ИМТ, ОШ, ОТ, ОБ и ВЖ.

Группа контроля не отличалась от групп 1 и 2 по наличию сопутствующих заболеваний (СД 2 типа страдал 1 пациент, ИБС – 4).

3.2 Характеристики нарушений дыхания во время сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

Кардиопульмональное мониторирование

Показатели КПМ в двух группах представлены в таблице 3.3. Группы достоверно различались по всем показателям.

Таблица 3.3

Показатели кардиопульмонального мониторирования

Показатель	Группа 1 n=31	Группа 2 n=45	p
ИАГ, событий в час	11,7±16,9	54,7±6,5	<0,001
ИР	13,9±17,6	57,5±6,8	<0,001
ИА, событий в час	5,0±21,1	39,4±4,9	<0,001
ИГ, событий в час	6,7±9,2	15,4±3,7	<0,001
ИД, событий в час	14,7±16,9	51,6±10,6	<0,001
Средняя SaO ₂ ,%	93,9±5,5	88,5±1,6	<0,001
Минимальная SaO ₂ ,%	79,4±11,3	65,3±11,2	<0,001
SaO ₂ ≤90%, мин.	27,9±160,5	211,1±36,4	<0,001
SaO ₂ ≤85%, мин.	5,1±142,7	123,3±8,8	<0,001
SaO ₂ ≤80%, мин.	1,5±98,6	70,0±3,5	<0,001
СПА, с.	47,8±9,8	33,7±8,4	<0,001

Результаты корреляционного анализа между показателями антропометрии и КПМ среди всей группы обследуемых представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Корреляционные взаимосвязи показателей КПМ и антропометрических данных

Показатель	ИМТ	ОТ	ОБ	ОШ
ИАГ, событий в час	0,16	0,09	0,05	0,24*
ИА, событий в час	0,07	0,04	0,01	0,16
ИГ, событий в час	0,31*	0,14	0,13	0,26*
ИД	0,29*	0,15	0,13	0,31*
Средняя SaO ₂ ,%	-0,43*	-0,27*	-0,23	-0,24*
Минимальная SaO ₂ ,%	-0,24*	-0,12	0,13	-0,20
SaO ₂ ≤90%, мин.	0,44*	0,28*	0,27*	0,24
SaO ₂ ≤85%, мин.	0,49*	0,29*	0,29*	0,25
SaO ₂ ≤80%, мин.	0,51*	0,31*	0,30*	0,26
СПА, с.	-0,20	-0,11	-0,17	-0,18

*- p<0,05

Тяжесть нарушений дыхания во время сна в большей степени коррелировала с ИМТ и ОШ.

Значимых корреляционных связей между данными КПМ, гендерными характеристиками и возрастом пациентов не получено.

При внутригрупповом анализе в группе СОАС легкой и средней тяжести объемы тела и ИМТ не влияли на показатели КПМ. Значимые корреляции выявлены с ПЖТ и ВЖ. В группе пациентов с тяжелым СОАС сохранялась прямая зависимость между антропометрическими показателями и данными КПМ: r=0,33, p=0,036 для ИМТ и ИД; r=-0,56, p<0,001 для ИМТ и средней

SaO₂; $r=-0,40$, $p=0,01$ для ИМТ и минимальной SaO₂; $r=0,50$, $p=0,008$ для ИМТ и временем десатурации менее 90%; $r=0,60$, $p=0,001$ для ИМТ и времени десатурации менее 85%. ПЖТ и ВЖ прямо влияли на тяжесть СОАС (таблица 3.5).

Таблица 3.5

Корреляционные взаимосвязи между показателями КПМ и составом тела

Показатель	Группа 1 СОАС легкой и средней степени		Группа 2 СОАС тяжелой степени	
	ПЖТ	ВЖ	ПЖТ	ВЖ
ИАГ, событий в час	-0,25	-0,01	-0,16	0,50 *
ИА, событий в час	-0,38	-0,10	-0,24	0,42 *
ИГ, событий в час	-0,06	-0,11	0,21	0,65
ИД	-0,26	0,01	0,02	0,38*
SaO ₂ ≤90%, мин.	0,13	0,51*	0,16	0,14
Средняя SaO ₂ , %	-0,36	-0,44 *	0,01	-0,06
СПА, с.	0,50*	0,003	-0,25	-0,25

* - $p < 0,05$.

Опросник Эпворта

Уровень дневной сонливости был значимо выше у пациентов с тяжелым СОАС. В группе 1 средний балл составил $6,5 \pm 4,0$, во группе 2 - $12,8 \pm 6,8$ баллов, $p=0,003$. В первой группе пациенты распределились следующим образом: менее 8 баллов - 19 человек, от 8 до 10 баллов – 6 человек, более 10 баллов – 6 человек. В группе пациентов с тяжелым СОАС: менее 8 баллов - 15 человек, от 8 до 10 баллов – 6 человек, более 10 баллов – 24 человека.

Корреляции между показателями КПМ и опросником Эпворта представлены в таблице 3.6.

Корреляционные взаимосвязи между показателями КПМ и уровнем дневной сонливости по опроснику Эпворта

Показатель	Все обследованные	Группа 1	Группа 2
ИАГ, событий в час	0,46*	-0,06	0,12
ИА, событий в час	0,29	-0,28	-0,07
ИГ, событий в час	0,50*	-0,18	0,31
ИД	0,60*	-0,25	0,52*
Средняя SaO ₂ , %	-0,61*	-0,16	-0,52*
Минимальная SaO ₂ , %	-0,52*	-0,03	-0,43
SaO ₂ ≤90%, мин.	0,69*	0,14	0,64*
SaO ₂ ≤85%, мин.	0,67*	-0,07	0,65*
SaO ₂ ≤80%, мин.	0,59*	0,11	0,56*
СПА, с.	-0,20	0,24	0,24

*-p< 0,05

При анализе всей группы пациентов, а также группы тяжелого СОАС выявлены прямые корреляционных взаимосвязей между количеством баллов, полученных при заполнении опросника, и ИАГ, ИГ, ИД, а также временем, в течение которого уровень сатурации кислорода крови был ниже должного. Средний и минимальный уровень SaO₂ находились в обратной зависимости от степени дневной сонливости. В группе легкого и среднетяжелого апноэ этих взаимосвязей нет.

Кроме того, у всех обследованных на уровень дневной сонливости оказывала прямое влияние стадия АГ – r=0,38, p=0,024. Значимых корреляций с возрастом и полом пациентов и баллом в опроснике Эпворта не получено.

3.3. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна различных степеней тяжести

Средняя продолжительность АГ составила $9,8 \pm 6,0$ лет. В группе 1 стаж АГ составил $8,5 \pm 6,5$ лет, в группе 2 – $10,6 \pm 5,6$ лет. Достоверных различий по этому показателю между группами получено не было ($p=0,18$).

Средние показатели систолического и диастолического АД приведены в таблице 3.7. Группы были сопоставимы.

Таблица 3.7

Средние показатели артериального давления в группах пациентов

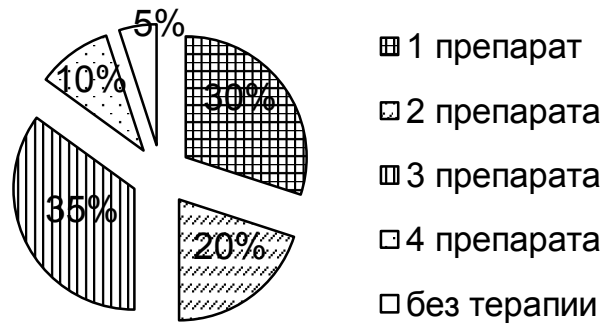
Показатели	Группа 1	Группа 2	p
САД, мм рт. ст.	$150,8 \pm 21,4$	$148,8 \pm 22,0$	0,71
ДАД, мм рт. ст.	$83,3 \pm 12,7$	$85,4 \pm 13,5$	0,53

Исходно средний балл спектра антигипертензивной терапии в группе 1 составил $10,9 \pm 8,4$, в группе 2 - $17,7 \pm 9,4$ баллов, $p=0,01$. Частота использования комбинированной терапии в первой группе составила 65%, во второй – 84,4%, $p=0,05$ (рисунок 3.1).

Таким образом, пациенты с тяжелым СОАС использовали большее количество препаратов и большие их дозы. У 8 пациентов из первой группы исходно (на фоне текущей антигипертензивной терапии) были зафиксированы нормальные цифры АД (25,8%), во второй группе таких пациентов было – 12 (26,7%), $p=0,93$. Не получали лечения АГ 2 человека из первой группы и 1 человек из второй.

Далее был проведен анализ медикаментозной терапии, а именно – препараты каких групп чаще используются в терапии АГ (рисунок 3.2).

Группа 1



Группа 2

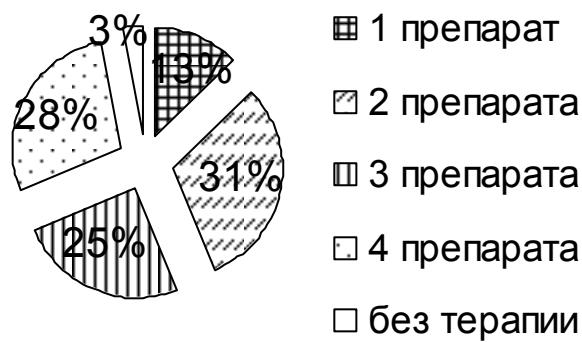


Рисунок 3.1 Комбинации препаратов в схемах антигипертензивной терапии в группах 1 и 2

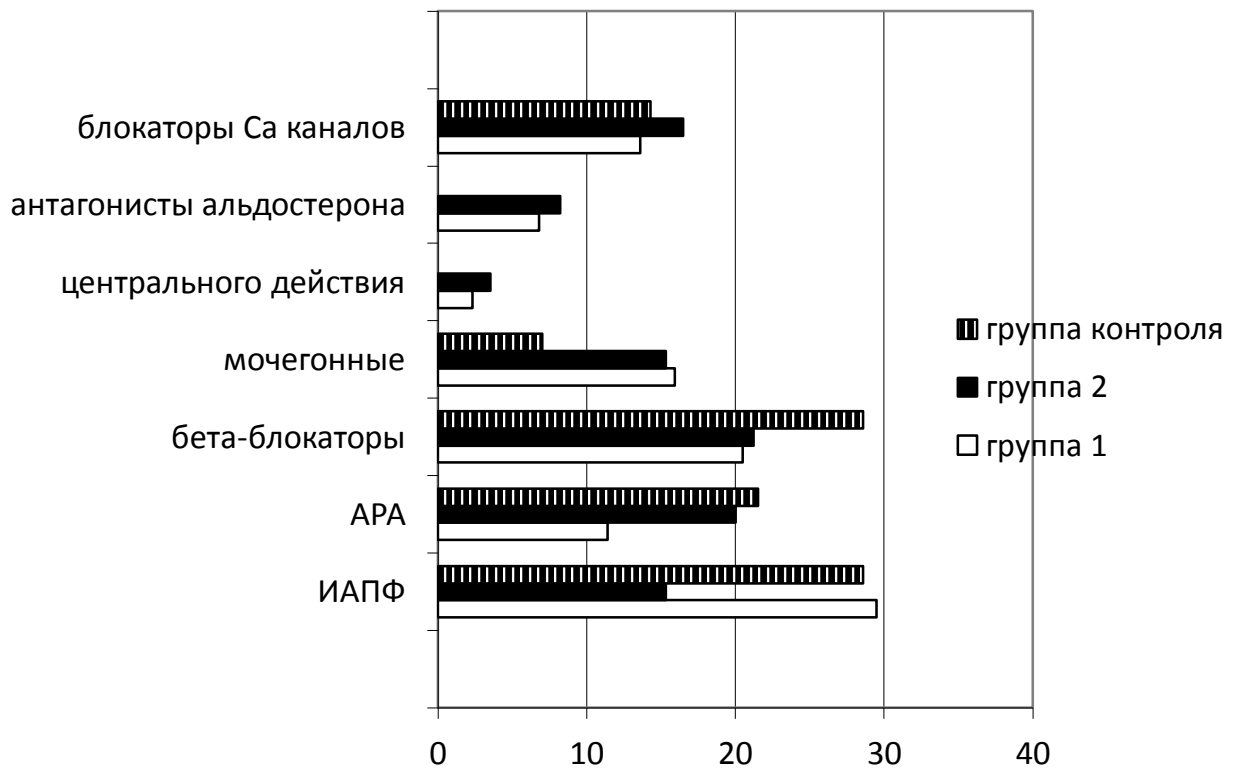


Рисунок 3.2 Фармакологические группы препаратов, %

Значимых различий по фармакологическому составу антигипертензивной терапии получено не было.

Средний стаж АГ в группе контроля составил $10,1 \pm 7,8$ лет, уровень САД $145,5 \pm 25,4$ мм рт.ст., уровень ДАД - $82,4 \pm 8,9$ мм рт.ст. Группа контроля была сопоставима по характеристикам АГ как с группой пациентов с легким и среднетяжелым СОАС, так и с группой тяжелого апноэ (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Характеристики АГ в группе контроля

Показатель	Группа контроля	p*	p**
Стаж АГ	$10,1 \pm 7,8$	0,56	0,84
САД, мм рт.ст	$145,5 \pm 25,4$	0,56	0,71
ДАД, мм рт.ст	$82,4 \pm 8,9$	0,85	0,55

p* - уровень статистической значимости для группы контроля и группы 1,

p** - уровень статистической значимости для группы контроля и группы 2.

Средний балл спектра антигипертензивной терапии в группе контроля составил $12,7 \pm 5,3$. Различий по этому показателю между группой контроля и опытными группами не получено (для группы 1 - $p=0,94$, для группы 2 - $p=0,19$).

Распределение групп используемых медикаментов представлено на рисунке 3.2. Среди пациентов группы контроля не использовались препараты центрального действия и антагонисты альдостерона, в остальных группах не различались.

3.4 Особенности регуляции дыхания у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна в дневное время

Наличие НРС определялось по наличию жалоб и данным капнометрии у – 21 (67,7%) пациента из первой группы, и у 14 (31,1%) – из второй, $p=0,002$; по данным только капнометрии – у 8 (25,8%) и 12 (26,7%), соответственно, $p=0,93$. Только по данным Наймигентского опросника НРС можно было

заподозрить у 2 пациентов из первой группы (6,5%) и 16 (35,5%) пациентов из второй группы, $p=0,002$. Трое пациентов (6,7%) были исключены из анализа, так как имели нормальные показатели капнометрии и не предъявляли специфических жалоб. Все они имели СОАС тяжелой степени. Напомним, что проба с произвольной гипервентиляцией не проводилась из-за наличия противопоказаний.

Показатели капнометрии и бальная оценка жалоб по Наймигентскому опроснику в группах представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Сравнение групп по показателю $FetCO_2$ и Наймигентскому опроснику
(Т-тест)

Показатель	Группа 1 n=31	Группа 2 n=42	p
$FetCO_2$	4,14±0,45	4,54±0,67	0,007
Наймигентский опросник	19,5±13,7	19,2±13,4	0,96

Группы значимо различались между собой по уровню $FetCO_2$. Показатель был выше в группе пациентов с тяжелым СОАС.

При проведении корреляционного анализа среди всей группы обследуемых получены следующие результаты (таблица 3.10).

Таблица 3.10

Корреляционные взаимосвязи между характеристиками НРС и КПМ

Показатель	$FetCO_2$	Наймигентский опросник
ИАГ, событий в час	0,31*	-0,06
ИА, событий в час	0,28*	-0,15
ИГ, событий в час	0,12	0,16
ИД	0,40*	0,05
Средняя SaO_2 , %	-0,33*	-0,28
Минимальная SaO_2 , %	-0,45*	-0,15

SaO ₂ ≤90%, мин.	0,54*	0,37*
SaO ₂ ≤85%, мин.	0,54*	0,42*
SaO ₂ ≤80%, мин.	0,51*	0,40*
СПА, с.	-0,23	0,06
Эпфорт	0,25	0,44*

* - p<0,05.

Таким образом, с увеличением степени тяжести СОАС происходило увеличение FetCO₂. При этом наличие субъективных жалоб в большей степени зависело от продолжительности эпизодов десатурации в течение ночи. Наличие гипервентиляционных жалоб прямо зависело от степени дневной сонливости по опроснику Эпворта.

При анализе внутригрупповых корреляций картина несколько менялась (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Корреляционные взаимосвязи между характеристиками НРС и КПМ в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 n=31		Группа 2 n=42	
	FetCO ₂	Наймигентский опросник	FetCO ₂	Наймигентский опросник
ИАГ, событий в час	-0,04	-0,15	0,09	-0,12
ИА, событий в час	-0,15	-0,08	0,11	-0,27
ИГ, событий в час	0,12	-0,12	-0,08	0,38
ИД	0,08	-0,15	0,03	0,29
Средняя SaO ₂ ,%	0,18	0,03	-0,25	-0,50*
Минимальная SaO ₂ ,%	-0,11	0,32	-0,47*	-0,54*

SaO ₂ ≤90%, мин.	-0,15	-0,31	0,53*	0,72*
SaO ₂ ≤85%, мин.	0,02	-0,28	0,52*	0,71*
SaO ₂ ≤80%, мин.	-0,02	-0,26	0,49*	0,64*
СПА, с.	-0,23	0,16	0,01	-0,07
Эпфорт	-0,18	0,28	0,22	0,67*

*-p<0,05.

В группе 1 не было выявлено статистически значимых корреляций, но с увеличением степени тяжести СОАС наблюдалась тенденция к снижению FetCO₂. В группе тяжелого СОАС сохранялась положительная взаимосвязь между продолжительностью десатурации и FetCO₂. Это касалось не только показателей КПМ, но и данных Наймигентского опросника. В целом корреляции в двух группах носили разнонаправленный характер, свидетельствуя о противоположном влиянии СОАС различных степеней тяжести на дыхательный паттерн.

При сравнении показателей капнометрии и данных Наймигентского опросника в группах с разными стадиями АГ с помощью дисперсионного анализа различий не получено: для капнометрии - p=0,99, для Наймигентского опросника – p=0,41.

Наличие или отсутствием ИБС не влияло на показатели капнометрии (p=0,42) и результат, полученный при заполнении Наймигентского опросника (p=0,23).

