

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА»**

На правах рукопису

КРУШИНСЬКА НІНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.12-008.331.1+616.13+616.8-009.836.15+615.47

**ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ,
МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Д.м.н., професор Сіренко Юрій Миколайович

Київ – 2016 рік

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	16
1.1. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну та артеріальної гіпертензії	16
1.2. Роль синдрому обструктивного апное сну в розвитку резистентної артеріальної гіпертензії	19
1.3. Значення синдрому обструктивного апное сну в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка	21
1.4. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну з підвищенням артеріальної жорсткості	22
1.5. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну із порушенням функції нирок	25
1.6. Значення артеріальної жорсткості та центрального артеріального тиску в розвитку серцево-судинних захворювань та ураженні органів-мішеней	27
1.7. Методи лікування синдрому обструктивного апное сну	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Клінічна характеристика хворих	34
2.2. Методи дослідження	37
2.3. Методика оцінки швидкості поширення пульсової хвилі та центрального артеріального тиску	41
2.4. Методи діагностики синдрому обструктивного апне сну	45
2.5. Протокол дослідження та загальна кількість обстежень	48
2.6. Методи лікування	50
2.7. Статистичний аналіз результатів дослідження	51
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	53

РОЗДІЛ 3	ОЦІНКА СТАНУ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АРТЕРІЙ ТА ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ	53
3.1.	Клінічна характеристика хворих та частота виявлення синдрому обструктивного апное сну в залежності від стадії артеріальної гіпертензії	53
3.2.	Аналіз показників сомнологічного дослідження, рівня денної сонливості та фактори, які корелювали з індексом апное-гіпопное та рівнем денної сонливості	57
3.3.	Пружно-еластичні властивості артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну та фактори, з якими корелювали швидкість поширення пульсової хвилі та центральный артеріальний тиск	68
3.4.	Оцінка стану пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну.	74
3.5.	Аналіз показників функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну	86
3.6.	Аналіз показників функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну різних ступенів тяжкості	87
3.7.	Фактори, які корелювали з показниками функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну	88

РОЗДІЛ 4.	ПОШИРЕНІСТЬ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	94
4.1.	Клінічна характеристика хворих	94
4.2.	Аналіз поширеності синдрому обструктивного апное сну у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією	98
4.3.	Стан пружно-еластичних властивостей артерій та фактори, з якими корелювали показники артеріальної жорсткості у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією	103
4.4.	Фактори, які корелювали з резистентністю артеріальної гіпертензії до антигіпертензивної терапії	108
4.5.	Динаміка пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією на тлі прийому антигіпертензивної терапії	110
РОЗДІЛ 5.	МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПРУЖНО- ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ЛІКУВАННЯМ ПОСТІЙНИМ ПОЗИТИВНИМ ТИСКОМ ПОВІТРЯ В ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ	114
5.1.	Показники, які корелювали з прихильністю хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах	114
5.2.	Клінічна характеристика хворих підгруп порівняння на початку дослідження	117

5.3.	Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах	124
5.4.	Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну без лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах	129
5.5.	Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну легкого ступеня	132
5.6.	Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією без порушень дихання під час сну	135
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		141
ВИСНОВКИ		161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА -	антагоністи альдостерона
ААБ -	альфа-адреноблокатори
АГ -	артеріальна гіпертензія
АГП -	антигіпертензивний(і) препарат(и)
АГТ -	антигіпертензивна терапія
АК -	антагоністи кальцію
Ао -	аорта
АТ -	артеріальний тиск
АуТ -	тиск аугментації
БАБ -	бета-адреноблокатори
БРА -	блокатори рецепторів ангіотензину II
ГЛШ -	гіпертрофія лівого шлуночка
ГПа -	гігапаскаль
ГПІ -	гомілково-плечовий індекс
ГПМК -	гостре порушення мозкового кровообігу
ДАТ -	діастолічний артеріальний тиск
ДІ -	довірчий інтервал
ДМАТ -	добове моніторування артеріального тиску
ЕхоКГ -	ехокардіографія
ЗСЛШ -	задня стінка лівого шлуночка
ІАГ -	індекс апное-гіпопное
ІАПФ -	інгібітор ангіотензин-перетворювального фермента
ІМ -	інфаркт міокарда
ІМТ -	індекс маси тіла
ІММЛШ -	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС -	ішемічна хвороба серця
КДО -	кінцево-діастолічний об'єм
КІМ -	комплекс інтима-медія