Средний балл по Наймигентскому опроснику был значимо выше у женщин в группе тяжелого СОАС – p=0,044, в группе легкого и среднетяжелого СОАС данный мужчин и женщин не различались – p=0,721.

В контрольной группе всем пациентам наличие НРС было выставлено по данным капнометрии. Средний балл по Наймигентскому опроснику составил 14,5±5,5, максимальный – 21 балл, минимальный – 3 балла.

При сравнении группы контроля с основными группами не было получено статистически достоверных различий, как по показателям капнометрии (рисунок 3.3), так и по наличию субъективных

гипервентиляционных жалоб ($p=0,50$ для группы контроля и группы 1, $p=0,51$ для группы контроля и группы 2).

При сравнении групп с СОАС показатель $FetCO_2$ был значимо выше у пациентов с тяжелым апноэ.

При проведении корреляционного анализа в группе контроля значимая отрицательная корреляционная связь получена между $FetCO_2$ и возрастом пациентов ($r=-0.83$, $p=0,01$).

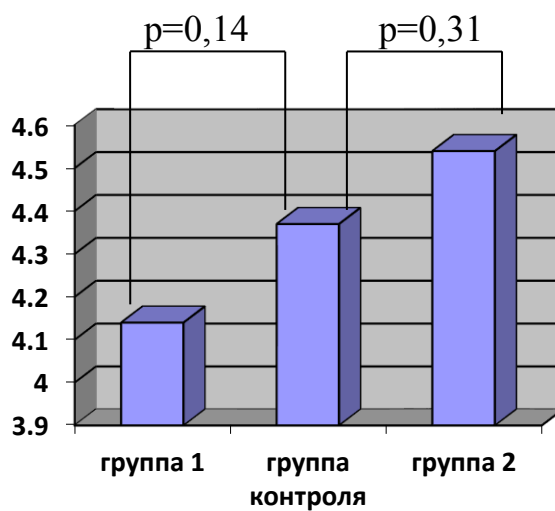


Рисунок 3.3 Показатели $FetCO_2$ (%) в группах наблюдения и контроля

3.5 Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

При проведении корреляционного анализа между показателями КПМ и ВРС среди всех обследованных было выявлено увеличение доли гуморально-метаболических и симпатических влияний на сердечный ритм с увеличением степени тяжести СОАС (таблица 3.12).

Корреляционные взаимосвязи между показателями КПМ и ВРС среди всей группы наблюдения, в покое

Показатель	VLF	LF	HF	VLF	LF	HF	LF	HF
	мс	мс	мс	%	%	%	Nu	nu
ИАГ, событий в час	0,07	-0,16	-0,26	0,39*	-0,14	-0,33*	0,23	-0,23
ИА, событий в час	0,04	-0,25	-0,35*	0,46*	-0,13	-0,33*	0,28*	-0,28*
ИГ, событий в час	0,01	-0,24	0,24	-0,11	-0,11	-0,40*	-0,09	0,09
ИД	0,04	-0,16	-0,25	0,35*	-0,14	-0,35*	0,28*	-0,28*
СПА, с.	0,17	0,29*	0,35*	-0,40*	0,11	0,35*	-0,29*	0,29*
Эпфорт	0,08	0,01	0,02	0,02	-0,07	-0,01	0,09	-0,09

* - $p < 0,05$

При увеличении ИАГ и ИА происходило увеличение доли волн VLF в общем спектре. Их доля уменьшалась при нарастании средней продолжительности апноэ (СПА) ($r = -0,40$, $p < 0,05$). При этом СПА обратно зависела от степени тяжести СОАС ($r = -0,66$, $p < 0,05$). Доля HF-волн, напротив, достоверно снижается с возрастанием тяжести СОАС. Между СПА и долей HF- волн получена положительная корреляция.

Общая мощность спектра снижалась при увеличении ИАГ, но изменения не были достоверны ($r = -0,14$, $p > 0,05$). Корреляция коэффициента LF/HF и ИАГ была положительной, но не достигла статистически значимого уровня ($r = 0,15$, $p > 0,05$).

В группе 1 с увеличением ИАГ происходило снижение доли HF-волн в общем спектре. Процентный вклад волн VLF достоверно возрастал с увеличением ИАГ ($r = 0,48$, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание существенное влияние СПА на ВРС у пациентов данной группы. Вероятно, именно

продолжительность каждого эпизода апноэ в данном случае имеет решающее значение (таблица 3.13).

Таблица 3.13

Корреляционные взаимосвязи показателей variability ритма сердца и кардиопульмонального мониторинга в покое, группа 1

Показатель	VLF	LF	HF	VLF	LF	HF	LF	HF
	мс	мс	мс	%	%	%	nu	nu
ИАГ, событий в час	0,02	-0,22	-0,42*	0,48*	-0,03	-0,46*	0,32	-0,32
ИА, событий в час	-0,04	-0,23	-0,38	0,37	0,01	-0,33	0,17	-0,17
ИГ, событий в час	0,17	0,01	-0,12	0,20	-0,06	-0,25	0,29	-0,29
ИД	-0,27	-0,27	-0,39	0,30	-0,05	-0,37	0,37	-0,37
СПА, с.	0,27	0,34	0,48*	-0,45*	-0,05	0,48*	-0,50*	0,50*
Эпфорт	-0,25	-0,17	-0,02	-0,16	-0,01	0,30	-0,07	0,07

* - $p < 0,05$

В группе 2 выраженность нарушений дыхания оказывала непосредственное влияние на регуляцию сердечного ритма: с увеличением ИАГ и ИА происходило снижение доли волн как низкой, так и высокой частоты (таблица 3.14). Коэффициент LF/HF прямо коррелировал с ИА ($r=0,43$, $p < 0,05$).

Что касается вклада VLF-волн в регуляцию сердечного ритма, в этой группе сохранялось увеличение доли гуморально-метаболических влияний параллельно нарастанию тяжести СОАС. Кроме того, у пациентов с тяжелым СОАС доля VLF-волн преобладала (рисунок 3.4).

Корреляционные взаимосвязи показателей variability ритма сердца и кардиопульмонального мониторингования в покое, группа 2

Показатель	VLF	LF	HF	VLF	LF	HF	LF	HF
	мс	мс	мс	%	%	%	Nu	nu
ИАГ, событий в час	-0,21	-0,40*	-0,45*	0,42*	-0,06	-0,40*	0,32	-0,32
ИА, событий в час	-0,30	-0,57*	-0,57*	0,64*	-0,02	-0,64*	0,54*	-0,54*
ИГ, событий в час	0,27	0,46*	-0,60*	-0,54*	0,04	0,55*	-0,45*	0,45*
ИД	-0,08	-0,24	-0,32	0,31	-0,05	-0,38	0,32	-0,32
СПА, с.	0,38	0,38	0,24	-0,11	0,03	0,15	-0,10	0,10
Эпфорт	0,18	0,15	0,07	0,002	-0,05	-0,06	0,14	-0,14

* - $p < 0,05$

Продолжительность апноэ в этой группе не играла значительной роли – статистически значимых корреляций между СПА и показателями ВРС не получено.

В норме, при переходе в вертикальное положение в большей степени снижается мощность высокочастотных компонентов и в меньшей – мощность низкочастотных волн. Спектральная мощность LF-компонента, отражающая активность симпатического отдела ВНС, в абсолютных числах меняется незначительно или незначительно возрастает. В итоге относительная мощность низкочастотных компонентов в нормализованных единицах и процентах возрастает. Коэффициент LF/HF возрастает в 3,5-10 раз [27].

При проведении ОСП в группе 1 происходило некоторое увеличение общей мощности спектра за счет низкочастотных волн и волн очень низкой частоты. Коэффициент LF/HF возрастал при проведении ОСП (рисунок 3.5). Увеличивалась доля LF-волн в nu (таблица 3.15)

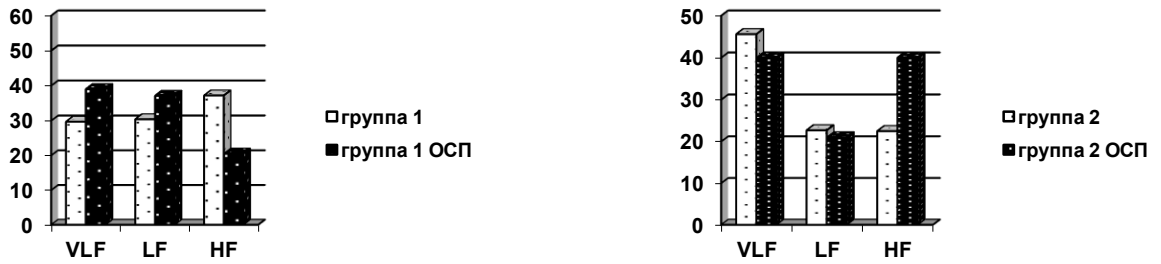
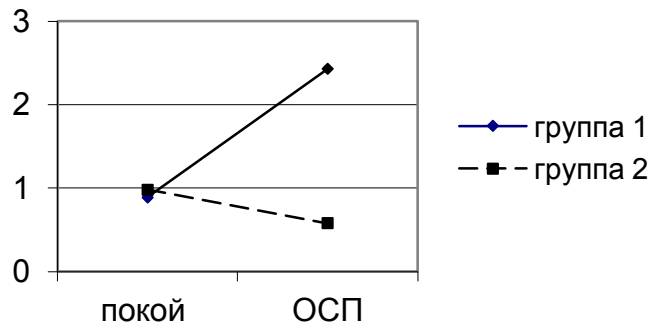


Рисунок 3.4 Доля волн разной частоты в общем спектре.

В группе 2 – при проведении ОСП общая мощность спектра значительно увеличивалась. Увеличение доли HF-волн в регуляцию сердечного ритма в этой группе пациентов было более значимым и дополнялось уменьшением коэффициент LF/HF, и снижением LF-волн в пи. Сохранялось избыточные гуморально-метаболические влияния на сердечный ритм при проведении функциональной пробы (таблица 3.15).



Примечание: ОСП– ортостатическая проба.

Рисунок 3.5. Коэффициент LF/HF в покое и при проведении ортостатической пробы

При сравнении групп по показателям ВРС в покое достоверных различий не получено (таблица 3.15). Но при проведении функциональной пробы группы достоверно различались по нескольким показателям. Влияние отделов нервной системы на сердечный ритм было противоположным. У пациентов с тяжелым СОАС при проведении ОСП происходило

парадоксальное увеличение доли HF-волн и значимое снижение коэффициента LF/HF. Группы значимо различались по коэффициенту K30/15. Коэффициент отражает реактивность парасимпатического отдела ВНС. В норме он находится в интервале от 1,25 до 1,75. Низкий коэффициент K30/15 указывает на недостаточность функции n.vagus, характеризуя ухудшение функционального состояния организма [27]. В большей степени показатель был снижен в группе легкого и среднетяжелого апноэ. В группе пациентов с тяжелым СОАС находился на нижней границе нормы.

Таблица 3.15

Особенности ВРС у пациентов с СОАС разных степеней тяжести в покое и при проведении ОСП (внутригрупповой и межгрупповой анализ)

Показатель	Группа 1		Группа 2		p*	p**
	В покое	ОСП	В покое	ОСП		
TP, мс	2143 (516;3325)	2293 (571;3349)	1619 (602;3077)	2205 (840;8898)	0,81	0,43
p***	0,11		0,02			
LF/HF	0,89 (0,45;2,4)	2,43 (1,01;3,78)	0,98 (0,48;2,02)	0,58 (0,37;1,12)	0,94	0,01
p***	0,01		0,26			
SDNN	53 (24;67)	52 (31;74)	41 (21,5;61,5)	42 (25;96)	0,58	0,96
p***	0,86		0,15			
VLF, мс	476 (227;881)	607 (432;1136)	626 (243;1240)	819 (361;1960)	0,39	0,29
p***	0,04		0,009			
LF, мс	332 (142;1207)	565 (231;1243)	340 (133;798)	453 (174;1645)	0,56	0,94
p***	0,68		0,08			
HF, мс	665	557	425	950	0,59	0,30

	(106;1769)	(60;1235)	(49,7;1136)	(112;4651)		
p***	0,01		0,03			
VLF, %	29,7 (19,1;48,9)	39 (23,6;54,7)	45,6 (33,2;63,5)	40 (15,5;64)	0,10	0,92
p***	0,03		0,81			
LF, %	30,4 (17,2;36)	37,1 (18,3;44)	22,7 (14,5;32,9)	21 (16,7;29)	0,28	0,01
p***	0,28		0,78			
HF, %	37,2 (20,8;49,2)	20,5 (7;32,4)	22,5 (6,7;43,9)	40 (17,2;59,3)	0,27	0,04
p***	0,002		0,69			
LF, nu	47 (31,2;70,7)	70,8 (50,3;79,1)	51,7 (32,5;72,8)	36,6 (27,2;52,8)	0,63	0,01
p***	0,005		0,33			
HF, nu	53 (29,3;68,8)	29,2 (20,9;49,7)	48,2 (27,1;67,4)	63,4 (47,2;72,8)	0,63	0,01
p***	0,006		0,33			
K30/15		1,04 (1,01;1,19)		1,16 (1,09;1,35)		0,002

Примечание: p*- уровень статистической значимости для межгруппового сравнения показателей в покое.

p** - уровень статистической значимости для межгруппового сравнения показателей при проведении ОСП,

p*** - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в покое и при проведении ОСП внутри группы.

При сравнении группы контроля с группами наблюдения статистически значимые различия получены между показателями ВРС при проведении ОСП (таблица 3.16).

Показатели ВРС при проведении ОСП в группе контроля

Показатель	Группа контроля	Группа 1	p*	Группа 2	p**
LF/HF	3,33±3,0	3,20±3,6	0,72	1,41±2,1	0,04
LF, nu	67,4±19,3	61,6±22,6	0,74	42,7±20	0,04
HF, nu	32,6±19,3	38,4±22,6	0,74	57,3±20	0,04

p* - уровень статистической значимости для группы контроля и группы легкого и среднетяжелого СОАС,

p** - уровень статистической значимости для группы контроля и группы тяжелого СОАС.

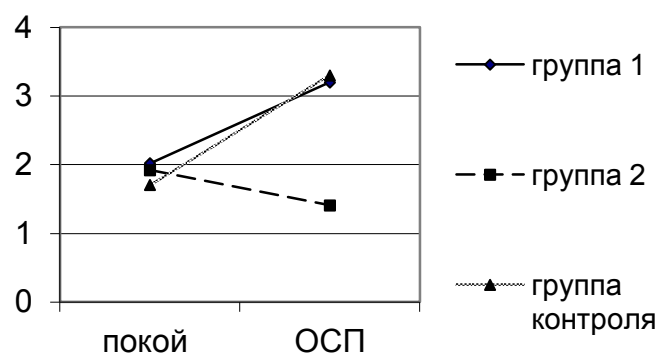


Рисунок 3.6. Коэффициент LF/HF в покое и при проведении ортостатической пробы

По остальным показателям группы не различались. Таким образом, изменения в регуляции сердечного ритма в группе контроля были подобны изменениям в группе легкого и среднетяжелого апноэ. Это может свидетельствовать о преимущественном вкладе АГ в вегетативную регуляцию сердечного ритма. У пациентов в группе контроля и с СОАС легкой и средней тяжести дыхательные нарушения во время сна не

оказывают дополнительного отрицательного воздействия на регуляцию сердечного ритма.

Значимых корреляционных связей между характеристиками НРС и ВРС не получено.

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений.

В первой группе средний балл при заполнении опросника составил $36,3 \pm 15,4$ балла, во второй – $37,5 \pm 13,1$ балл. Достоверных различий между группами не получено. В группе легкого и среднетяжелого апноэ 2 человека набрали менее 15 баллов, в группе тяжелого СОАС – 1 человек. При сравнении обследуемых с группой контроля различий не получено - $p=0,82$, для группы 1 и $p=0,68$ для группы 2.

Данные корреляционного анализа представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17.

Корреляционные взаимосвязи между опросником вегетативных изменений и клиническими характеристиками пациентов

Показатель	Все	Группа 1	Группа 2
Стаж АГ, лет	0,40*	0,13	0,61*
САД, мм рт ст	-0,34	-0,66*	-0,07
ДАД, мм рт ст	-0,11	-0,40	0,14
Наймигентский опросник	0,77*	0,69*	0,86*
FetCO ₂	0,26	0,0008	0,44
ИМТ	0,47*	0,29	0,65*
ИАГ	-0,13	-0,05	-0,50*
SaO ₂ >80%	0,38*	-0,20	0,63*
Эпфорт	0,28	-0,04	0,53*

* - $p < 0,05$

Балл по опроснику вегетативных изменений возрастал при увеличении стажа АГ, ИМТ и длительности десатурации в течение ночи. Одновременно с

увеличением вегетативных изменений росло и число гипервентиляционных жалоб, а также уровень дневной сонливости в группе тяжелого апноэ.

В группе тяжелого СОАС положительная корреляция между баллом по опроснику и $F_{et}CO_2$ была близка к статистически значимой – $r=0,44$, $p=0,059$.

В группе контроля сохранялась положительная корреляция между опросником вегетативных изменений и Наймигентским опросником – $r=0,98$, $p=0,04$. Связь с длительностью АГ и ИМТ не достигала статистической значимости ($r=-0,03$, $p=0,98$ и $r=0,93$, $p=0,24$, соответственно).

3.6 Построение шкалы для диагностики нейрореспираторного синдрома у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

Анализ результатов исследований проводился с целью обобщения информации об особенностях НРС у пациентов с СОАС и АГ, выявления определяющих факторов, влияющих на самочувствие больных и разработки рекомендаций, по повышению эффективности лечения.

Обработка результатов исследований проводилась методами регрессионного и корреляционного анализов с помощью программ расчета Ststistica 6.0 и Statan [15].

Проведено исследование влияния различных факторов на $F_{et}CO_2$. Ранжирование влияния факторов показало, что значимо влияют на $F_{et}CO_2$ лишь два фактора: ИМТ ($r=0,262$, $p<0,05$) и СД ($r=0,196$, $p<0,05$). Такие факторы как стаж гипертонической болезни, наличие ИБС, стадия гипертонической болезни не оказывали значимого влияния на данные капнометрии. Получено уравнение множественной регрессии ($R^2=0,586$, $F=0,586$, $p<0,001$):

$$F_{et}CO_2 = 3.648 + 0.02002ИМТ + 0,1368СД$$

С помощью полученной зависимости были построены номограммы, связывающие $F_{et}CO_2$ и ИМТ, и приведенные на рисунке 3.7.