КДР -	кінцево-діастолічний розмір
КСО -	кінцево-сistolічний об'єм
КСР -	кінцево-сistolічний розмір
ЛП -	ліве передсердя
ЛШ -	лівий шлуночок
ММЛШ -	маса міокарда лівого шлуночка
мм рт. ст. -	міліметри ртутного стовпчика
м/с -	метри на секунду
МШП -	міжшлуночкова перегородка
НД -	недостовірно
ПМ -	портативний(і) монітор(и)
ПСГ -	полісомнографія
РААС -	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАГ -	резистентна артеральна гіпертензія
РКД -	рандомізоване клінічне дослідження
САТ -	сistolічний артеріальний тиск
СН -	серцева недостатність
СОАС -	синдром обструктивного апное сну
СРБ -	С-реактивний білок
ТГ -	тригліцериди
ФВ -	фракція викиду
ЦАТ -	центральний артеріальний тиск
ЦДАТ -	центральний діастолічний артеріальний тиск
ЦПАТ -	центральний пульсовий артеріальний тиск
ЦСАТ -	центральний систолічний артеріальний тиск
ЦД -	цукровий діабет
ЧСС -	частота серцевих скорочень
ХС -	холестерин
ХХН -	хронічна хвороба нирок
ХХНКС -	хронічна хвороба нирок кінцевих стадій

ШКФ -	швидкість клубочкової фільтрації
ШППШао -	аортальна швидкість поширення пульсової хвилі
ШППХел -	швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу
ШППХм -	швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях м'язового типу
Aix -	індекс аугментації
Aix75 -	індекс аугментації, стандартизований за ЧСС 75 уд/хв
ED -	(від англ. Ejection duration) – тривалість викиду
ESS -	(від англ. Epworth Sleepiness Scale) – шкала сонливості Епворта
CPAP-терапія	(від англ. Continuous Positive Airway Pressure) – лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах
SEVR -	(від англ. Subendocardial Viability Ratio) – субендокардіальний індекс життєздатності
SpO ₂ -	сатурація крові киснем
24 г -	середньодобовий показник за даними ДМАТ

ВСТУП

Актуальність теми. Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – стан, при якому у пацієнта виникають численні зупинки дихання, що повторюються, внаслідок повного перекриття (апное) або часткового звуження (гіпопное) дихальних шляхів під час сну на рівні глотки, і припинення легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях. СОАС характеризується наявністю хропіння, зниженням рівня кисню в крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями і надмірною денною сонливістю та підвищенням артеріального тиску (АТ), особливо в нічний час [1].

За даними найбільшого до цих пір дослідження Т. Young зі співавт. [2], поширеність СОАС становить щонайменше 2 % – 4 % дорослого населення, і частота виявлення його в останні роки прогресивно зростає, відповідно до поширення епідемії ожиріння, яке є найважливішим фактором ризику СОАС, та старіння населення. За даними останніх досліджень, СОАС середнього та важкого ступенів уражає: чоловіків – 10 % віком 30-49 років та 17 % віком 50-70 років, жінок – 3 % віком 30-49 років та 9 % віком 50-70 років [3]. Загалом, у чоловіків ризик розвитку СОАС вищий, ніж у жінок, а ризик розвитку СОАС у жінок після настання менопаузи в 4 рази більший, ніж до неї [4]. У кардіологічних хворих поширеність апное сну з індексом апное-гіпопное (ІАГ) ≥ 15 подій/годину ще вище, досягаючи більше 30 % у хворих із системною артеріальною гіпертензією (АГ), 30–60 % у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС); 40–90 % у хворих із цереброваскулярними подіями; 60 % у хворих із вперше діагнованим метаболічним синдромом; у 40 % хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією, у 12-50 % хворих із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); у 40–60 % хворих із хронічною хворобою нирок кінцевих стадій (ХХНКС), які отримують лікування діалізом [5-8]. До того ж, СОАС є одним

із найчастіших станів, асоційованих із резистентною АГ (РАГ) [9] та, водночас, одним зі станів, які найкраще піддаються лікуванню [10].