Используя номограмму, врач на приеме может определить значение $F_{et}CO_2$, не проводя капнометрию. Это позволит скорректировать лечебную тактику для конкретного пациента.

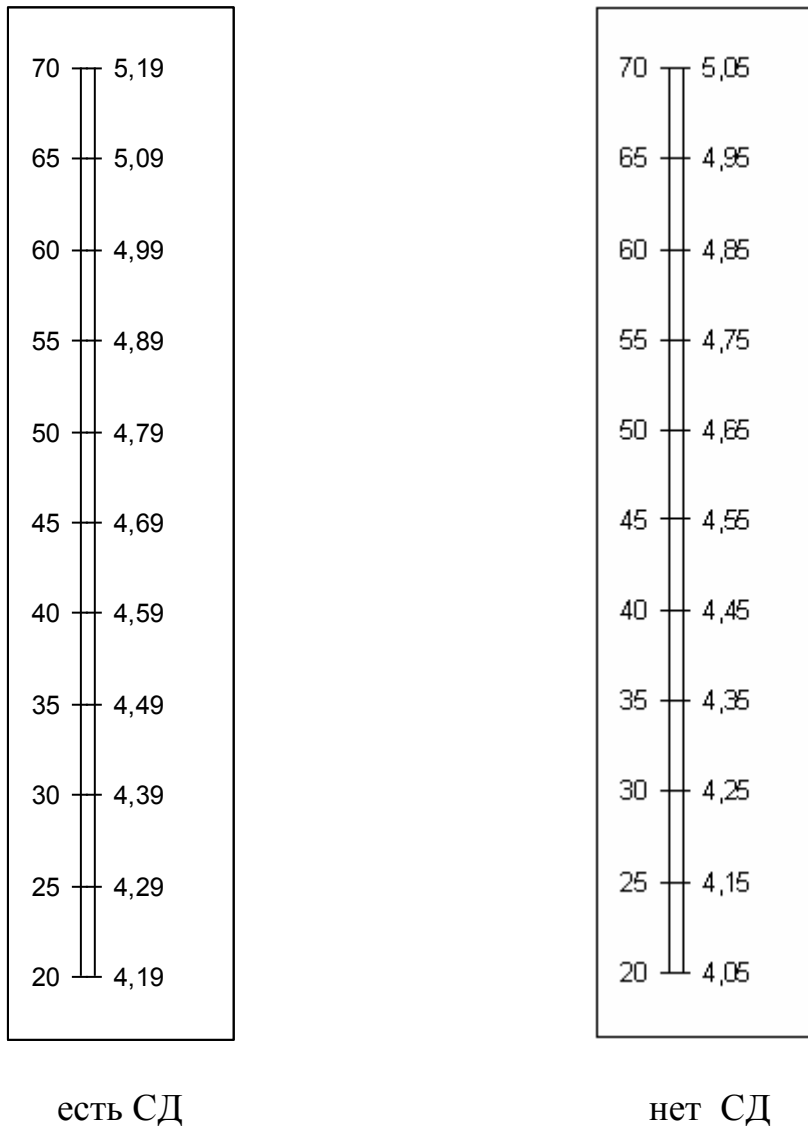


Рис. 3.7 Номограммы, связывающие $F_{et}CO_2$, сахарный диабет и ИМТ.

Для подтверждения значимости данного регрессионного уравнения нами была проведена оценка чувствительности и специфичности метода в сравнении с проведением капнометрии (таблица 3.18).

Результаты капнометрии и регрессионной модели

Результаты теста	Наличие состояния (капнометрия)		всего
	Больные	Здоровые	
Положительный результат	64	3	67
Отрицательный результат	3	3	6
всего	67	6	73

После проведенных вычислений, чувствительность составила – 96%, специфичность – 50%. Прогностическая ценность положительного результата – 96% ($\chi^2=15,13$; $p=0,0001$), отрицательного – 50%. Индекс точности – 92%.

Таким образом, если по номограмме у пациента с СОАС и АГ получено низкое значение $FetCO_2$, проведение капнометрии не обязательно - можно предполагать у него наличие НРС с точностью 92%. Если же получено нормальное значение, для исключения НРС все же необходимо проведение капнометрии, ППГВ и заполнение Наймигенского опросника.

Далее мы оценивали, влияние СОАС на показатель $FetCO_2$. На первом этапе проведено исследование зависимостей ИМТ от факта заболевания (переменная G, которая может принимать только два значения: 1 – есть СОАС, и 0 – нет СОАС) и СД, которая также может принимать только два значения (0 и 1 при отсутствии и наличии диабета). Оба фактора существенно влияли на ИМТ: для G - $r=0,376$, $p<0,05$ и для СД - $r=0,436$, $p<0,05$. Получена зависимость ($R^2=0,136$, $F=6,41$, $p<0,001$):

$$ИМТ = 30,98 + 6,575G + 6.179СД$$

По результатам анализа можно сделать вывод о том, чем выше ИМТ, тем тяжелее заболевание, причем наличие сахарного диабета ухудшает положение больного.

Это подтверждено в многочисленных исследованиях, что свидетельствует о том, что экспериментальные данные, которые подвергались анализу, являются достоверными и объективно отражают существующую действительность.

Представляет интерес влияние указанных факторов на $FetCO_2$. Для этого подставим полученную зависимость в предыдущую. Получено следующее уравнение:

$$FetCO_2 = 5.268 + 1.132G + 0,260CD .$$

Это означает, что наличие болезни (наличие СОАС) увеличивает $FetCO_2$ на 21,5%, наличие диабета увеличивает $FetCO_2$ на 4,9%, а совместное их действие увеличивает величину этого показателя на 26,4%.

Практический интерес представляет определение границ изменения ИМТ, которые бы соответствовали бы недопустимым значениям параметра $FetCO_2$. Известно, что допустимое значение этого параметра лежит в интервале от 4,7 до 5,7 [41]. Определяем зависимость $FetCO_2$ только от одного фактора – ИМТ, что имитирует первичный прием больного, когда никакие анализы еще не проводились и информация о его болезни отсутствует. Для врача важно дать очень быструю оценку возможности наличия у него болезни. Мы получили следующее регрессионное уравнение ($R^2=0,059$, $F=5,17$, $p<0,025$):

$$FetCO_2 = 3.434 + 0.02865 ИМТ$$

Далее определялась вероятности нахождения случайной величины в указанных выше пределах:

$$P_1\{FetCO_2\} = 0.5 - \Phi\left(\frac{5.7 - M(FetCO_2)}{S_0}\right),$$

$$P_2\{FetCO_2\} = 0.5 - \Phi\left(\frac{4.7 - M(FetCO_2)}{S_0}\right),$$

где Φ - интеграл Лапласа, P_1 - вероятность того, что параметр $FetCO_2$ будет выше значения 5,7, P_2 - вероятность того, что параметр $FetCO_2$ будет ниже значения 4,7, $P_\Sigma = P_1 + P_2$, в качестве математического ожидания случайной величины используем полученное уравнение $FetCO_2 = f(ИМТ)$.

С помощью программы Statan построены графики этих функций (рисунок 3.8).

Анализ приведенного графика показал, что нормакапнию можно ожидать у пациентов с ИМТ в интервале от 50 до 70 кг/м². При значениях более 70 кг/м² есть риск развития гиповентиляции ($FetCO_2 > 5,7\%$), а при значениях менее 50 кг/м² - гипервентиляции ($FetCO_2 < 4,7\%$).

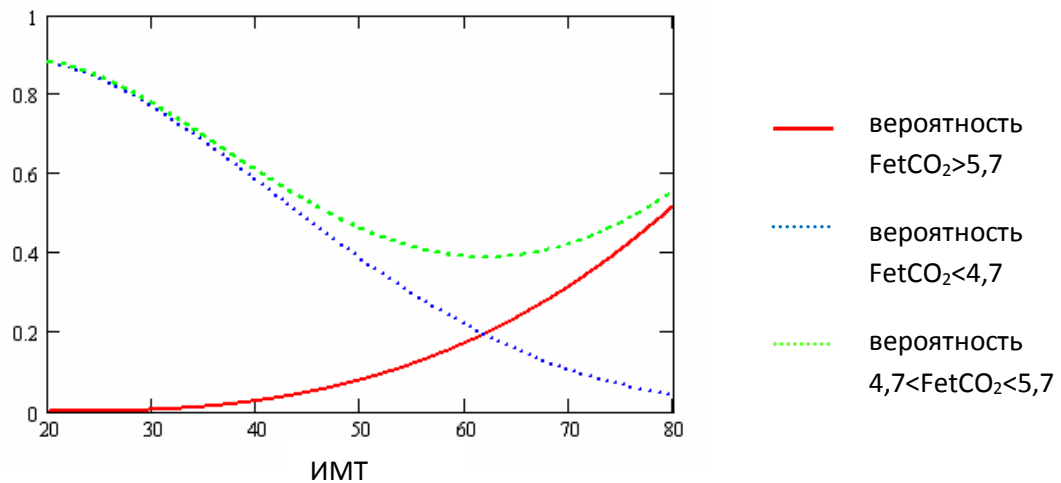


Рисунок 3.8. Вероятность нахождения параметра $FetCO_2$ в заданных пределах от величины ИМТ.

Таким образом, на этом этапе исследования можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. У больных АГ с нарастанием степени тяжести СОАС наблюдаются более высокие цифры АД, что влечет за собой больший объем терапии, необходимой для поддержания нормотензии.

2. Тяжесть нарушений дыхания во время сна в большей степени зависит от ИМТ, ОШ и уровня ВЖ. Что более выражено в группе тяжелого СОАС.
3. Наличие НРС было выявлено у 96% пациентов с СОАС и АГ. С увеличением тяжести дыхательных расстройств во время сна у пациентов с АГ происходит усугубление течения НРС, проявляющееся регуляторным дисбалансом как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем.
4. Влияние СОАС на дыхательный паттерн днем носит разнонаправленный характер в группах пациентов с ИАГ <30 и пациентов с ИАГ ≥ 30 . Что связано со значительным влиянием ожирения в группе пациентов с тяжелым СОАС.
5. У больных АГ в сочетании с СОАС при анализе коротких записей ЭКГ в покое и при проведении ОСП в дневное время обнаруживается нарушение вегетативной регуляции симпатической направленности. У больных АГ по данным ОСП выявлено разнонаправленное обеспечение деятельности в зависимости от тяжести СОАС. В группе легкого и среднетяжелого СОАС наблюдается избыточная симпатическая активация сердечного ритма. В группе тяжелого СОАС преобладает парасимпатическая направленность вегетативной регуляции. Изменения вегетативной регуляции в группе пациентов с АГ без СОАС схожи с таковыми в группе пациентов легкого и среднетяжелого апноэ.
6. Наибольшее влияние на показатель $F_{et}CO_2$ оказывают ИМТ и наличие СД. Такие факторы как стаж гипертонической болезни, наличие ИБС, стадия гипертонической болезни не оказывали значимого влияния на данные капнометрии. Наличие СОАС увеличивает вероятность наличия НРС на 21,5%.
7. У пациентов с СОАС нормакапнию можно ожидать при ИМТ в интервале от 50 до 70 кг/м². При значениях более 70 кг/м² есть риск развития гиповентиляции ($F_{et}CO_2 > 5,7\%$), а при значениях менее 50 кг/м² - гипервентиляции ($F_{et}CO_2 < 4,7\%$).

8. Низкое значение $F_{et}CO_2$, полученное с помощью построенных номограмм, у пациента с СОАС и АГ позволяет предполагать у него наличие НРС с точностью 92%. Если же получено нормальное значение, для исключения НРС все же необходимо проведение капнометрии, ППГВ и заполнение Наймигенского опросника.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

4.1 Динамика показателей артериального давления на фоне лечения

Коррекция антигипертензивной терапии была проведена у 23 пациентов из первой группы, у 33 пациентов из второй и у 10 пациентов из группы контроля. Для достижения нормотензии использовалось увеличение доз уже принимаемых препаратов либо добавление к схеме лечения нового медикамента. В результате средний балл антигипертензивной терапии стал значимо выше во всех группах наблюдения (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Спектр антигипертензивной терапии исходно и по окончании срока наблюдения.

Показатель	Группа 1 n=31	Подгруппа СРАР(-) n=29	Подгруппа СРАР(+) n=16	Группа контроля n=14
Исходно	10,9±8,4	20,4±8,8	15,7±8,1	12,7±5,3
Через 2 месяца	17,4±12,8	25,9±9,7	17,1±9,9	15,6±6,3
p	p<0,001	<0,001	0,04	0,17

p - уровень статистической значимости (до и после лечения).

Через 2 месяца наблюдения средний балл спектра антигипертензивной терапии был значимо выше в подгруппе СРАР(-), по сравнению с группой пациентов с СОАС легкой и средней тяжести (17,4±12,8 и 25,9±9,7 баллов, соответственно, p=0,01). Подгруппы пациентов с тяжелым СОАС исходно не различались по спектру антигипертензивной терапии – p=0,14, после окончания срока наблюдения в подгруппе СРАР(+) этот показатель стал

значимо ниже по сравнению с подгруппой СРАР(-) – $17,1 \pm 9,9$, $p=0,01$. Подгруппа СРАР(+) и группа 1 не различались по этому показателю – $p=0,95$.

Частота использования комбинированной терапии в первой группе возросла с 65% до 82,4% ($p=0,06$). В группе тяжелого СОАС - с 84,4% до 96,9% ($p=0,02$) Хотя применение СРАР-терапии в схеме лечения не влияло на частоту назначения комбинированной терапии: в подгруппе СРАР(-) – 95%, СРАР(+) – 91%, $p=0,60$. Но для достижения нормотензии подгруппе СРАР(-) применялось более 3 препаратов в 81% случаев, в подгруппе СРАР(+) такое количество медикаментов было необходимо лишь в 45% случаев ($p=0,02$). В группе контроля нормотензии удалось добиться назначением от 2 до 3 препаратов (рисунок 4.1).

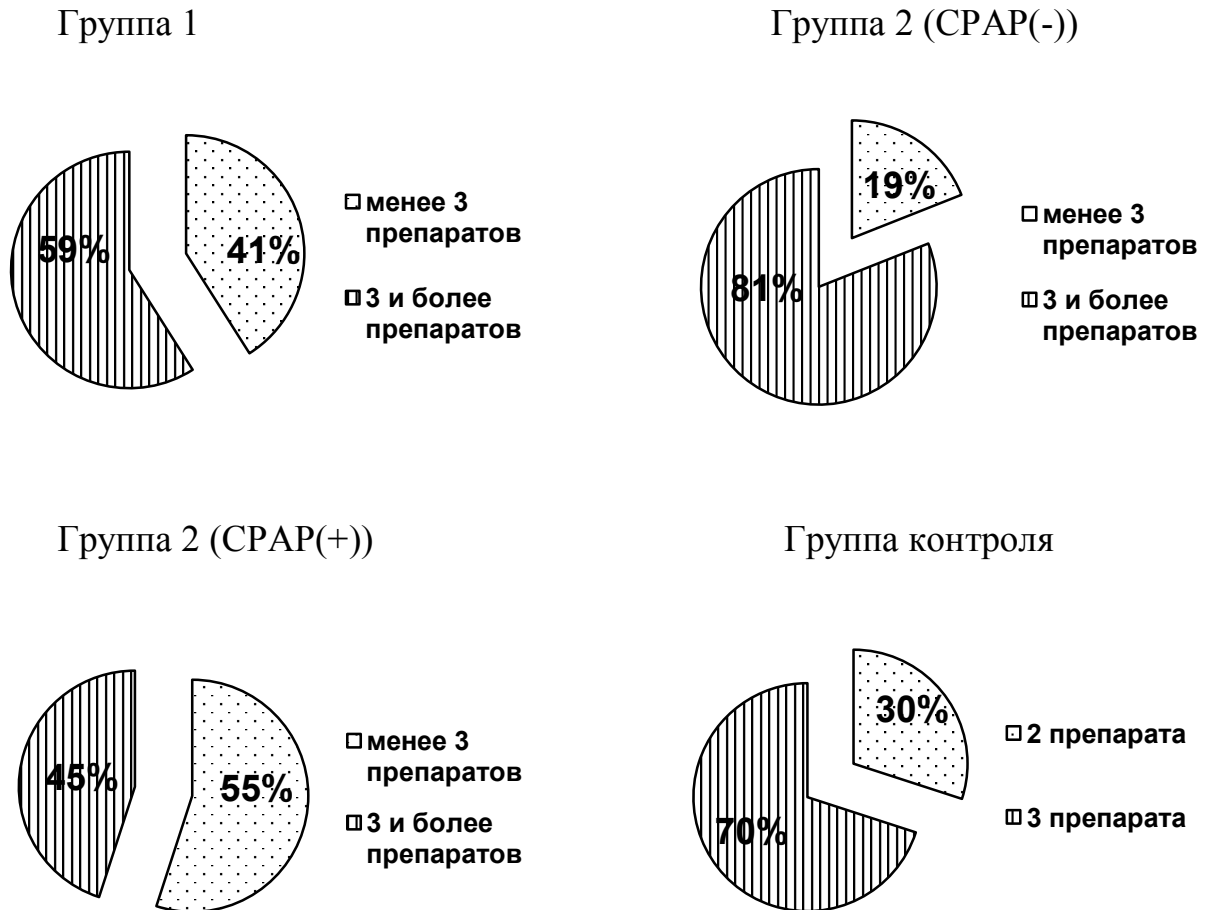


Рисунок 4.1 Комбинаций препаратов в схемах антигипертензивной терапии через 2 месяца наблюдения.

Далее был проведен анализ группового состава медикаментозной терапии (рисунок 4.2).