СОАС, особливо важкого ступеня, пов'язаний із фатальними та нефатальними серцево-судинними подіями [11, 12], в тому числі – серцево-судинною смертю [13], раптовою серцевою смертю [14], інсультом [15], розвитком та прогресуванням застійної СН [16], дорожніми пригодами внаслідок надмірної денної сонливості і засинання за кермом, та передчасною смертністю від усіх причин [17,18,19]. Встановлено, що відносний ризик смерті від усіх причин у пацієнтів із СОАС важкого ступеня в 1,5 рази вищий, ніж у пацієнтів без СОАС, а ІАГ, зокрема, у пацієнтів середнього віку із СОАС, є незалежним предиктором розвитку серцево-судинних подій [20]. При частоті епізодів апное 20 та більше на годину ризик смерті різко підвищується, і найбільше – у осіб старше 50 років. 71 % смертельних випадків у таких пацієнтів спричинені серцево-судинними подіями [21], а надлишкова денна сонливість, хропіння, порушення уваги та когнітивних функцій значно погіршують якість життя таких хворих [22]. Одним із механізмів несприятливого впливу СОАС на прогноз є підвищена артеріальна жорсткість. Дані літератури щодо впливу СОАС на показники артеріальної жорсткості значно різняться, оскільки проведені дослідження включали різні категорії пацієнтів. Тому нез'ясованим залишається питання впливу СОАС на показники еластичності артерій у хворих з АГ.

У реальній практиці СОАС може залишатись недодіагностованим, адже СОАС середнього та важкого ступенів не діагностують у 60-92 % хворих [8, 23, 24]. В Україні можливість проведення полісомнографії (ПСГ), яка є стандартом діагностики СОАС, є обмеженою, враховуючи недостатню кількість лабораторій сну, високу вартість таких обстежень та відсутність бюджетного фінансування. Тому актуальним є дослідження поширеності СОАС у хворих з АГ, в тому числі, резистентною, та можливостей скринінгових методів діагностики СОАС за допомогою портативних моніторів (ПМ).

При тривалому перебігу АГ застосування адекватної терапії та усунення причини не завжди призводить до нормалізації АТ, що може бути спричинене незворотнім судинним ремоделюванням. Саме тому у пацієнтів із потенційно зворотньою причиною АГ, до яких належить і СОАС, важливим є раннє виявлення та усунення причини для попередження або мінімізації незворотніх змін у судинах та інших органах-мішенях.

Стандартом лікування СОАС середнього та важкого ступенів, в тому числі у хворих з АГ, є лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах [1]. Показано, що застосування такого лікування сприяє контролю артеріального тиску (АТ), але залишається нез'ясованим питання його впливу на показники еластичності артерій, оскільки літературні дані суперечливі, що зумовлює актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу симптоматичних гіпертензій і є часткою загальних тем відділу «Вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій у хворих на есенціальну та ренопаренхімну артеріальну гіпертензію» (№ держреєстрації 0113U000239) та «Розробити індивідуальні підходи до медикаментозного та апаратного лікування хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості» (№ держреєстрації 0116U000057). Здобувач є співвиконавцем тем.

Мета і задачі дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих з АГ та СОАС на основі дослідження порушень пружно-еластичних властивостей артерій та можливості їх корекції за допомогою лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Для досягнення мети сформульовані задачі:

1. Оцінити стан пружно-еластичних властивостей артерій за даними дослідження швидкісних та якісних показників пульсової хвилі у хворих з АГ та СОАС.

2. Оцінити зв'язок ураження нирок із жорсткістю артерій у хворих з АГ у поєднанні з СОАС.