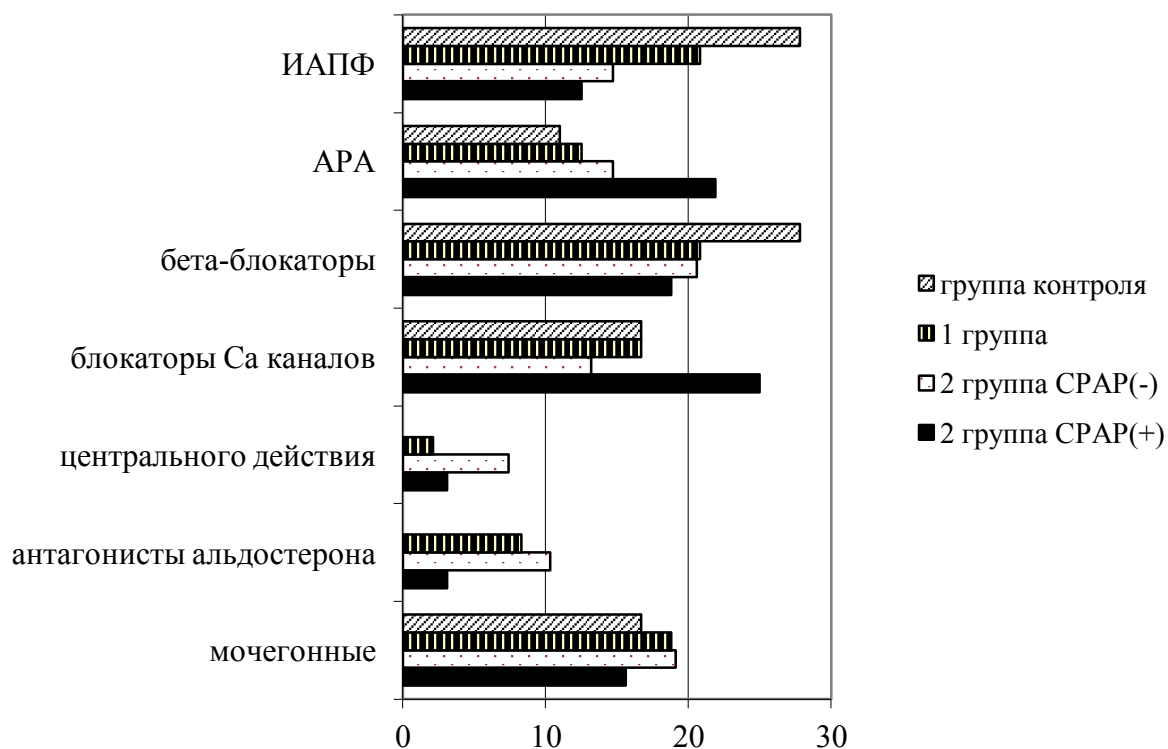


Рисунок 4.2 Фармакологические группы препаратов, процентное распределение.

Значимых различий по фармакологическому составу антигипертензивной терапии получено не было. Несколько чаще использование препаратов центрального действия (стимулятора I_1 -имидазолиновых рецепторов) в подгруппе СРАР(-) терапии ($p=0,33$). В подгруппе СРАР(+) чаще (хотя не достоверно, $p=0,24$) использовались блокаторы кальциевых каналов. В группе контроля коррекция артериального давления проводилась в основном ИАПФ и бета-блокаторами, препараты центрального действия и антагонисты альдостерона не использовались ни у одного из пациентов из этой группы.

В группе 1 и в группе контроля все пациенты к моменту окончания исследования достигли целевых значений АД. У 18 (40%) пациентов из

группы тяжелого апноэ по дневнику АД сохранялись подъемы АД более 140/90 мм рт.ст.

Три человека, использующих СРАР-терапию, не достигли нормотензии (18,8%), 13 человек к моменту окончания исследования имели нормальные цифры АД (81,2%). В подгруппе СРАР(-) нормотензии не достигли 15 человек (51,7%), достигли – 14 человек (48,3%). Значимость различий по этому показателю между подгруппами была достоверна – $p=0,05$.

В группе контроля средний балл спектра антигипертензивной терапии на момент окончания исследования составил $15,6 \pm 6,3$, процент комбинированной терапии составил 100 %. Эта группа отличалась по спектру антигипертензивной терапии от подгруппы СРАР(-) – $p < 0,001$, с группой легкого и среднетяжелого апноэ значимых различий не получено ($p=0,62$), как и с подгруппой СРАР(+) ($p=0,63$).

4.2 Особенности регуляции дыхания на фоне терапии у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

Для оценки влияния антигипертензивной и СРАР-терапии на характеристики НРС у пациентов через 2 месяца наблюдения повторно было измерено содержание углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха - $F_{et}CO_2$ (таблица 4.2).

Таблица 4.2

Динамика $F_{et}CO_2$ в ходе наблюдения

Показатель	Группа 1 n=36	Подгруппа СРАР(-) n=29	Подгруппа СРАР(+) n=16	Группа контроля n=14
Исходно	$4,14 \pm 0,45$	$4,74 \pm 0,35$	$4,33 \pm 0,64$	$4,37 \pm 0,42$
Через 2 месяца	$4,06 \pm 0,37$	$4,66 \pm 0,64$	$4,57 \pm 0,58$	$4,14 \pm 0,46$

p	0,44	0,55	0,15	0,17
---	------	------	------	------

p – уровень статистической значимости (до и после лечения).

Достоверных изменений $F_{et}CO_2$ на фоне лечения не получено. В группе пациентов, использовавших СРАР-терапию, достигнуто некоторое увеличение содержания углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха, но изменения статистически незначимы ($p=0,15$).

Так как изменения в разных группах пациентов носили разнонаправленный характер, для каждого пациента была вычислена разница между исходным и конечным значением $F_{et}CO_2$:

$$\Delta F_{et}CO_2 = F_{et}CO_2 (\text{на фоне лечения}) - F_{et}CO_2(\text{исходно})$$

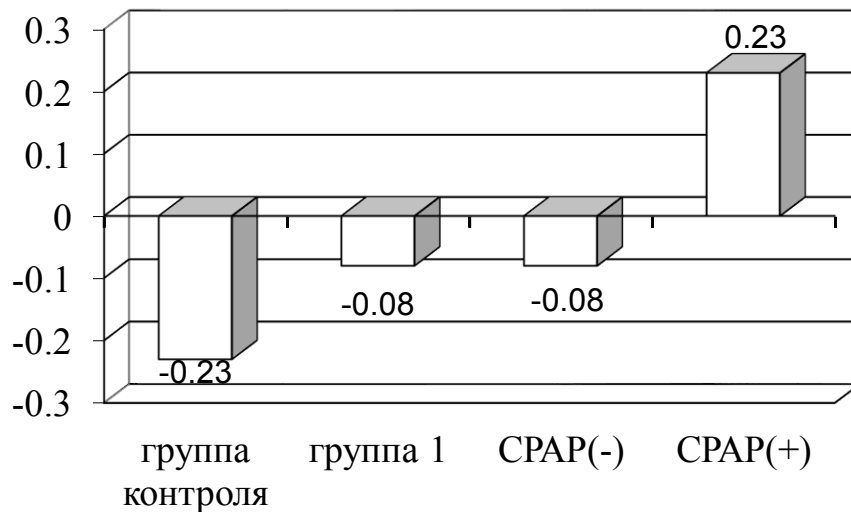


Рисунок 4.4. $\Delta F_{et}CO_2$ исходно и на конец исследования

В группе контроля на фоне антигипертензивной терапии снижение $F_{et}CO_2$ не достигло статистически значимого. Хотя по абсолютному значению $F_{et}CO_2$ был ниже, чем в подгруппе CPAP(-) – $p=0,01$, и в подгруппе CPAP(+) – $p=0,03$. По $\Delta F_{et}CO_2$ группа контроля отличалась лишь от подгруппы CPAP(+), в которой зарегистрирован прирост показателя – $p=0,01$.

4.3 Динамика показателей variability ритма сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне артериальной гипертензии и нейрореспираторного синдрома

При обследовании пациентов с СОАС и АГ нами было выявлено нарушение вегетативной регуляции симпатической направленности. С увеличением степени тяжести СОАС у больных АГ происходит избыточная симпатическая активация, проявляющаяся увеличением доли VLF и LF-волн в сердечном ритме. По данным ОСП выявлено разнонаправленное обеспечение деятельности в зависимости от тяжести СОАС. В группе легкого и среднетяжелого СОАС наблюдается избыточная симпатическая активация сердечного ритма. В группе тяжелого СОАС преобладает парасимпатическая направленность вегетативной регуляции.

На фоне лечения пациентам была вновь проведена оценка ВРС. В таблице 4.4 представлены показатели ВРС до и после лечения в покое и при проведении ОСП.

Таблица 4.3

Показатели ВРС в покое и при проведении ОСП в группе СОАС легкой и средней степени тяжести до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения		p*	p**
	В покое	ОСП	В покое	ОСП		
TP, мс	2143 (516;3325)	2293 (571;3349)	3219 (1891;3268)	3141 (2150;3181)	0,21	0,78
LF/HF	0,89 (0,45;2,4)	2,43 (1,01;3,78)	0,85 (0,61;1,94)	1,38 (1,18;2,14)	0,37	0,78
SDNN	53 (24;67)	52 (31;74)	64 (58;65)	62 (60;86)	0,29	0,78
VLF, мс	476 (227;881)	607 (432;1136)	574 (534;904)	907 (875;1054)	0,02	0,68
LF, мс	332 (142;1207)	565 (231;1243)	1213 (250;1230)	1126 (906;1312)	0,59	0,95

HF, мс	665 (106;1769)	557 (60;1235)	1134 (670;1432)	769 (576;954)	0,07	0,37
VLF, %	29,7 (19,1;48,9)	39 (23,6;54,7)	27,7 (17,8;40)	33,1 (27,9;42,2)	0,02	0,05
LF, %	30,4 (17,2;36)	37,1 (18,3;44)	37,8 (31,1;38,5)	41,8 (33,8;48,6)	0,59	0,95
HF, %	37,2 (20,8;49,2)	20,5 (7;32,4)	44,5 (20,1;47,6)	30,2 (16,5;30,4)	0,03	0,07
LF, nu	47 (31,2;70,7)	70,8 (50,3;79,1)	45,9 (37,9;65,9)	57,9 (54,1;68,2)	0,05	0,31
HF, nu	53 (29,3;68,8)	29,2 (20,9;49,7)	54,1 (34,1;62,1)	42,1 (31,8;45,9)	0,05	0,31
K30/15		1,04 (1,01;1,19)		1,1 (0,99;1,13)		0,59

p* - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в покое до и после лечения.

p** - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в при проведении ОСП до и после лечения.

На фоне лечения в группе пациентов с легким и среднетяжелым СОАС происходило увеличение доли HF-волн в общем спектре в покое. Процентный вклад VLF-волн в регуляцию сердечного ритма в покое и при проведении ОСП в этой группе уменьшился.

В подгруппе СРАР(-) кроме незначительного снижения доли VLF- волн (мс) в общем спектре в покое, каких-либо значимых изменений получено не было. В процентном соотношении вклад этих волн в ВРС не изменился (таблица 4.4).

Таблица 4.4

Показатели ВРС в подгруппе СРАР(-) до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения		p*	p**
	В покое	ОСП	В покое	ОСП		
TP, мс	2435	2205	2057	3687	0,25	0,31

	(570;3264)	(564;14135)	(799;3166)	(2047;10533)		
LF/HF	0,96 (0,44;1,61)	0,59 (0,37;1,76)	1,39 (0,88;2,59)	0,73 (0,52;0,92)	0,17	0,73
SDNN	45 (21;89)	64 (22;118)	48,5 (29;90)	63 (40;108)	0,91	0,61
VLF, мс	510 (263;1331)	901 (262;1960)	459,5 (341;973)	1317 (706;2863)	0,03	0,49
LF, мс	172 (58,1;801)	672 (174;4483)	597,5 (215;1007)	1203 (534;3002)	0,92	0,74
HF, мс	389 (24,8;1831)	950 (61,5;8248)	673 (127;1956)	1315 (807;4443)	0,12	0,18
VLF, %	48,6(25;80,1)	40(15,5;62,9)	38,6(31,1;48,5)	31,8(27,2;37,6)	0,11	0,74
LF, %	22,2 (10,2;38,4)	22,2 (19,6;30,9)	36,4 (27,3;41)	26,1 (21,9;30,6)	0,46	0,24
HF, %	23,1 (13;44,1)	40 (17,5;59,3)	22,3 (15,9;36,7)	39,4 (34,5;46,3)	0,07	0,61
LF, nu	49 (30,6;61,7)	36,9 (27,2;63,8)	57,4 (46,7;72,1)	42,1 (34;47,8)	0,22	0,50
HF, nu	51 (38,8;69,4)	63,1 (36,2;72,8)	42,6 (27,9;53,3)	57,9 (52,2;66)	0,22	0,50
K30/15		1,15 (1,06;1,34)		1,13 (1,12;1,24)		0,09

р* - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в покое до и после лечения.

р** - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в при проведении ОСП до и после лечения.

В подгруппе СРАР(+), напротив, были выявлены значительные различия с исходными характеристиками ВРС. В покое выросла доля HF-волн в общем спектре в мс, % и nu. Процент VLF-волн уменьшился. Таким образом, на фоне СРАР-терапии в покое в этой группе пациентов происходило увеличение доли парасимпатических влияний на сердечный ритм, роль гуморально-метаболических влияний уменьшалась (таблица 4.5).

Показатели ВРС в подгруппе СРАР(+) до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения		p*	p**
	В покое	ОСП	В покое	ОСП		
TP, мс	1421 (634;2927)	2180 (1024;6729)	3540 (547;7662)	2763 (660;6460)	0,25	0,34
LF/HF	0,83 (0,51;6,86)	0,54 (0,41;0,78)	0,63 (0,44;0,96)	0,94 (0,49;1,14)	0,35	0,03
SDNN	37 (22;53)	35 (27;72)	49,5 (23;102)	87,5 (29;132)	0,17	0,14
VLF, мс	688 (224;1149)	737 (587;1915)	798 (330;2005)	847 (433;1578)	0,75	0,34
LF, мс	370 (170;796)	432 (189;1102)	839,5 (121;1213)	873 (112;1715)	0,46	0,60
HF, мс	461 (51,5;923)	980 (211;2940)	1432 (96;5385)	836 (115;3580)	0,04	0,92
VLF, %	42,7 (33,7;63,3)	43,8 (18,9;74,7)	33 (13,9;51,8)	35,9 (18;65,6)	0,03	0,25
LF, %	26,2 (16,1;32,2)	19,1 (13,5;24,4)	22,9 (20,9;27,8)	27,6 (19,9;30,5)	0,60	0,03
HF, %	21,9 (4,7;39,3)	37,9 (15,2;57,1)	41,2 (24,6;63,1)	32 (17,4;55,4)	0,03	0,46
LF, nu	54,5 (33,6;87,8)	34,4 (28,6;43,6)	38,3 (30,6;49)	48,5 (32,9;53,2)	0,04	0,03
HF, nu	45,5 (12,2;66,4)	65,6 (56,4;71,5)	61,8 (51;69,4)	51,6 (46,8;67,1)	0,04	0,03
K30/15		1,23 (1,12;1,5)		1,32 (1,24;1,45)		0,92

p^* - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в покое до и после лечения.

p^{**} - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в при проведении ОСП до и после лечения.

При проведении ОСП исходно доля HF-волн в регуляции сердечного ритма в этой подгруппе преобладала и дополнялась уменьшением коэффициент LF/HF, и снижением LF-волн в μV . Сохранялось избыточные гуморально-метаболические влияния на сердечный ритм при проведении функциональной пробы.

На фоне лечения во время проведения ОСП доля HF-волн (μV ,%,мс) уменьшалась. Спектральная мощность низкочастотных колебаний (LF-волны) в абсолютных значениях изменилась незначительно, а в μV и % возросла. Коэффициент LF/HF увеличился.

В группе контроля на фоне коррекции АД происходило парадоксальное увеличение спектральной мощности VLF-волн в покое и при проведении ОСП. При проведении функциональной пробы получено достоверное увеличение мощности HF-волн в мс, но процентное соотношение волн разной частоты в общем спектре не изменилось. Динамика коэффициента LF/HF до и после лечения осталась прежней.

Таблица 4.6

Показатели ВРС в группе контроля до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения		p^*	p^{**}
	В покое	ОСП	В покое	ОСП		
TP, мс	1064 (750;1657)	1274 (829;1840)	2571 (950;4513)	2740 (1836;3294)	0,06	0,06
LF/HF	1,93 (0,97;2,56)	2,55 (1,04;3,71)	1,19 (0,32;2,31)	1,93 (0,67;2,22)	0,99	0,13
SDNN	27	25	56	53	0,13	0,74

	(19;44)	(32;43)	(17;86)	(21;99)		
VLF, мс	461 (301;528)	896 (865;938)	1273 (605;2011)	1885 (765;2227)	0,02	0,06
LF, мс	353 (238;356)	430 (350;465)	613 (241;707)	563 (354;706)	0,74	0,24
HF, мс	183 (139;331)	224 (116;290)	592 (104;1889)	365 (160;846)	0,50	0,02
VLF, %	37,9 (24;49,6)	51,7 (48,7;61,3)	49,5 (44,5;63,7)	57,2 (41,7;81,3)	0,02	0,40
LF, %	33,2 (22,9;47,4)	30,5 (23,5;35,5)	25,4 (13,6;27,5)	17,1 (12,9;38,5)	0,24	0,13
HF, %	20 (17,2;23,6)	15,8 (8,2;26,1)	23 (10,9;41,9)	19,9 (5,83;25,7)	0,06	0,85
LF, nu	65,9 (49,3;71,9)	69,3 (51,1;78,8)	54,4 (24,5;69,9)	65,9 (40;68,9)	0,98	0,13
HF, nu	34,1 (28;50,7)	30,7 (21,2;48,9)	45,6 (30,1;75,5)	34,1 (31,1;60)	0,98	0,13
K30/15		1,03 (0,98;1,34)		1,01 (0,9;1,34)		0,06

p* - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в покое до и после лечения.

p** - уровень статистической значимости для сравнения показателей ВРС в при проведении ОСП до и после лечения.

До начала лечения при сравнении групп по показателям ВРС в покое достоверных различий получено не было. Но при проведении функциональной пробы влияние отделов нервной системы на сердечный ритм было противоположным. У пациентов с тяжелым СОАС при проведении ОСП происходило парадоксальное увеличение доли HF-волн и значимое снижение коэффициента LF/HF. Группы значимо различались по

коэффициенту K30/15. В большей степени показатель был снижен в группе легкого и среднетяжелого апноэ. В группе пациентов с тяжелым СОАС находился на нижней границе нормы.