3. Визначити поширеність СОАС та оцінити стан пружно-еластичних властивостей артерій у хворих із резистентною АГ.

4. Визначити фактори, з якими пов'язана прихильність хворих з АГ та СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

5. Дослідити можливості лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія I-III стадій з синдромом обструктивного апное сну.

Предмет дослідження: пружно-еластичні властивості артерій у динаміці та показники функції нирок у хворих з АГ та СОАС різних ступенів тяжкості. Поширеність СОАС серед хворих із резистентною АГ.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження; офісне вимірювання АТ; добове моніторування АТ; сомнологічне дослідження; апланаційна тонометрія з визначенням центрального АТ (ЦАТ), вимірюванням швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШППХел) та м'язового (ШППХм) типів; біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням рівня креатиніну та розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ); ехокардіографія (ЕхоКГ) за стандартним протоколом з оцінкою ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та його функції; опитування за шкалою сонливості Епворта, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше в Україні проведено дослідження поширеності (частоти поєднання) СОАС у хворих з резистентною АГ. Виявлено високу поширеність СОАС у хворих з АГ, яка була вищою у хворих із резистентною АГ: 90,8 % при резистентній АГ проти 61,7 % у хворих із медикаментозно-контрольованою АГ.

Визначено, що резистентна АГ характеризується переважанням СОАС важкого ступеня та достовірно меншим відсотком нормальних сомнограм.

Встановлено, що хворі з АГ та СОАС середнього ступеня мали більші значення ШПІХел, центрального систолічного АТ (ЦСАТ), тиску аугментації (АуТ), ніж при СОАС легкого та важкого ступенів.

Виявлено, що у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня мало місце порушення пружно-еластичних властивостей артерій.

Підтверджено негативний вплив СОАС на функцію нирок у хворих з АГ, що асоціювався з підвищенням артеріальної жорсткості. Показано, що хворі з СОАС мали достовірно нижчу ШКФ у порівнянні з хворими з АГ без порушень дихання під час сну, і функція нирок знижувалась починаючи із СОАС легкого ступеня.

Підтверджено ефективність лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у покращенні контролю АТ у хворих з АГ, що проявлялась зниженням тиску в аорті та на плечовій артерії, та зменшенні артеріальної жорсткості.

Уперше встановлено, що вираженість позитивної динаміки при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах залежала від тяжкості АГ, що визначалась рівнями офісного і центрального АТ, ураженням великих артерій як органів-мішеней, та зменшення рівня нічної гіпоксемії на фоні лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Дослідження дозволило виявити високу поширеність СОАС у хворих із медикаментозно-контрольованою (61,7 %) та резистентною АГ (90,8 %). Обґрунтовано доцільність застосування діагностичного алгоритму з використанням опитування за шкалою сонливості Епворта та проведенням сомнологічного дослідження за допомогою портативного монітора або полісомнографії.

Визначено ефективність поєднання антигіпертензивної терапії (АГТ) та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у

хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів, що дозволяє досягти ефективного контролю АТ та покращення показників еластичності артерій.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати впроваджено в роботу відділу симптоматичних гіпертензій та поліклінічного відділення ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, кафедри внутрішніх хвороб №2 Запорізького державного медичного університету, Філії №4 Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Солом'янського району м. Києва та Клінічної лікарні №15 Подільського району м. Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконувалась на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Автором самостійно сформульовані задачі дослідження, виконувався патентно-інформаційний пошук, здійснювалось опрацювання методик дослідження, відбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження. Дисертант самостійно виконувала неінвазивне вимірювання показників контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі, добове моніторування АТ, сомнологічне обстеження та анкетування хворих, здійснювала проспективне спостереження хворих. На основі результатів обстежень створено базу даних на персональному комп'ютері. Здобувачем самостійно здійснювалась статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів. Автор брала активну участь у представленні результатів на конгресах та наукових конференціях. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 26 вересня 2016 року.

Результати дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на Літній школі (Італія, 2016) Європейського товариства гіпертензії (European

Society of Hypertension), на конкурсах молодих вчених у рамках науково-практичних конференцій Всеукраїнського громадського об'єднання «Проти гіпертензії» (Львів, 2015; Дніпро, 2016), на XVI та XVII Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2015, 2016), на конкурсі молодих вчених у рамках підсумкової наукової сесії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, 2 статті в інших періодичних виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз, 4 тез в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну та артеріальної гіпертензії.

Ряд робіт вказують на зв'язок СОАС та АГ [25-28]. Поєднання СОАС та АГ є дуже частим: більше ніж 50 % хворих на СОАС мають АГ, і більше 50 % хворих на АГ мають СОАС, часто не діагностований [29-31]. У дослідженні Р. Lavie та ін. було показано, що кожен епізод апное за годину сну приблизно на 1 % збільшує ризик розвитку АГ, а кожні 10 % зниження сатурації крові вночі підвищують ризик на 13 % [32]. У пацієнтів із рефрактерною до лікування АГ вірогідність СОАС зростає до 83 % [33]. В Україні досліджень щодо поширеності СОАС, в тому числі серед хворих з АГ, не проводилось.

Одним із визначальних досліджень, яке продемонструвало зв'язок АГ та СОАС, було дослідження Т. Young та ін., в якому при обстеженні 1060 хворих із СОАС різного ступеня тяжкості віком від 30 до 60 років було виявлено підвищення АТ лінійно до збільшення ІАГ ($p=0,003$ для САТ, $p=0,01$ для ДАТ), причому в тісній залежності від індексу маси тіла (ІМТ). Так, ІМТ вище 30 кг/м^2 та ІАГ вище 15 подій/годину (у порівнянні з пацієнтами з ІАГ, який дорівнював 0) асоціювались із підвищенням АТ на 3,6 мм рт. ст. для САТ (95 % ДІ, 1,3-6,0) та 1,8 мм рт. ст. для ДАТ (95 % ДІ, 0,3-3,3). А ризик виникнення АГ при АІГ > 15 подій/годину становив 1,8 (95 % ДІ, 1,3-2,4) [34].

У дослідженні Р.Е. Perppard та ін. було підтверджено зв'язок СОАС та АГ. Упродовж 4 років спостереження за 709 нормотензивними особами із загальної популяції було виявлено, що збільшення тяжкості СОАС незалежно пов'язане зі зростанням ризику розвитку АГ. Залежно від вихідного значення ІАГ, відношення ризиків розвитку АГ в подальшому

становило 1,42 (95 % ДІ, від 1,13 до 1,78) при вихідному ІАГ від 0,1 до 4,9 подій/годину в порівнянні з особами, в яких ІАГ дорівнював 0; 2,03 (95 % ДІ, від 1,29 до 3,17) при ІАГ від 5,0 до 14,9 подій/годину та 2,89 (95 % ДІ, від 1,46 до 5,64) при $\text{ІАГ} \geq 15$ подій/годину. Було зроблено висновки щодо наявності залежності між порушеннями дихання під час сну та розвитком АГ впродовж 4 років, незалежно від відомих супутніх факторів. Ці дані дозволили зробити висновки, що порушення дихання уві сні є фактором ризику АГ та серцево-судинної захворюваності в загальній популяції [26].

В одному з найбільших когортних досліджень 6132 пацієнтів (Sleep Heart Health Study) було чітко продемонстровано, що порушення дихання під час сну асоціюються із системною АГ в осіб середнього та старшого віку незалежно від статі, етнічної належності, навіть після корекції за такими перемінними, як ІМТ, окружність ший, співвідношення талії та стегон, вживання алкоголю та тютюнопаління. У некорегованій гілці дослідження поширеність АГ збільшувалась відповідно до тяжкості СОАС (43 % при $\text{ІАГ} < 1,5$ подій/годину; 53 % при $\text{ІАГ} = 1,5-4,9$ подій/годину; 59 % при $\text{ІАГ} = 5-14,9$ подій/годину; 62 % при $\text{ІАГ} = 15-29,9$ подій/годину та 67 % при $\text{ІАГ} \geq 30$ подій/годину). При корекції за іншими показниками, ризик розвитку АГ збільшувався відповідно до тяжкості СОАС та становив 1,37 (ДІ 95 %, 1,03-1,83, $p=0,005$) при $\text{ІАГ} \geq 30$ подій/годину в порівнянні з $\text{ІАГ} < 1,5$ подій/годину [27].