При сравнении группы контроля статистически значимые различия были получены только с группой тяжелого СОАС при проведении функциональной пробы. В группе пациентов с ИАГ более 30 преобладала доля HF-волн (nu), коэффициент LF/HF был значимо меньше. Группа легкого и среднетяжелого СОАС не отличалась от группы контроля по показателям ВРС при проведении ОСП.

На фоне проводимой терапии получены следующие данные.

При сравнении подгрупп пациентов с тяжелым СОАС, получающих и не получающих CPAP-терапию достоверных различий характеристик ВРС не получено. Близкими к статистически значимым были различия по следующим показателям: коэффициент K30/15 – $p=0,06$, LF (nu) – $p=0,07$, HF (nu) – $p=0,07$.

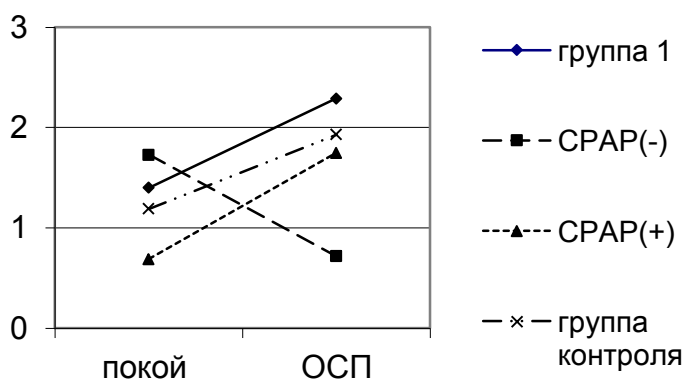
Группа контроля отличалась от группы легкого и среднетяжелого СОАС значительным преобладанием доли VLF-волн (%) как в покое ($p=0,001$), так и при проведении ОСП ($p=0,02$). Это происходило за счет уменьшения процентного вклада LF и HF-волн, $p<0.05$.

На фоне лечения при проведении ОСП в подгруппе CPAP(-) по сравнению с группой контроля и группой легкого и среднетяжелого СОАС сохранялся низкий коэффициент LF/HF ($p=0,03$ – с группой контроля, $p=0,003$ – с группой 1). В общем спектре преобладали HF-волны (с группой контроля: в nu - $p=0,03$, в мс – $p=0,05$, в % - 0,004; в группе 1: в nu – $p=0,003$, в мс – $p=0,04$, в % - 0,02). Процентный вклад VLF-волн был меньше, чем в группе контроля, $p=0,01$. В покое группы не различались по характеристикам ВРС.

Сравнивая пациентов, получающих специфическое лечение СОАС, с группой контроля, мы не получили статистически значимых различий. При проведении ОСП несколько больше был коэффициент K30/15 в подгруппе

СРАР(+), $p=0,06$. В подгруппе СРАР(+) по сравнению с группой 1 этот же показатель был уже значимо выше $p=0,02$. У пациентов на комбинированном лечении уменьшилась доля симпатических волн LF в % ($p=0,05$) по сравнению с пациентами с легким и среднетяжелым СОАС. При проведении ОСП различия между группой 1 и подгруппой СРАР(+) не достигли статистической значимости.

Таким образом, на фоне специфического лечения СОАС у пациентов с ИАГ \geq 30, профиль ВРС приближается к профилю пациентов из контрольной группы и группы пациентов с легким и среднетяжелым СОАС. В то же время, у пациентов, не использующих СРАР-терапию, сохранились исходные нарушения регуляции сердечной деятельности по данным спектрального анализа коротких записей (рисунок 4.6).



Примечание: ОСП– ортостатическая проба.

Рисунок 4.6 Коэффициент LF/HF в покое и при проведении ортостатической пробы

4.4 Особенности влияния нейрореспираторного синдрома на показатели вариабельности ритма сердца на фоне терапии

Гипервентиляция, являясь проявлением вегетативной дисфункции системы регуляции дыхания, также может оказывать влияние на ВРС. Исходно не было получено никаких значимых связей между НРС и ВРС.

Через 2 месяца наблюдения мы вновь провели корреляционный анализ между показателями ВРС и FetCO₂ на фоне лечения. В результате оказалось, что на фоне лечения при увеличении ТР происходило значимое увеличение FetCO₂ среди всех пациентов с СОАС ($r=0,59$, $p<0,05$). Кроме того, разница между Δ FetCO₂ в подгруппе СРАР(+), отрицательно коррелировала с исходными значениями симпатических компонентов ВРС: для LF% и Δ FetCO₂ $r=-0,77$, $p<0,05$. Чем существеннее был вклад симпатических влияний в ВРС исходно, тем меньше удалось добиться увеличения FetCO₂ в процессе наблюдения. В процессе лечения увеличения FetCO₂ происходило параллельно с уменьшением доли LF-волн в общем спектре в этой подгруппе пациентов ($p<0,05$).

В подгруппе СРАР(-) сохранялась лишь общая тенденция к положительному влиянию увеличения FetCO₂ на общую мощность спектра ($p<0,05$).

4.5 Клинические примеры

В качестве иллюстрации особенностей течения АГ и НРС на фоне СОАС приводим клинические наблюдения.

Наблюдение 1.

Пациентка М., 34 года, работает.

Жалобы на подъемы АД в течение 4 лет, максимально до 160/90 мм рт.ст. Постоянно принимает Нолипрел-Би-Форте, Верошпирон 25 мг на протяжении последнего года. В течение месяца отмечает стойкое повышение АД. Беспокоит дневная сонливость – может уснуть при просмотре телепередач, после еды. Эпизодически – дискомфорт за грудиной,

чувство неполного вдоха, четко не связанные с физической активностью. ОИМ, ОНМК, наличие СД, патологию ЛОР-органов отрицает. Не курит.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. Избыточного питания. Рост 164 см, вес 156 кг, ИМТ 58 кг/м², ОТ 148 см, ОБ 168 см, ОШ 42 см. Пастозность голеней. Осмотр области сердца и крупных сосудов без особенностей. Границы относительной сердечной тупости расширены за счет левых отделов. Верхушечный толчок не пальпируется. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Ритм правильный двучленный. Шумов не выслушивается. Физиологическая акцентуация тонов сохранена. АД 152/100 мм рт.ст. Пульс 78 в мин.

Обследована: ОАК, ОАМ - без патологии. В биохимическом анализе крови – ОХ 4,8 ммоль/л. ЛПНП – 3,24 ммоль/л. SCORE – 0%.

Оценка дневной сонливости по опроснику Эпворта - 8 баллов.

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений – 50 баллов.

Уровень ПЖ - 48,2%, ВЖ – 13.

Кардиопульмональное мониторирование: ИАГ – 6 в час, ИА – 0 в час, ИГ – 6 в час, ИД – 10 в час, минимальная SaO₂ - 89%, время, в течение которого SaO₂ была менее 90% - 1 мин.

Рассчитанное значение FetCO₂ по разработанной шкале для данной пациентки составило – 4,8%. Получено нормальное значение показателя, это требует проведения капнометрии и заполнение вопросника.

Капнометрия: FetCO₂ – 3,64%.

Оценка гипервентиляционных жалоб по Наймигенскому опроснику – 13 баллов.

Оценка variability сердечного ритма:

Фоновая запись. TP 5749 мс², VLF 1572 мс², LF 1693 мс², HF 2485 мс², LF nu 40,4, HF nu 59,5, LF/HF 0,681, VLF% 27,3, LF% 29,4, HF% 43,2.

Заключение: ритмограмма характеризуется хорошо выраженными волнами короткого, длинного и очень длинного периода. Моделирующее симпато-парасимпатическое воздействие преобладает над гуморально-метаболическим и церебральными влияниями. Общая мощность спектра нейро-гуморальной регуляции высокая

Ортостатическая проба. TP 13762 мс², VLF 5180 мс², LF 6372 мс², HF 2210 мс², LF nu 74,3, HF nu 25,7, LF/HF 2,88, VLF% 37,6, LF% 46,3, HF% 16,1.

Заключение: реактивность парасимпатического отдела ВНС при проведении ОСП – снижена. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОСП характеризуется адекватной активацией симпатического отдела ВНС.

Пациентке выставлен диагноз:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3. СОАС легкой степени тяжести. Нейрореспираторный синдром. Подстадия стабильного течения ГВС. Сопутствующие заболевания: Ожирение III степени. Осложнения: ХСН I/II ФК.

Спектр гипотензивной терапии на момент начала исследования составил 24,5 баллов (периндоприл 10 мг – 10 баллов, индапамид 1,5 мг – 10 баллов, верошпиرون 25 мг – 2,5 балла, комбинация препаратов – 2 балла).

На период наблюдения назначено лечения: Эналаприл 20 мг 2 раза в день, Индапамид МВ 1,5 мг утром, Амлодипин 10 мг вечером, Бисопролол 2,5 мг утром, Верошпирон 25 мг в обед, Кардиомагнил 75 мг вечером.

Через 2 месяца наблюдения пациентка обследована повторно:

Пациентка отмечает нормальные цифры АД на фоне антигипертензивной терапии. Дискомфорта в области сердца, грудной клетке не испытывает. Сохраняются эпизоды «неполного дыхания».

На момент окончания исследования по дневнику самонаблюдения АД: 118/65 - 132/82. Спектр гипотензивной терапии составил – 37 баллов (эналаприл 40 мг/сут – 10 баллов, амлодипин 10 мг – 10 баллов, индапамид 1,5 мг – 10 баллов, бисопролол 2,5 мг – 2,5 балла, верошпирон 25 мг - 2,5 балла, комбинация препаратов – 2 балла).

Капнометрия: F_{etCO_2} – 3,68%.

Оценка variability ритма сердца:

Фоновая запись. TP 4658 ms^2 , VLF 1309 ms^2 , LF 1438 ms^2 , HF 1911 ms^2 , LF nu 42,9, HF nu 57,1, LF/HF 0,75, VLF% 28,1, LF% 30,9, HF% 41,0.

Заключение: В регуляции сердечного ритма ведущее значение принадлежит симпато-парасимпатическим влияниям. Общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции – умеренная. Баланс отделов вегетативной нервной системы характеризуется преобладанием активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ортостатическая проба. TP 10123 ms^2 , VLF 3062 ms^2 , LF 4320 ms^2 , HF 2741 ms^2 , LF nu 61,2, HF nu 38,8, LF/HF 1,58, VLF% 30,2, LF% 42,7, HF% 27,1.

Заключение: Реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы - сниженная. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ортостатической пробы характеризуется адекватной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таким образом, у пациентки с АГ и СОАС легкой степени на фоне терапии удалось достигнуть целевых значений АД, однако значимых изменений характеристик НРС не получено.

Пациентке даны рекомендации по изменению образа жизни и характера питания. Рекомендовано продолжить подобранную антигипертензивную терапию под контролем кардиолога по месту жительства.

Наблюдение 2.

Пациент В., 64 года, работает.

Жалобы на нестабильность АД. Повышение АД сопровождается головными болями. Ноющие боли в области сердца, усиливающиеся при глубоком дыхании, не связанные с физической нагрузкой. Со слов родственников – остановки дыхания, громкий храп во время сна, сонливость днем.

Повышение АД более 20 лет, эпизодически до 240/140 мм рт.ст. ОИМ в 1996 г. Боли ангинозного характера в грудной клетке на уровне стенокардии напряжения II ФК с 1996 г., за последний месяц - без ухудшения. Постоянно принимает: моноприл 20 мг, конкор 2,5 мг, бритомар 5 мг, физиотенз 0,4 мг, леркамен 20 мг, кардиомагнил 75 мг. В течение 4 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, получает метформин 850 мг/сут. Патологию ЛОР-органов отрицает. Не курит.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. Избыточного питания. Рост 171 см, вес 105,3 кг, ИМТ 36 кг/м², ОТ 130 см, ОБ 124 см, ОШ 46 см. Отеков нет. Осмотр области сердца и крупных сосудов без особенностей. Границы относительной сердечной тупости расширены за счет левых отделов. Верхушечный толчок не пальпируется. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Ритм правильный двучленный. Шумов не выслушивается. Физиологическая акцентуация тонов сохранена. АД 195/104 мм рт.ст. Пульс 72 в мин.

Обследован: ОАК, ОАМ - без патологии. В биохимическом анализе крови – ОХ 3,64 ммоль/л. ЛПНП – 2,01 ммоль/л.

Оценка дневной сонливости по опроснику Эпворта - 24 балла.

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений – 33 балла.

Уровень ПЖ – 30,1%, ВЖ – 22.

Кардиопульмональное мониторирование: ИАГ – 72,9 в час, ИА – 58,1 в час, ИГ – 14,8 в час, ИД – 53,8 в час, минимальная SaO₂ - 69%, время, в течение которого SaO₂ была менее 90% - 226 мин.

Рассчитанное значение FetCO₂ по разработанной шкале для данной пациентки составило – 4,51%. Получено нормальное значение показателя, это требует проведения капнометрии и заполнение вопросника.

Капнометрия: FetCO₂ – 4,43%.

Оценка гипервентиляционных жалоб по Наймигенскому вопроснику – 19 баллов.

Оценка variability сердечного ритма:

Фоновая запись. TP 570 мс², VLF 510 мс², LF 34,5 мс², HF 24,8 мс², LF nu 58,2, HF nu 41,8, LF/HF 1,39, VLF% 89,6, LF% 6,06, HF% 4,35.

Заключение: ритмограмма указывает на патологическую стабилизацию модуляции ритма сердца с переходом его регуляции с рефлекторного, вегетативного уровня руководства на более низкий – гуморально-метаболический. Общая мощность спектра нейро-гуморальной регуляции низкая.

Ортостатическая проба. TP 1074 мс², VLF 199 мс², LF 238 мс², HF 636 мс², LF nu 27,2, HF nu 72,8, LF/HF 0,374, VLF% 18,6, LF% 22,2, HF% 59,3.

Заключение: реактивность парасимпатического отдела ВНС при проведении ОСП – снижена. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОСП характеризуется сниженной активацией симпатического отдела ВНС.

Пациенту выставлен диагноз:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. СОАС тяжелой степени. Нейрореспираторный синдром. Подстадия стабильного течения ГВС. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (1996 г.). Стенокардия напряжения II ФК. Сахарный диабет 2 тип, компенсированный.

Сопутствующие заболевания: Ожирение II степени. Осложнения: ХСН IIА/II ФК.

Спектр гипотензивной терапии на момент начала исследования составил 31,1 баллов (моноприл 20 мг – 5 баллов, конкор 2,5 мг – 2,5 балла, бритомар 5 мг – 5 баллов, физиотенз 0,4 мг – 6,6 балла, леркамен 20 мг - 10 баллов, комбинация препаратов – 2 балла).

На период наблюдения назначено лечения: Микардис 40 мг 2 раза в день, Карведилол 25 мг 2 раза в день, Диувер 10 мг, Нифекард XL 60 мг, Физиотенз 0,4 мг, Липримар 20 мг, Кардиомагнил 75 мг вечером.

Через 2 месяца наблюдения пациент обследована повторно:

Пациентка отмечает целевые цифры АД на фоне антигипертензивной терапии. Дискомфорта в области сердца, грудной клетке не испытывает. Ночной храп, остановки дыхания во время сна сохраняются.

На момент окончания исследования по дневнику самонаблюдения АД: 126/74 - 132/75. Спектр гипотензивной терапии составил – 45,2 баллов (Микардис 80 мг/сут – 10 баллов, Карведилол 50 мг/сут – 10 баллов, Диувер 10 мг – 10 баллов, Нифекард XL 60 мг – 6,6 балла, Физиотенз 0,4 мг – 6.6 балла, комбинация препаратов – 2 балла).

Капнометрия: F_{etCO_2} – 4,41%.

Оценка вариабельности ритма сердца:

Фоновая запись. TP 723 мс², VLF 624 мс², LF 56 мс², HF 43 мс², LF nu 56,6, HF nu 43,4, LF/HF 1,3, VLF% 86,3, LF% 7,7, HF% 5,9.

Заключение: ритмограмма указывает на патологическую стабилизацию модуляции ритма сердца с переходом его регуляции с рефлекторного, вегетативного уровня руководства на более низкий – гуморально-метаболический. Общая мощность спектра нейро-гуморальной регуляции низкая.

Ортостатическая проба. TP 1454 мс², VLF 289 мс², LF 403 мс², HF 762 мс², LF nu 34,6, HF nu 65,4, LF/HF 0,53, VLF% 19,9, LF% 27,7, HF% 52,4.

Заключение: реактивность парасимпатического отдела ВНС при проведении ОСП – снижена. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОСП характеризуется сниженной активацией симпатического отдела ВНС.

Таким образом, у пациента с АГ и СОАС тяжелой степени на фоне терапии удалось достигнуть целевых значений АД, однако значимых изменений характеристик НРС не получено.

Пациенту даны рекомендации по изменению образа жизни и характера питания. Рекомендовано продолжить подобранную антигипертензивную терапию под контролем кардиолога по месту жительства. Проведена беседа о возможности использования СРАР-терапии в дополнение к антигипертензивной терапии. Объяснены преимущества комбинированного лечения.

Наблюдение 3.

Пациент Т., 56 года, работает.

Жалобы на нестабильность АД. Остановки дыхания, громкий храп во время сна, сонливость днем, ночные пробуждения. Раздражительность.

Повышение АД более 10 лет, эпизодически до 170/110 мм рт.ст. В течение последних 3 месяцев постоянно принимает: Микардис 80 мг, амлодипин 5 мг, инеджи 10/10 мг, кардиомагнил 75 мг. На фоне лечения – сохраняются подъемы АД до 165/85 мм рт.ст., чаще утром, после пробуждения. ОИМ, ОНМК, наличие СД, патологию ЛОР-органов отрицает. Не курит.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. Избыточного питания. Рост 167 см, вес 90,1 кг, ИМТ 32,3 кг/м², ОТ 104 см, ОБ 101 см, ОШ 43 см. Отеков нет. Осмотр области сердца и крупных сосудов без особенностей. Границы относительной сердечной тупости расширены за счет левых отделов. Верхушечный толчок не пальпируется. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Ритм правильный двучленный. Шумов не выслушивается. Физиологическая акцентуация тонов сохранена. АД 130/68 мм рт.ст. Пульс 64 в мин.

Обследован: ОАК, ОАМ - без патологии. В биохимическом анализе крови – ОХ 4,1 ммоль/л. ЛПНП – 1,9 ммоль/л.

Оценка дневной сонливости по опроснику Эпворта - 13 баллов.

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений – 24 балла.

Уровень ПЖ – 30,7%, ВЖ – 18.

Кардиопульмональное мониторирование: ИАГ – 65,9 в час, ИА – 32,4 в час, ИГ – 32,6 в час, ИД – 38,4 в час, минимальная SaO₂ - 80%, время, в течение которого SaO₂ была менее 90% - 196 мин.

Рассчитанное значение FetCO₂ по разработанной шкале для данной пациентки составило – 4,29%. Получено значение показателя ниже нормы, таким образом, у пациента с точностью 92% присутствуют гипервентиляционные нарушения дыхания.

Капнометрия: FetCO₂ – 3,24%.

Оценка гипервентиляционных жалоб по Наймигенскому вопроснику – 12 баллов.

Оценка variability сердечного ритма:

Фоновая запись. TP 1818 мс², VLF 613 мс², LF 282 мс², HF 923 мс², LF nu 23,4, HF nu 76,6, LF/HF 0,305, VLF% 33,7, LF% 15,5, HF% 50,8.

Заключение: В ритмограмме наблюдается снижение всех компонентов регуляции сердечного ритма. При этом гуморально-метаболические и эрготропные влияния преобладают над симпато-парасимпатическим

воздействием. Наибольший вклад в регуляцию сердечного ритма вносит парасимпатическая нервная система (фоновая ваготония покоя).

Ортостатическая проба. TP 2461 мс², VLF 819 мс², LF 412 мс², HF 1230 мс², LF nu 25,1, HF nu 74,9, LF/HF 0,34, VLF% 33,3, LF% 16.7, HF% 50.

Заключение: реактивность парасимпатического отдела ВНС при проведении ОСП – выраженная. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОСП характеризуется сниженной активацией симпатического отдела ВНС.

Пациенту выставлен диагноз:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. СОАС тяжелой степени. Нейрореспираторный синдром. Подстадия стабильного течения ГВС. Сопутствующие заболевания: Ожирение I степени. Осложнения: ХСН I/II ФК.

Спектр гипотензивной терапии на момент начала исследования составил 17 баллов (телмисартан 80 мг – 10 баллов, амлодипин 5 мг – 5 баллов, комбинация препаратов – 2 балла).

После установки диагноза СОАС тяжелой степени пациенту проведена пробная терапия положительным давлением (CPAP-терапия) с помощью прибора шведской фирмы iSleep 20 Breas. В ходе которой проводилась оценка переносимости, а также подбор индивидуальных характеристик CPAP-терапии.

На период наблюдения принято решение не увеличивать объем антигипертензивной терапии, назначено лечения: Микардис 80 мг, Амлодипин 5 мг, Инеджи 10/10 мг, Кардиомагнил 75 мг вечером.

В дополнение к антигипертензивной терапии пациент каждую ночь (в течение 5 часов и более за ночь), на протяжении 2 месяцев исследования пользовался индивидуальным прибором для CPAP-терапии (iSleep 20i Breas,

Швеция). Максимальный уровень давления, подаваемого прибором воздуха, – 14 мм вод. ст. Остаточный ИАГ составил 4 события в час.

Через 2 месяца наблюдения пациент обследован повторно:

Пациентка отмечает нормальные цифры АД на фоне антигипертензивной и СРАР-терапии. Ночной сон спокойный, уменьшилась раздражительность, слабость. Дневная сонливость не беспокоит.

На момент окончания исследования по дневнику самонаблюдения АД: 120/70 - 135/70 мм рт.ст. Утренних подъемов АД не отмечает. Спектр гипотензивной терапии составил – 17 баллов (Микардис 80 мг/сут – 10 баллов, Амлодипин 10 мг – 5 баллов, комбинация препаратов – 2 балла).

Капнометрия: FetCO_2 – 3,8%.

Оценка вариабельности ритма сердца:

Фоновая запись. TP 7662 мс², VLF 1064 мс², LF 1213 мс², HF 5385 мс², LF nu 18,4, HF nu 81,6, LF/HF 0,225, VLF% 13,9, LF% 15,8, HF% 70,3.

Заключение: В ритмограмме хорошо выражены волны короткого, длинного и очень длинного периодов. При этом симпато-парасимпатическим влияния преобладают над гуморально-метаболические воздействием. Наибольший вклад в регуляцию сердечного ритма вносит парасимпатическая нервная система (фоновая ваготония покоя).

Ортостатическая проба. TP 6460 мс², VLF 1165 мс², LF 1715 мс², HF 3580 мс², LF nu 32,4, HF nu 67,6, LF/HF 0,48, VLF% 18, LF% 26,6, HF% 55,4.

Заключение: реактивность парасимпатического отдела ВНС при проведении ОСП – снижена. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОСП характеризуется сниженной активацией симпатического отдела ВНС. Адаптационные резервы организма хорошие.

Таким образом, у пациента с АГ и СОАС тяжелой степени на фоне терапии удалось достигнуть целевых значений АД, получено увеличение FetCO_2 , при оценке ВРС получено увеличение общей мощности спектра, при

проведении ОСП симпатические влияния более выражены, гуморально-метаболические влияния уменьшились.

Пациенту даны рекомендации по изменению образа жизни и характера питания. Рекомендовано продолжить подобранную антигипертензивную терапию в сочетании с СРАР-терапии под контролем кардиолога по месту жительства.

В ходе наблюдения за пациентами с СОАС и АГ на фоне различных стратегий лечения мы пришли к следующим выводам:

1. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с СОАС и АГ позволяет уменьшить проявления НРС: увеличить FetCO_2 и уменьшить влияние симпато-адреналовой системы на сердечный ритм (снижение доли LF-волн в общем спектре, увеличение общей мощности спектра). Профиль ВРС приближается к таковому у пациентов без нарушений дыхания во время сна.

2. На фоне комбинированного лечения (антигипертензивная и СРАР-терапия) полной компенсации гипервентиляционных нарушений не происходит.

3. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с тяжелым СОАС позволяет повысить шансы врача достигнуть нормотензии у конкретного пациента, а также позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку, требующуюся для ее поддержания.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как уже было сказано, СОАС проблема, более серьезная, чем просто косметический дефект в виде ночного храпа. Наличие СОАС увеличивает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к снижению продолжительности жизни конкретного пациента.

Известно, что ночные эпизоды апноэ у пациентов с СОАС влияют на регуляцию дыхания в дневное время. Большая часть исследований посвящена гиповентиляционным нарушениям у этой категории больных. Среди пациентов с гиповентиляционным синдромом у 90% выявляется преходящая обструкция дыхательных путей во время сна [124]. Среди пациентов с СОАС по разным данным у 10-20% выявляется гиповентиляционный синдром. Этот процент выше в группе морбидного ожирения [106,124]. Среди главных причин развития гиповентиляции у таких пациентов выделяют: нарушение механических движений грудной клетки в результате ожирения, нарушение центральных механизмов регуляции и ответа на гипоксию и гиперкапнию.

Среди наших пациентов не было больных с гиповентиляционными нарушениями. Хотя в группе тяжелого СОАС трое (6,7%) имели нормальные показатели капнометрии и не предъявляли гипервентиляционных жалоб.

Объектом нашего исследования стали пациенты с СОАС и гипервентиляционными расстройствами дыхания в дневное время. Нами выявлено прямое влияние тяжести СОАС на уровень $F_{et}CO_2$ в дневное время. С увеличением степени тяжести СОАС происходило увеличение содержания CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха ($r=0,31$, $p<0,05$). Показатель $F_{et}CO_2$ был значимо выше в группе пациентов с тяжелым СОАС ($p=0,007$).

Корреляционные связи между $F_{et}CO_2$ и данными КПМ у пациентов с ИАГ <30 и ИАГ ≥ 30 носили разнонаправленный характер, свидетельствуя о противоположном влиянии СОАС различных степеней тяжести на дыхательный паттерн (в группе 1 – $r=-0,04$, в группе 2 – $r=0,09$, $p>0,05$).

Наличие субъективных жалоб в большей степени зависело от продолжительности эпизодов десатурации в течение ночи ($r=0,42$, $p<0,05$), а также от степени дневной сонливости по опроснику Эпворта ($r=0,44$, $p<0,05$) и не зависело от выраженности дыхательных нарушений во время сна ($r=-0,06$, $p>0,05$).

Данных, посвященных исследованию гипервентиляционных нарушений дыхания в дневное время у пациентов с СОАС, крайне мало. Согласно данным А.Г.Чабана [39] СОАС и НРС являются проявлениями общих патофизиологических изменений, связанных с нарушением регуляции дыхания во время сна и бодрствования, проявляясь увеличением легочной вентиляции вопреки метаболическим, гомеостатическим потребностям организма. При этом нарушения происходят на уровне поведенческой (произвольной) программы регуляции дыхания, деятельность которой обеспечивается кортикальными механизмами.

Hargens Т.А. с соавт.[90] отметили, что ночная гиперкапния у пациентов с эпизодами апноэ приводит к гипервентиляции во время физической нагрузки в дневное время. По мнению авторов, ночная гипервентиляция после эпизода апноэ, приводит к гиперстимуляции хеморецепторов, вызывая нарушения регуляции дыхания в дневное время. Гипокапния у пациентов с СОАС уменьшалась с увеличением ИАГ.

Скорее всего, у пациентов с СОАС действуют два разнонаправленных механизма. С одной стороны - действие повышенного АД, хронического нарушения качества сна, дисфункции эндотелия и др. Это провоцирует гипервентиляционные расстройства дыхания, с низкими показателями $F_{et}CO_2$. Например, гипервентиляционный синдром выявляется у 35%-88% [2,3,38] больных АГ.

По нашим данным на $F_{et}CO_2$ у пациентов с АГ в большей степени влияют: ИМТ, наличие сахарного диабета и наличие СОАС. На основании полученного регрессионного уравнения, построена шкала, позволяющая

определить значение $F_{et}CO_2$ без проведения капнометрии с точностью 92% ($\chi^2=15,13$; $p=0,0001$).

С другой – ограничение движения грудной клетки, рестриктивные нарушения дыхания на фоне ожирения приводят к увеличению содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе.

Согласно нашим расчетам нормакапнию можно ожидать у пациентов с ИМТ в интервале от 50 до 70 $кг/м^2$. При значениях более 70 $кг/м^2$ есть риск развития гиповентиляции ($F_{et}CO_2 > 5,7\%$), а при значениях менее 50 $кг/м^2$ - гипервентиляции ($F_{et}CO_2 < 4,7\%$). Наличие СОАС повышает $F_{et}CO_2$ на 21,5%, наличие СД - на 4,9%.

Таким образом, на пациента с СОАС и АГ действует ряд факторов противоположных по влиянию на регуляцию дыхания, складывающихся у каждого конкретного пациента в индивидуальный паттерн дыхания.

НРС включает в себя нарушение вегетативной регуляции организма в целом, которое в нашем исследовании оценивалось с помощью спектрального анализа коротких записей ЭКГ. Такой подход позволил нам охарактеризовать НРС у пациентов с СОАС и АГ более полно.

В обеих группах наблюдения выявлены нарушения вегетативной регуляции. В группе СОАС легкой и средней тяжести они проявлялись снижением доли HF-волн ($r=-0,46$, $p<0,05$) и увеличением доли VLF-волн ($r=0,48$, $p<0,05$) в общем спектре. Значимое влияние на показатели ВРС в этой группе пациентов оказывала продолжительность остановок дыхания во время сна ($r=0,50$, $p<0,05$). В ранее проведенных исследованиях получены сходные результаты: показано снижение доли HF-волн и повышение коэффициента LF/HF у пациентов с СОАС в сравнении с пациентами без нарушений дыхания во время сна, а также при повышении степени тяжести синдрома [52,174].

При проведении ОСП в группе СОАС легкой и средней тяжести увеличивалась доля LF-волн ($p=0,005$), возрастал коэффициент LF/HF

($p=0,01$), а доля гуморально-метаболических влияний становилась еще более существенной ($p=0,04$)

Схожие изменения ВРС выявлены у пациентов с АГ без сопутствующих нарушений дыхания во время сна. Согласно данным В.М.Михайлова с соавт., при наличии у больных АГ гипертрофии ЛЖ при проведении ОСП происходило нарастание активности гуморально-метаболических влияний на сердечный ритм (увеличение доли VLF-волн) [27]. Отмечался более слабый ответ симпатического звена автономной нервной системы.

Вероятно, влияние АГ на состояние вегетативной регуляции у пациентов с СОАС легкой и средней тяжести существеннее действия ночных остановок дыхания.

В группе тяжелого СОАС изменения ВРС имели другую направленность. У таких пациентов выраженность нарушений дыхания оказывала непосредственное влияние на регуляцию сердечного ритма: с увеличением ИАГ и ИА происходило снижение доли волн как низкой ($r=-0,40$ и $r=-0,57$ соответственно, $p<0,05$), так и высокой частоты ($r=-0,45$ и $r=-0,57$ соответственно, $p<0,05$). Коэффициент LF/HF прямо коррелировал с ИА ($r=0,43$, $p<0,05$). Волны VLF преобладали в общем спектре (45%) у этой группы пациентов и доля их прямо зависела от тяжести СОАС ($r=0,42$, $p<0,05$). При проведении ОСП происходило увеличение общей мощности спектра ($p=0,02$), доли HF-волн ($p=0,03$) и VLF-волн ($p=0,009$). Коэффициента LF/HF уменьшался, хотя и не значимо ($p=0,26$).

Ряд авторов также наблюдал увеличение доли волн VLF и HF в общем спектре у пациентов с СОАС [103,158]. В этой группе больных регистрируется более высокая активность парасимпатической нервной системы в период NREM-сна, по сравнению с пациентами без расстройств дыхания во время сна. Предположительно, это механизм, компенсирующий колебания уровня кислорода крови во время эпизодов апноэ [161]. Chrysostomakis S.I. предложил следующую патофизиологическую цепочку: обструкция верхних дыхательных путей → парасимпатическая

активация→гипоксия→резкая активация симпатического звена ВНС. Во время сна такая быстрая смена профиля регуляции приводит к увеличению ВРС, за счет парасимпатического компонента [70]. Вероятно, у пациентов с ИАГ более 30 гиперпарасимпатикотония сохраняется и в дневное время.

Мы выявили прямую зависимость между ИД и долей VLF-волн ($r=0,35$, $p<0,05$). По результатам когортного исследования в 2014 году ИД был назван предиктором развития АГ, даже более значимым, чем ИАГ [170]. Возможно, колебания уровня кислорода крови значимо влияют как на вегетативный статус пациентов с СОАС, так и на течение АГ у таких пациентов.

В исследовании L.T.Montemurro и др. получены различия в VLF-компоненте у пациентов с тяжелым СОАС в зависимости от степени дневной сонливости. Авторы рассматривают VLF-компонент как показатель симпатического влияния, наряду с LF-компонентом [127]. Отсутствие дневной сонливости у части пациентов с тяжелым течением СОАС авторы объясняют высокой симпатической активностью, проявляющейся большими значениями VLF в этой группе пациентов, в сравнении с группой, предъявляющей жалобы на дневную сонливость. В нашем исследовании в обеих группах так же наблюдалось увеличение доли волн VLF в общей мощности спектра. Значимых корреляций между уровнем дневной сонливости по опроснику Эпворта и показателями ВРС не получено.

Разные профили вегетативной регуляции у пациентов с СОАС различных степеней тяжести влечет за собой необходимость коррекции антигипертензивной терапии в зависимости от механизма действия препаратов.

В нашем исследовании не получено значимых корреляций между уровнем офисного АД и степенью тяжести СОАС. Результаты совпадают с данными крупного исследования The Sleep Heart Health Study, где также не получено значимых зависимостей между выраженностью гипертензии и СОАС у пациентов старше 60 лет [87].

В ходе исследования было выявлено, что пациенты с СОАС тяжелой степени требуют более интенсивной антигипертензивной терапии в сравнении с пациентами с легким и средним течением заболевания. Это проявляется большим количеством препаратов, необходимых для поддержания нормотензии и большими их дозами.

Наибольшей эффективностью для снижения АД у пациентов с СОАС обладают несколько групп препаратов. К ним относятся: β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) [46,92,101,145].

По результатам нашего исследования именно ИАПФ, АРА и β -блокаторы использовались для лечения АГ у пациентов с СОАС чаще всего. На долю этих групп препаратов пришлось 54,1% в группе легкого и среднего СОАС и 52% в группе тяжелого. Такие комбинации рациональны, так как позволяют контролировать АД и снизить избыточную активность симпатoadrenalовой и гуморально-метаболической систем.

В группе тяжелого СОАС несколько чаще использовались препараты центрального действия - стимулятора I_1 -имидазолиновых рецепторов. Применение этой группы препаратов позволяет уменьшить долю гуморально-метаболических влияний у пациентов с СОАС. В исследовании Ю.В. Свириева с соавт. продемонстрировано снижение ИАГ на фоне применения рилменидина. Авторы объясняют это центральным симпатолитическим эффектом препарата, сочетающимся с закономерным повышением парасимпатического тонуса [36]. При отсутствии противопоказаний у пациентов с СОАС тяжелой степени должны использоваться и блокаторы кальциевых каналов, как препараты, увеличивающие активность симпатического звена регуляции. В нашем исследовании коррекция антигипертензивной терапии проводилась на основании индивидуального профиля ВРС.

Сейчас СРАР-терапия считается золотым стандартом в лечении СОАС средней и тяжелой степени тяжести [105,123]. Однако несколько

проведенных мета-анализов не смогли достоверно подтвердить положительное влияние СРАР терапии на течение АГ [57,67,121,134,155]. Максимальная эффективность достигалась у более молодых пациентов, при длительности лечения 4 недели и более, ИАГ \geq 30, балл по опроснику Эпворта более 24, продолжительность лечения не менее 4 часов за ночь и др. [128].

Сравнение различных стратегий терапии позволило нам оценить влияние СРАР-терапии на течение АГ и НРС у пациентов с СОАС тяжелой степени. Использование СРАР-терапии совместно с гипотензивными препаратами у пациентов с СОАС значимо повысило шансы достижения нормотензии, а также позволило уменьшить медикаментозную нагрузку, требующуюся для ее поддержания: спектр антигипертензивной терапии был значимо ниже у пациентов из подгруппы СРАР(+) – $p=0,01$. Применение более 3 препаратов было необходимо лишь 45% пациентов из подгруппы СРАР(+), против 81% - в подгруппе СРАР(-). Схожие результаты получены в исследовании Ю.В. Свиряева с соавт. в группе комбинированной антигипертензивной и СРАР-терапии целевого уровня АД достигло на 25% больных больше, чем в группе больных АГ с СОАС, использующих только антигипертензивную терапию. Это касалось как САД, так и ДАД [35].