Специфічними рисами АГ при СОАС є:

- діастолічна гіпертензія, особливо в денний час, що є наслідком підвищеної симпатичної активності, яка спричинює збільшення резистентності периферійних артерій [35-37],
- підвищена варіабельність АТ впродовж сну [38, 39],
- несприятливий добовий профіль – нічна гіпертензія (відсутність нічного зниження АТ або його підвищення вночі) [40-42].

Дані I.Z. Ben-Dov та ін. (близько 4000 осіб) свідчать про вищий рівень смертності від усіх причин осіб із відсутнім нічним зниженням (добовий

профіль “non-dipper”, відношення ризиків 1,30; 95 % ДІ, 1,00 – 1,69) та осіб із нічним підвищенням АТ (добовий профіль «night-picker», відношення ризиків 1,96; 95 % ДІ, 1,43–2,96) [43].

У порівнянні з пацієнтами з тототною вагою хворі з СОАС мають знижену варіабельність серцевого ритму [44, 45] та підвищену варіабельність АТ. У Framingham Heart Study було встановлено, що низька варіабельність серцевого ритму є передумовою розвитку АГ в майбутньому [46], а підвищена варіабельність АТ збільшує ризик ураження органів-мішеней у хворих з АГ [47].

Серед механізмів, завдяки яким СОАС може сприяти розвитку системної АГ, виділяють нейрогенні, гуморальні та судинні.

Нейрогенні механізми. У відповідь на зниження парціального тиску кисню крові відбувається хеморецепторна активація (так званий «киснезберігаючий рефлекс»), яка спричинює гіпервентиляцію для збільшення постачання кисню у кров. Цей механізм забезпечується підвищенням активності симпатичної нервової системи та призводить до вазоконстрикції для перерозподілу потоку оксигенованої крові до життєво-важливих органів. У той же час активується парасимпатична нервова система, що спричинює брадикардію для зменшення потреби міокарда в кисні [48, 49]. При відновленні нормального дихання збільшуються венозне повернення та серцевий викид, і збільшений об'єм крові надходить у звужені периферійні судини, що призводить до підвищення АТ в кінці кожного епізоду апное. Коли підвищене симпатичне збудження підтримується роками, як це буває у хворих із СОАС, така фізіологічна відповідь стає патологічною.

Гуморальні механізми. Еферентна стимуляція ниркового нерва зумовлює посилення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з вивільненням реніну з юкта-гломерулярних клітин, підвищенням рівня альдостерону плазми, збільшенням реабсорбції натрію та води нирками [50]. Оксидативний та запальний стреси, які спостерігаються при СОАС,

призводять до пошкодження ендотелію зі зменшенням продукції оксиду азоту NO, активацією рецепторів до ангіотензину II та тромбоксану, збільшенням утворення ендотеліну-1, наслідком чого є вазоконстрикція та підвищення АТ [51, 52]. У пацієнтів із ожирінням додатковими факторами є підвищення рівня лептину крові та інсулінорезистентність [53].

Судинні механізми. Ендотеліальна дисфункція, збільшення товщини комплексу інтима-медія (КІМ) та підвищення артеріальної жорсткості. Цим механізмам присвячено окремий підрозділ дисертаційної роботи.

Таким чином, враховуючи значну поширеність у популяції АГ та високу частоту її поєднання із СОАС, доцільним, на нашу думку, є дослідження частоти поєднання цих станів для ранньої діагностики СОАС у хворих з АГ.

1.2. Роль синдрому обструктивного апное сну в розвитку резистентної артеріальної гіпертензії.

Існує значна доказова база стосовно того, що хворі з резистентною АГ (РАГ) мають значно вищий ризик судинних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда (ІМ), інсульт та застійну СН у порівнянні з пацієнтами з медикаментозно-контрольованою АГ [54, 55].