Используя различные стратегии терапии у пациентов с СОАС тяжелой степени, мы получили возможность сравнить, может ли устранение фактора ночных остановок дыхания повлиять на особенности регуляции дыхания в дневные часы. В литературе нет данных о влиянии СРАР-терапии на гипервентиляционные нарушения у пациентов с СОАС.

В группе пациентов, использовавших СРАР-терапию, достигнуто некоторое увеличение содержания углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха, но изменения статистически незначимы ($p=0,15$). Следует заметить, что в группе контроля, группе пациентов с ИАГ < 30 и подгруппе СРАР(-) происходило снижение уровня $FetCO_2$ ($p>0,05$).

Через 2 месяца наблюдения в группе легкого и среднетяжелого СОАС возрос вклад парасимпатических влияний (HF-волн) в регуляцию сердечного

ритма, в большей степени за счет уменьшения гуморально-метаболических влияний, как в покое, так и при проведении ОСП. В группе пациентов с СОАС тяжелой степени, не использующих СРАР-терапию кроме снижения доли VLF-волн (мс) в общем спектре в покое ($p=0,03$), каких-либо значимых изменений получено не было. Включение в схему лечения СРАР-терапии приводило к смещению профиля регуляции в сторону парасимпатического звена (увеличение спектральной мощности HF-волн) в покое ($p=0,04$). Доля VLF-волн снижалась ($p=0,03$). При проведении ОСП в этой группе пациентов соотношение компонентов общего спектра приблизилось к характеристикам группы контроля и группы СОАС легкой и среднетяжелой степени. По данным ряда исследований, СРАР-терапия положительно влияет на профиль регуляции сердечной деятельности в ночное время [95,114,119,120,122,168], приводя к уменьшению уровня стрессовых гормонов в крови, снижению симпатической активности мышечных волокон [91,173].

Chrysostomakis S.I. в своем исследовании не получил значимых различий в показателях ВРС в дневное время у пациентов до СРАР-терапии и через 2 месяца лечения [70]. Другие авторы доказали, что положительное влияние СРАР-терапии на вегетативный статус сохраняется и в дневной период, но для этого длительность лечения должна составлять не менее года [130].

Таким образом, в результате нашего исследования у пациентов с СОАС и АГ выявлено наличие НРС. Его проявления максимальны в группе пациентов с СОАС тяжелой степени. Использование СРАР-терапии наряду с антигипертензивной у этой группы пациентов позволяет контролировать течение АГ, улучшает вегетативную обеспеченность сердечной деятельности. Однако, гипервентиляция не может быть в полной мере компенсирована применением терапии положительным давлением. Для максимального восстановления регуляторных функций ВНС у пациентов с СОАС и АГ необходимо использование комплексного подхода: коррекция

ночных нарушений дыхания, адекватная антигипертензивная терапия, снижение массы тела и компенсация сахарного диабета.

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ с нарастанием степени тяжести СОАС наблюдаются более высокие цифры АД, что влечет за собой больший объем терапии, необходимой для поддержания нормотензии.
2. Тяжесть нарушений дыхания во время сна в большей степени зависит от ИМТ, ОШ и уровня ВЖ. Эти зависимости максимальны в группе тяжелого СОАС.
3. Наличие НРС было выявлено у 96% пациентов с СОАС и АГ. С увеличением тяжести дыхательных расстройств во время сна у пациентов с АГ происходит усугубление течения НРС, проявляющееся регуляторным дисбалансом как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем.
4. Влияние СОАС на дыхательный паттерн днем носит разнонаправленный характер в группах пациентов с ИАГ $<$ 30 и пациентов с ИАГ \geq 30. Что связано со значительным влиянием ожирения в группе пациентов с тяжелым СОАС.
5. У больных ГБ в сочетании с СОАС при анализе коротких записей ЭКГ в покое и при проведении ОСП в дневное время обнаруживается нарушение вегетативной регуляции симпатической направленности. У больных АГ по данным ОСП выявлено разнонаправленное обеспечение деятельности в зависимости от тяжести СОАС. В группе легкого и среднетяжелого СОАС наблюдается избыточная симпатическая активация сердечного ритма. В группе тяжелого СОАС преобладает парасимпатическая направленность вегетативной регуляции. Изменения вегетативной регуляции в группе пациентов с ГБ без СОАС схожи с таковыми в группе пациентов легкого и среднетяжелого апноэ.
6. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с СОАС и АГ позволяет уменьшить проявления НРС: увеличить $F_{et}CO_2$ и уменьшить влияние симпато-адреналовой системы на сердечный ритм (снижение

доли LF-волн в общем спектре, увеличение общей мощности спектра). Профиль ВРС приближается к таковому у пациентов без нарушений дыхания во время сна. Однако, полной компенсации гипервентиляционных нарушений не происходит.

7. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с тяжелым СОАС позволяет повысить шансы врача достигнуть нормотензии у конкретного пациента и уменьшить медикаментозную нагрузку, требующуюся для ее поддержания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для индивидуализации лечебных подходов больных артериальной гипертензией необходима своевременная диагностика и структурная оценка нарушений дыхания, как в дневное, так и в ночное время.
2. Для выявления НРС у пациентов с АГ и СОАС наряду с капнометрией, Наймегенским опросником и оценкой ВРС, рекомендовано использование предложенной диагностической шкалы.
3. Использование СРАР-терапии совместно с антигипертензивными препаратами оправдано. Комбинация методов лечения у пациентов с тяжелым СОАС позволяет добиться компенсации АГ и улучшить профиль вегетативной регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма / Абросимов В.Н. – М., 1997 – 339 с.
2. Абросимов В. Н. Гипервентиляционный синдром в клинике практического врача / В. Н. Абросимов. – Рязань, 2001. – 136 с.
3. Абросимов В. Н. Капнография в диагностике функциональных нарушений дыхания у больных нейрциркуляторной дистонией /В. Н. Абросимов. // Пульмонология. - 1998. - № 3. - с.55-58.
4. Абросимов В. Н. Одышка и ассоциированные синдромы: межрегиональный сборник научных трудов /В. Н. Абросимов. – Рязань, 2009. - Выпуск 3. - 224 с.
5. Абросимов В. Н. Одышка (понятие, патофизиология, клиническая оценка, лечение) /В. Н. Абросимов, А.Г.Чучалин - Москва, 2005. - 116с.
6. Авдеев С.Н. Синдром ожирения–гиповентиляции / Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. - №3. - С.10-14.
7. Аверко Н. Н. Диагностическая тест – программа синдрома хронической нейрогенной гипервентиляции у больных ИБС. / Н. Н Аверко, Н. В. Широкова // Рос. науч. практ. конф. М., 1997. - С. 30-31.
8. Агаджанян Н.А., Мишустин Ю.Н., Левкин С.Ф. Хроническая гипокапниемия- системный патогенный фактор. Постоянное нарушение гомеостаза в виде хронической гипокапниемии как болезнетворный фактор /Агаджанян Н.А., Мишустин Ю.Н., Левкин С.Ф. – Самара, 2004. – 283с.
9. Алмазов В.А. Нарушения внешнего дыхания у больных гипертонической болезнью/ Алмазов В.А., Федосеев Г.Б., Дегтярева З.Я и др. // Тер. архивю – 1981. – № 4. – С.121-123

10. Астаханов Ш. Э. Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации)/ Астаханов Ш. Э. // Кардиология. – 1995.-№ 3. – С. 41-48.
11. Бикметова А.В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения / А.В.Бикметова // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С.3-8.
12. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. / под ред.: А.М. Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003 – 752 с
13. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. / Вейн А. М. – М.: Медицина, 1991. – 264 с.
14. Вейн А.М. Нейрогенная гипервентиляция / А.М.Вейн, И.В.Молдовану. - Кишинев «Штиинца», 1988г. – 181 с.
15. Вентцель Е.С. Теория вероятностей./ Вентцель Е.С. - М.: Высшая школа, 1999. - 576с.
16. Елигулашвили Т. С. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца у больных с синдромом обструктивных апноэ во сне/ Елигулашвили Т. С., Хаспекова Н. Б. // Журн. неврол. и психиатр.им. С. С. Корсакова. — 1995. — № 9. — С. 28 – 31.
17. Заповодников С.К. Изменение суточных профилей артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и синдромом ночного апноэ / Заповодников С.К, Волкова Л.И., Мордовин Р.Ф. и др.//Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т.25(4). – С55-58.
18. Иванов А.П. Некоторые аспекты оценки вегетативного баланса при спектральном анализе variability сердечного ритма / Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С. // Вестник аритмологии. – 2001. - № 22. – С. 45-58.
19. Инструкция по эксплуатации. OMRON, Монитор состава тела BF 508.

- 20.Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота- маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Ж.Д.Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11. – С.32-39.
- 21.Кобалава Ж.Д. Рефрактерная артериальная гипертония и ожирение / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, А.С.Мильто //Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 4. – С.53-57.
- 22.Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия / Кушаковский М.С. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. – 416с.
- 23.Маркин А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна/ Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. и др.//Клиницист. – 2014. - №1. – С.15-19.
- 24.Мельников А.Ю. Субъективная оценка дневной сонливости при синдроме обструктивного апноэ сна и храпе/ Мельников А.Ю., С.О. Кравченко//Российский мед.журнал. – 2016. - №13. – С.856-859.
- 25.Миронов В. А. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни/ Миронов В. А., Миронова Т. Ф., Саночкин А.В и др // Вестник аритмологии. – 1999. - №13. – С.41-46.
- 26.Митропольский А. К. Техника статистических вычислений./ Митропольский А. К. - М.: Наука, 1971. - 576с.
- 27.Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. издание второе, перераб. и доп./ Михайлов В.М. - Иваново:Иван.гос.мед.академия, 2002. – 290 с
- 28.Нейрореспираторный синдром при хронических обструктивных заболеваниях легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит): Монография / Щекотов В.В. и др. – Пермь:ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. – 195 с.
- 29.Овчаренко С. И. Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве / С. И.

- Овчаренко, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев // Клин.мед. - 2003. - № 3. – С. 32-36
30. Основы CO₂ мониторинга. Практическое руководство (по материалам фирмы Datex) / под ред. О.В. Гришин. – Новосибирск, 1995 г. – 176 с.
31. Пак А.М. Эффективный метод оценки вариабельности ритма сердца при СОАС/ Пак А.М., Щугарева К.Б., Миненко С.А.//Клиническая медицина Казахстана. – 2013. - №2. – С.34-36.
32. Пустыльник Е.И. Статистические методы анализа и обработки наблюдений. / Пустыльник Е.И. - М.: Наука, 1968. - 288с.
33. Ракита Д. Р. Особенности вентиляционных расстройств у больных с заболеваниями внутренних органов /Д. Р. Ракита, Д. С. Куспаналиева // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. - 2011. - № 4. - С. 82-86.
34. Руткай-Недецки И. Проблемы электрокардиологической оценки влияния вегетативной нервной системы на сердце / Руткай-Недецки И. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 22. – С. 56-60.
35. Свириев Ю.В. Использование СРАР-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне / Свириев Ю.В., Звартау Н.Э., Ротарь О.П. и др // Артериальная гипертензия – 2008ю - Т.14. - № 3. - С. 264-269.
36. Свириев Ю.В. Лечение артериальной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне –рилменидин против бисопролола / Свириев Ю.В., Киталаева К.Т., Коростовцева Л.С. и др // Артериальная гипертензия. – 2007. - Т.13.- № 4. – С.1-6.
37. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. // Вестник аритмологии. – 1999. - №11. – С. 53-80.

38. Урбан П.И. Нарушение регуляции дыхания и эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Урбан Полина Ивановна. - Пермь, 2013 – 154 с.
39. Чабан А.Г. Нейрогенная гипервентиляция. Клинико-физиологическое исследование в цикле бодрствование-сон. Автореферат дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. М 1992.
40. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии / Агаджанян Н.А. и др. – Астрахань-Москва: Издательство Астраханской государственной медицинской академии, 2001. – 340 с.
41. Шурыгин И. А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия / Шурыгин И. А. – СПб.: "Невский Диалект", 2000. – 301 с.
42. Щекотов В.В. Нейрореспираторный синдром при хронических обструктивных заболеваниях легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит) / Щекотов В.В., Шутов А.А., Барламов П.Н, Суровцева М.В, Шабунина А.Б. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. – 195с.
43. Щекотов В. В. Стратификация риска осложнений артериальной гипертензии при обструктивном апноэ сна и метаболических нарушениях. / Щекотов В. В., Янкина Т. И. // Медицина критических состояний - №2, 2010. - С.8-12.
44. Щекотов В. В. Эндотелиальная дисфункция и гемодинамические особенности у больных гипертонической болезнью в сочетании с гипервентиляционным синдромом/ Щекотов В. В., Барламов П.Н, Урбан П.И. // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т.29. – с. 65-70.
45. Щекотов В.В. Рефрактерная артериальная гипертензия и проблемы терапии./ Щекотов В.В. // Пермский медицинский журнал. – Т33. - №1. – 2016. – с.116-123

46. Янкина Т.И. Особенности клиники и эффективность терапии у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями в зависимости от тяжести обструктивного апноэ сна: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Янкина Татьяна Ивановна. - П., 2011 – 150 с.
47. Abboud F. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity / Abboud F., Kumar R. // *J Clin Invest.* – 2014.- Vol.124. – P. 1454–1457.
48. Alajmi M. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials / Alajmi M., Mulgrew A.T., Fox J. et al // *Lung.* - 2007. – 185. – P.67-72.
49. Akiko N. Therapeutic Strategies for Sleep Apnea in Hypertension and Heart Failure Pulmonary/ Akiko N., Seiko M., Yoshinari Y.// *Medicine.* – 2013. - Vol.1. – P. 1213-1218.
50. Ancoli-Israel S. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men/ Ancoli-Israel S., DuHamel E.R., Stepnowsky C. et al.// *Chest.* – 2003. – Vol.124. – P.1400–1405.
51. Arzt M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. / Arzt M., Harth M., Luchner A. // *Circulation.* - 2003. – 107. – P.1998-2003.
52. Avellar A.B. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis/ Avellar A.B. Carvalho.B., Prado G.F. et al.// *Sleep Med Rev.* – 2016. – Vol.30. – P.97-107.
53. Baguet J.P. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome/ Baguet J.P., Levy P., Barone-Rochette G. et al.// *J Hypertens.* – 2008. – Vol.26. – P.885–92.
54. Bao G. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats/ Bao G., Metreveli N., Fletcher E.C. // *Am J Hypertens.* – 1999. – Vol.12. – P.504–510.

55. Bartley J. Nasal congestion and hyperventilation syndrome / Bartley J. // *Am. J. Rhinol.* - 2005. - Vol.19. - №6. – P.607-611.
56. Bass C. Diagnostic issues in the hyperventilation syndrome / Bass C., Gardner W.N. // *Br.J.Psychiatr.* – 1985. – Vol.146. – P.101-102.
57. Bazzano L.A. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea / Bazzano L.A., Khan Z., Reynolds K. et al // *J. Hypertension.* - 2007. – 50. – P.417-23.
58. Ben-Dov I.Z. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep/ Ben-Dov I.Z., Kark J.D., Ben-Ishay D. et al.// *Hypertension.* – 2007. – Vol.49(6). – P.1235–1241.
59. Berger K.I. Obesity hypoventilation syndrome. / Berger K.I., Goldring R.M., Rapoport D.M. // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2009. – 30. – P.253–261.
60. Bixler E.O. Association of hypertension and sleep-disordered breathing/ Bixler E.O., Vgontzas AN, Lin HM. et al.// *Arch Intern Med.* - 2000. – Vol.160(15). – P.2289–95.
61. Bounhoure J.P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease/ Bounhoure J.P., Galinier M., Didier A., Leophonte P. // *Bull Acad Natl Med.* - 2005. – Vol.189. – P. 445–59.
62. Bratton D. J. 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 / Bratton D.J., Stradling J.R., Barbé F. et al // *Thorax.* - 2014. – 4. – P. 1–8.
63. Bradley T.D. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea/ Bradley T.D., Floras J.S. // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P.1822–1826.
64. Brooks D. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model/ Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F. et al.// *J Clin Invest.* – 1997. – Vol.99. – P.106–109.

65. Calhoun D. A. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea/ Calhoun D. A., Nishizaka M. K., Zaman M. A. et al//Chest. – 2004. – Vol.125. – №1. – P.112–117.
66. Calhoun D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al// Circulation. – 2008. – Vol.117. – P.510–26.
67. Campos-Rodriguez F. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebocontrolled trial / Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. et al // Chest. – 2006. – 129. – P.1459–1467.
68. Can M. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea/ Can M., Acikgoz S., Mungan G. et al// Chest. – 2006. – 129(2). – P.233–237.
69. Cheng J.H. Autonomic Activity Difference during Continuous Positive Airway Pressure Titration in Patients with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome with or without Hypertension / Cheng J.H., Hua C.C, Ning-Hung Chen N.H. et al // Chang Gung Med J. - 2011. - Vol. 34. - № 4. – P.85-96.
70. Chrysostomakis S.I. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome/ Chrysostomakis S.I., Simantirakis E.N., Schiza S.E. et al // Hellenic J Cardiol. – 2006. - 47. – P.13–20.
71. Chung S. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome / Chung S., Yoon I.Y., Shin Y.K. et al // Sleep. - 2007. – 30. – P.997–1001.
72. Cross M.D. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial / Cross M.D. Mills N.L., Al-Abri M. et al// Thorax. – 2008. – 63(7). – P.578–583.

73. Davies J. C. Association of Panic Disorder and Panic Attacks with Hypertension / Davies J.C. // *The American Journal of Medicine.* – 1999. – Vol 107. – P.310-316.
74. Devulapally K. OSA: the new cardiovascular disease: part II: Overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea/ Devulapally K., Pongonis R.Jr., Khayat R. // *Heart Fail Rev.* – 2003. – Vol.14. – P.155–164.
75. Dixhoom J. Van. Efficacy of Nijmergen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome / Dixhoom J. Van., Duivenvoorden H.J. // *J. Psychosomatic Res.* – 2014. – Vol.29. – P.199-206.
76. Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy/ Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al.// *J Hypertens.* – 2009. – Vol.27(4). – P.876–885.
77. Dolan E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study/ Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. // *Hypertension.* - 2005. – Vol.46(1). – P.156–161.
78. Duffin J., Phillipson E.A. Hypoventilation and hyperventilation syndromes / J. Duffin, E. A. Phillipson // *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* - 2010. №5. - P.78.
79. Esler M. D. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial/ Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A. et al.// *The Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – № 9756. – P.1903–1909.
80. Fletcher E.C. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats/ Fletcher E.C., Lesske J., Qian W. et al. // *Hypertension.* – 1992. – Vol.19. – P.555–561.
81. Fletcher E. C. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia/ Fletcher E. C. // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 20. — P. 612 – 619.

82. Fukuma N. Sleep-disordered breathing with nighttime hypoxemia relates to daytime enhanced ventilatory response to exercise in patients with heart disease / Fukuma N., Hayashi H., Sugaya J. et al // *J Nippon Med Sch.* - 2012. - 79. - P.409-415.
83. Gardner W. Hyperventilation in clinical practice / Gardner W. N., Bass C. // *Br. J. Hosp. Med.* - 2004. - №41(1) - P. 73-81.
84. Gibson D. Effects of acupuncture as a treatment for hyperventilation syndrome: a pilot, randomized crossover trial / Gibson D., Bruton A., Lewith G. T. et al // *J. Altern Complement Med.* - 2007. - Vol.13(1). - P. 39-46.
85. Grote L. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension/ Grote L., Hedner J., Peter J.H. // *J Hypertens.* - 2000. - Vol.18. - P.679-85.
86. Guyenet P.G. The sympathetic control of blood pressure // *Nat Rev Neurosci.* - 2006. - 7. - P.335-46.
87. Haas D.C. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study / Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J. et al // *Circulation.* - 2005. - 111. - P.614-21.
88. Haentjens P. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A. et al // *Arch Intern Med.* - 2007. - 167. - P.757-64.
89. Han J. N. Subjective symptoms and breathing pattern at rest and following hyperventilation in anxiety and somatoform disorders / Han J.N., Stegen K., Schepers R. et al // *J Psychosom Res.* - 1998. - Vol 45(6) - P. 519-532.

90. Hargens T.A. Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea / Hargens TA, Guill SG, Aron A // *Respir Med.* - 2009. – 103. – P.1063-1069.
91. Hedner J. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications / Hedner J., Darpo B., Ejsnell H. et al // *Eur Respir J.* - 1995. – 8. – P.222-9.
92. Heitmann J. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnea activity in patients with essential hypertension and OSA / Heitmann J., Greulich T., Reinke C. et al // *Curr.Med.Res.Opin.* – 2010. – №26. – P.1925–1932.
93. Hoes M. J. Hyperventilation and panic attacks / Hoes M. J., Colla P., Doorn P. et al // *J. Clin. Psychiatr.* – 1987. - Vol. 48(11) – P. 435-437
94. Hosselet J. Classification of sleep-disordered breathing/ Hosselet J., Ayappa I., Norman R.G., et al.//*Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol.163. – P.398–405.
95. Imadojemu V.A. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy / Imadojemu V.A., Mawji Z., Kunselman A. et al // *Chest.* - 2007. – 131. – P.1406-13.
96. Innocente D. M. Hyperventilation syndrome / Innocente D. M. // *Thorax.* - 2001. - Vol. 56(9). – P. 740.
97. Isaksson H. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements — an aid to diagnosis? / Isaksson H., Svanborg E. // *Clin. Exp. Hypertens. A.* — 1991. — Vol. 13(6 – 7) — P. 1195 – 1212.
98. Jelic S. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas/ Jelic S., Bartels M.N., Mateika J.H. et al.// *Sleep.* – 2002. – Vol.25(8). – P.850–855.
99. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale/ M.W.Johns// *Sleep.* –1991. –Vol.14(6). – P.540-5.

100. Kato M. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea / Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. et al // *Circulation*. – 2000. – 102. – P.2607–10.
101. Kario K. Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs. sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome / Kario K., Kuwabara M., Hoshida S. et al // *J. Clin.Hypertens.* – 2014. - №16. – P.459–466.
102. Khan A. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. Review Article / Khan A., Patel N.K, Daniel J. O’Hearn et al // Publishing Corporation International Journal of Hypertension. – 2013. – 1. – P.1-6.
103. Khooa M.C.K. Sleep-related Changes in Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea: A model-based perspective / Khooa M.C.K., Blasib A.// *Respir Physiol Neurobiol.* - 2013. - 188(3). – P.267-76.
104. Kohler M. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial / Kohler M. Stoewhas A.C., Ayers L. et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2011. – 184. — P.1192–1199.
105. Kohler M. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea/ Kohler M., Craig S., Nicoll D. et al// *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. – 178. – P.984–988.
106. Laaban J.P. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy / Laaban J.P., Chailleux E. // *Chest*. - 2005. – 127. – P.710-715.
107. Lam J.C. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men/ Lam J.C., Yan C.S., Lai A.Y., et al// *Lung*. – 2009. – 187(5). – P.291–298.
108. Lavie P. Mortality in sleep apnea syndrome: a review of the evidence/ Lavie P. // *Eur. Respir. Rev.* — 2007. — Vol. 16, № 106. — P. 203–210.

- 109.Lavie P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study/ Lavie P., Herer P, Hoffstein V.// *BMJ.* - 2000. – Vol.320(7233). – P.479–82.
- 110.Lavie P. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant/ Lavie P, Hoffstein V.//*Sleep.* - 2001. – Vol.24. – P.721–5.
- 111.Leech J. Voluntary hypoventilation in obesity hypoventilation / Leech J., Onal E., Aronson R. et al // *Chest.* - 1991. – 100. – P.1334-38.
- 112.Lesske J. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia–influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system/ Lesske J., Fletcher E.C., Bao G., Unger T. // *J Hypertens.* – 1997. – Vol.15. – P.1593–1603.
- 113.Leuenberger U. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia/ Leuenberger U., Jacob E, Sweer L, et al.// *J Appl Physiol.* – 1995. –79(2) – P.581–588.
- 114.Limphanudom P. Recovery of heart rate variability in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea after 6-month continuous positive airway pressure treatment / Limphanudom P., Chierakul N., Pinyopattarakul N. et al // *J Med Assoc Thai.* – 2007. – 90. – P.1530–1535.
- 115.Linz D. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea/ Linz D., F. Mahfoud, U. Schotten et al// *Hypertension.* – 2012. – Vol.60. – №1. – P.172–178.
- 116.Logan A.G. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension/ Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al // *J Hypertension.* – 2001.- Vol.19, №12. – P.2271-7.
- 117.Lüthje L. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease / Lüthje L., Andreas S. // *Sleep Med. Rev.* — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 19–31.
- 118.Marin J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al // *Lancet.* - 2005. – 365. – P.1046-53.

119. Malik J. Variables affecting the change in systemic blood pressure in response to nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients / Malik J., Drake C.L., Hudgel D.W. // *Sleep Breath.* – 2008. – 12. – P.47-52.
120. Marin J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study/ Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al// *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9464. — P. 1046–1053.
121. Martinez-Garcia M.A. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension / Martinez-Garcia M.A., Gomez-Aldaravi R., Soler-Cataluna J.J. et al // *Eur Respir J.* – 2007. – 29. – P.951–957.
122. Mayer J. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy / Mayer J., Becker H., Brandenburg U. et al // *Cardiology.* – 2001. – 79. – P.84–92. Namtvedt S.K. Impaired endothelial function in persons with obstructive sleep apnoea: impact of obesity / Namtvedt S.K., Hisdal J., Randby A. et al // *Heart.* - 2012. – 99(1). – P.30–34.
123. Milleron O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study / Milleron O., Pilliere R., Foucher A. et al // *Eur Heart J.* – 2004. – 25. – P.728–734.
124. Mokhlesi B. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome/ Mokhlesi B., Kryger M.H., Grunstein R.R. // *Proc.Am.Thorac.Soc.* – 2008. - Vol5. – P.218-225.
125. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea / Mokhlesi B., Tulaimat A., Faibussowitsch I. et al // *Sleep Breath.* - 2007. – 11. – P.117-124.
126. Moller D.S. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea/ Moller D.S., Lind P., Strunge B. et al//*Am J Hypertens.* – 2003. – 16(4). – P.274–280.
127. Montemurro L.T. Relationship of Heart Rate Variability to Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea with and without Heart Failure /

- Montemurro L.T., Floras J.S., Phil D.// *J Clin Sleep Med.* – 2014. - 10(3). – P.271-6.
- 128.Montesi B. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Montesi B., Edwards B. A., Malhotra A. et al // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2012. - Vol.8. – №5. – P.587-596.
- 129.Narkiewicz K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea/ Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C. et al.// *Circulation.* – 1998. – Vol.98. —№11. – P.1071–1077.
- 130.Narkiewicz K. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea/ Narkiewicz K., Pesek C. A., Kato M. et al.// *Hypertension.* – 1998. – Vol.32. — №6. – P.1039–1043.
- 131.Narkiewicz K. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea / Narkiewicz K., Kato M., Phillips B.G. et al // *Circulation.* - 1999. – 100. – P.2332-5.
- 132.Nieto F.J. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study/ Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al.// *Sleep Heart Health Study. JAMA.* - 2000. – Vol.283(14). – P.1829–36.
- 133.Noda A. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome/ Noda A., Nakata S., Koike Y. et al.//*Hypertens Res.* – 2007. – 30. – P.669–676.
- 134.Norman D. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure / Norman D., Loreda J.S., Nelesen R.A. et al // *Hypertension.* – 2006. – 47. – P.840–845.
- 135.Norman R.G. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: prediction from a computer model / Norman R.G., Goldring R.M., Clain J.M. et al // *J Appl Physiol.* - 2006. – 100. – P.733-1741.

136. O'Driscoll D.M. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications/ O'Driscoll D.M., Horne R.S., Davey M.J. et al//Sleep Med. – 2011. – 12(5). – P.483–488.
137. O'Halloran K.D. Sex, stress and sleep apnoea: Decreased susceptibility to upper airway muscle dysfunction following intermittent hypoxia in females/ O'Halloran K.D., Lewis P., McDonald F.// Respir Physiol Neurobiol. – 2016. – Vol.21. – P.215-224.
138. Okabe S. Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea/ Okabe S., Hida W., Kikuchi Y. et al.// Thorax. - 1995. – Vol.50(1) – P.28–34.
139. Onal E. Relationship between pulmonary function and sleep-induced respiratory abnormalities/ Onal E, Leech JA, Lopata M. // Chest. - 1985. – 87. – P.437-41.
140. Ong J.R. Diagnostic pitfall: carbon monoxide poisoning mimicking hyperventilation syndrome / Ong J.R., Hou S.W., Shu H.T. //Am J Emerg Med. - 2005. - Vol.23(7). - P. 903-904.
141. Paiva T. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes/ Paiva T., Attarian H. // Handb Clin Neurol. – 2014. – Vol.119. – P. 251–271.
142. Papp L. A. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder / Papp L. A., Klein D. F., Gorman J. M. // Am. J. Psychiatry. – 1993. - Vol.150(8). – P. 1149-1157.
143. Peker Y. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up/ Peker Y., Carlson J., Hedner J.. // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28, № 3. — P. 596–602.
144. Pelttari L. H. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing/ Pelttari L. H., Hietanen E. K., Salo T. T. et al. //Am. J. Hypertens. — 1998. — Vol. 3. – P. 272.
145. Pépin J.L. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea / Pépin J.L., Tamisier R.,

- Barone- Rochette G. et al // *Am.J.Respir.Crit.CareMed.* – 2009. - №182. – P.954–960.
- 146.Peppard P.E. Longitudinal study of moderate weight change and sleepdisordered breathing/ Peppard P.E., Young T., Palta M. et al// *JAMA.* – 2000. – Vol.284. – P.3015–3021.
- 147.Peppard P.E. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension/ Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol.342(19). – P.1378–1384.
- 148.Pepperell J.C.T. Ambulatory blood pressure after therapeutic and sub-therapeutic continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial / Pepperell J.C.T., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N. et al. // *Lancet.* - 2002. – 359. – P.204–209.
- 149.Phillips C.L. Hypertension and obstructive sleep apnea / Phillips C.L , O’Driscoll D.M. // *Nature and Science of Sleep.* - 2013. – 5. – P.43–52.
- 150.Phillips C.L. Nature and Science of Sleep / Phillips C.L, O’Driscoll D.M // *Nat Sci Sleep.* – 2013. – 5. – P.43–52
- 151.Phillipson E. A. *Wake up, America. A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, 1993.* Wake up America : a national sleep alert : report of the National Commission on Sleep Disorders Research Author: National Commission on Sleep Disorders Research (U.S.); United States. Department of Health and Human Services. Publisher: [Washington, D.C.] : The Commission, [1993-1995]
- 152.Pomeranz B. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. / Pomeranz B., Mackaulay R., Caudill M. // *Am J Physiol.* - 1985. – 248. – P.151-153.
- 153.Punjabi N.M. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity / Punjabi N.M., Beamer B.A.// *Sleep.* – 2007. – 30. – P.29–34.

154. Puskás S. Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature/ Puskás S., Kozák N., Sulina D. et al.// *Rev Neurosci.* – 2017. - Vol.18. – P.243-251.
155. Roubille F. Impact of hyperventilation and apnea on myocardial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea - An oxygenation-sensitive CMR study// Roubille F., Fischer K., Guensch D.P., Tardif J.C. et al.// *J Cardiol.* – 2017. - Feb;69(2). – P.489-494.
156. Sample C. Hirotzu Association Between Uric Acid Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Large Epidemiological / Sample C. Hirotzu , Tufik S., Guindalini C. et al // *PLoS One.* – 2013. - 24;8(6).
157. Sankri-Tarbichi A.G. Hypocapnia is Associated with Increased Upper Airway Expiratory Resistance during Sleep / Sankri-Tarbichi A.G., Richardson N.N., Chowdhuri S. et al// *Respir Physiol Neurobiol.* – 2011. - 177(2). – P.108–113.
158. Saul J.P. Transfer function analysis of autonomic regulation. Part II: Respiratory sinus arrhythmia / Saul J.P., Berger R.D., Chen M.H. et al// *Am J Physiol.* – 1989. - 256(1). – P.153-61.
159. Shahar E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study/ Shahar E., Whitney C. W., Redline S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 19 – 25.
160. Shamsuzzaman A. S. M. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease/ Shamsuzzaman A. S. M., Gersh B. J., Somers V. K.//*Journal of the American Medical Association.* – 2003. – Vol.290. — №14. – P.1906–1914.
161. Silva A. Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory / Silva A., Andersen M.L., De Mello M.T. et al // *Braz J Med Biol Res.* – 2008. - 41. – P.1067–1075.

162. Simonds A.K. Chronic hypoventilation and its management / Simonds A.K. // *Eur Respir Rev.* - 2013. - 22. - P.325–332.
163. Somers V.K. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea/ Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P. et al// *J Clin Invest.* - 1995. - 96(4). - P.1897–1904.
164. Somers V.K. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans/ Somers V.K., Mark A.L., Zavala D.C., Abboud F.M. // *J Appl Physiol.* - 1989. - Vol.67(5). - P.2101–2106.
165. Sovaa M. The effect of continuous positive airway pressure therapy on the prevalence of masked hypertension in obstructive sleep apnea patients/ Sovaa M., Sovovab E., Hobzovaa M et al// *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* - 2015. - Vol.159, №2 - P.277-282.
166. Spannella F. Blood Pressure and Metabolic Changes After 3-Month CPAP Therapy in a Very Elderly Obese with Severe Obstructive Sleep Apnea: A Case Report and Review of the Literature/ Spannella F., Giulietti F., Di Pentima C. et al// *High Blood Press Cardiovasc Prev.* - 2017. - Vol.21. - P.23-25.
167. Sullivan C.E. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares / Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M. et al // *Lancet.* — 1981. - 1. - P. 862–5.
168. Suzuki M. Long-term continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients / Suzuki M., Otsuka K., Guilleminault C.// *Sleep.* - 1993. - 16. - P.545-9.
169. Tishler P.V. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing/ Tishler P.V., Larkin E.K., Schluchter M.D., Redline S. // *JAMA.*- 2003. - Vol.289. - P.2230–7.
170. Tkacova R. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study / Tkacova R.,

- McNicholas W., Javorsky M. et al// *European Respiratory J.* - 2014. – 44. – P.314-319.
171. Trinder J. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage/ Trinder J., Kleiman J., Carrington M. et al// *J Sleep Res.* - 2001. – Vol.10(4). – P.253–264.
172. Wang Zhang Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches/ Wang Zhang, Liang-Yi Si // *Upsala Journal of Medical Sciences.* – 2012. – 117. – P. 370–382.
173. Waravdekar N.V. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea / Waravdekar N.V., Sinoway L.I., Zwillich C.W. et al // *Am J Respir Crit Care Med.* - 1996. – 153. – P.1333-8.
174. Wiklund U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: a study based on spectral analysis of heart rate variability / Wiklund U., Olofsson B.O., Franklin K. et al // *Clin.Physiol.* – 2000. – 20. – P.234–241.
175. Wright J. Health effect of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence/ Wright J., Johns R., Watt Y. et al. // *BMJ.* — 1997. — Vol. 314. — P. 851 – 869.
176. Xie A. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans/ Xie A. Skatrud J.B., Crabtree D.C. et al// *J Appl Physiol.* – 2000. – 89. – P.1333–1339.
177. Xie A. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans/ Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S. et al// *J Appl Physiol.* – 2001. – 91. – P.1555–1562.
178. Yaggi H.K. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death/ Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N. et al // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.353. – P.2034–2041.

179. Young T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective/ Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol.165. – P.1217–1239
180. Young T. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort/ Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. // *SLEEP.* — 2008. — Vol. 31, № 8. — P. 1071–1078.
181. Young T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults/ Young T., Palta M., Dempsey J. et al. // *N Engl J Med.* - 1993. – Vol.328. – P. 1230-1235.
182. Zhang W. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches/ Zhang W., Si L.-Y. // *Upsala Journal of Medical Sciences.* – 2012. – Vol.142. - P370-382.