Ряд досліджень вказують на СОАС як на важливий фактор ризику розвитку РАГ, причому було показано зв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем підйому АТ.

Головними патогенетичними механізмами, які пов'язують РАГ та СОАС, вважають наступні:

- Гіперальдостеронізм: РАГ високо корелює з гіперальдостеронізмом, який сприяє накопиченню рідини на внутрішній поверхні ший і, таким чином, може погіршувати перебіг СОАС. У дослідженні M.N. Pratt-Ubunama та ін. [56] було виявлено позитивну кореляцію між рівнем альдостерону та тяжкістю СОАС, що спостерігалась лише у хворих із РАГ та не була вираженою у осіб із СОАС без РАГ. Також є свідчення того, що блокада

альдостерону у хворих із РАГ може зменшувати тяжкість апное одночасно зі зниженням АТ [56,57].

- Підвищення симпатичної активності, спричинене епізодами апное сну, яке зберігається навіть удень та супроводжується прискоренням ЧСС. Можливим механізмом цього є підвищення хеморецепторної активності, навіть під час нормоксії.
- Інтермітуючі гіпоксії, спричинені СОАС, які супроводжуються вивільненням ендотеліну та інших вазоактивних речовин, що призводять до вазоконстрикції. Викликані гіпоксіями циклічні зміни рівня ендотеліну протягом ночі при СОАС призводять до розвитку РАГ [58].
- Ожиріння, яке є значним фактором ризику як для РАГ, так і для СОАС [55, 59, 60], а також частою характеристикою таких хворих [59]. Можливими механізмами спричиненої ожирінням АГ є зменшення екскреції натрію, підвищення симпатичної активності, активація РААС [59].

РАГ у пацієнтів із СОАС є переважно систолічною і більш вираженою у нічний час [61], а пацієнти зі зменшенням нічного зниження АТ (добовий профіль «non-dipper») частіше мають СОАС. Оскільки нічний САТ є більшим предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж денний, нічні підвищення САТ при СОАС можуть долучатись до несприятливих впливів РАГ.

Залежно від дослідженої популяції та застосованих медичних критеріїв, поширеність РАГ знаходиться в межах 5-30 % від загальної популяції хворих з АГ [61, 62]. Так, в популяційному дослідженні понад 16 000 дорослих у США поширеність РАГ склала 8,9 % серед осіб із АГ та 12,8 % серед осіб, які приймають АГТ [55]. Але справжня поширеність РАГ практично невідома через те, що значна частина резистентності АГ до медикаментозної терапії виникає через неприхильність або неадекватне лікування хворих.

Враховуючи вкрай несприятливе поєднання АГ, особливо резистентної, та СОАС, важливим є вивчення частоти поєднання цих станів. Популяційних досліджень щодо асоціації СОАС та РАГ недостатньо, а в численних

дослідженнях на базі клінік дані про асоціацію між РАГ та СОАС мають значні розбіжності [63,64]. В Україні таких досліджень немає.

1.3. Значення синдрому обструктивного апное сну в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка.

Ряд досліджень вказують на зв'язок між масою ЛШ та СОАС [65, 66]. Так, у дослідженні R. Sukhija та ін. поширеність ГЛШ становила 78 % у хворих із СОАС середнього та важкого ступенів, 46 % у хворих із СОАС легкого ступеня та 23 % у пацієнтів без СОАС, в результаті чого було зроблено висновок, що СОАС є значним незалежним предиктором ГЛШ після корекції на вплив АГ з відносним ризиком 3,579 (95 % ДІ, 1,589-8,058) [67]. Але існує незалежний зв'язок між СОАС та масою ЛШ, оскільки хворі із СОАС частіше мають АГ, ожиріння та цукровий діабет (ЦД), і це все є факторами ризику для ГЛШ. J. Hedner та ін. були одними з перших, хто дослідив цей зв'язок, показавши, що маса ЛШ була приблизно на 15 % більшою у нормотензивних пацієнтів із СОАС, ніж у нормотензивних пацієнтів групи контролю [68]. У проведеному пізніше дослідженні T.V. Cloward та ін. поширеність АГ в досліджуваній популяції становила 52 %, в той час як ГЛШ – 88 %, в результаті чого було зроблено висновки, що ГЛШ не може бути пояснена самою лише АГ [66]. Також це дослідження, як і інші [69, 70] показало, що артеріальна жорсткість є можливим механізмом ремоделювання ЛШ при СОАС. Дослідження на експериментальних тваринах підтримують уявлення про негативний вплив СОАС на функцію ЛШ. Так, після кількох тижнів піддавання собак впливу важких, повторюваних епізодів обструкції дихальних шляхів було виявлено підвищення АТ, ГЛШ та зниження ФВ ЛШ [71].

Вважають, що спричинена гіпоксіями при СОАС нейрогуморальна активація призводить до підвищення трансмурального тиску та тиску післянавантаження, хронічного підвищення АТ, і кожен з цих факторів може сприяти дисфункції ЛШ. Підвищення жорсткості великих артерій може

призводити до ремоделювання та діастолічної дисфункції ЛШ, що спостерігається у хворих із СОАС середнього та важкого ступенів [72], але не у пацієнтів із меншою частотою апное-гіпопное [73]. Також результати досліджень свідчать про те, що ГЛШ більше пов'язана з АГ в нічний час, ніж під час бадьорування [74]. Більше того, у хворих з АГ та СОАС, у порівнянні з хворими без порушень дихання під час сну, вищий нічний АТ може сприяти вищому ризику розвитку в перспективі ГЛШ та СН [75].

Так, у дослідженні D. Dursunoglu та співавт. [76] було обстежено 67 пацієнтів без наявного серцево-судинного захворювання або захворювання легень з діагностованим СОАС легкого, середнього або важкого ступеня. Виявлено, що індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), визначений за допомогою ЕхоКГ, був вищим у пацієнтів із СОАС середнього та важкого ступенів у порівнянні з пацієнтами із СОАС легкого ступеня. В той же час встановлено, що ГЛШ, особливо концентричного типу, асоціюється з високим серцево-судинним ризиком та підвищеною смертністю від усіх причин [77].

Оскільки даних щодо зв'язку СОАС та ГЛШ у хворих з АГ недостатньо, важливим, на нашу думку, є дослідження впливу СОАС на масу міокарда ЛШ у таких пацієнтів.

1.4. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну з підвищенням артеріальної жорсткості.

На підвищення серцево-судинної захворюваності та смертності хворих із СОАС впливають кілька факторів, такі як АГ, систолічна та діастолічна серцева дисфункція, легенева гіпертензія та міокардіальна ішемія [4, 78]. Підвищення жорсткості артерій може відігравати ключову роль в цьому процесі. Зокрема, в одному з оглядів [79] показано наявність асоціації між СОАС та артеріальною жорсткістю, і більшість досліджень вказують на ступінчастий (пропорційний) зв'язок між тяжкістю СОАС та величиною впливу на артеріальну жорсткість.

Артеріальна жорсткість є результатом поєднаного впливу генетичних та епігенетичних факторів, факторів, пов'язаних зі способом життя, індивідуальних факторів серцево-судинного ризику та довкілля, які з часом впливають на стан судинної стінки. Артеріальна жорсткість є біомаркером, який дозволяє виявляти судинну дисфункцію іще до клінічної маніфестації ураження органів-мішеней, адже субклінічне ураження органів-мішеней є проміжним кроком до майбутніх клінічних подій (таких як ІМ, інсульт, СН) [80, 81]. Раннє виявлення ураження органів-мішеней шляхом визначення артеріальної жорсткості може справляти позитивний вплив щодо попередження їх клінічного пошкодження.

Ряд досліджень вказують на те, що хворі з СОАС мають підвищену артеріальну жорсткість, ендотеліальну дисфункцію та ранні ознаки атеросклерозу [82, 83]. Так, S. Chung et al. виявили, що каротидно-феморальна ШППХ, яка відображає швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу та вважається «золотим стандартом» вимірювання артеріальної жорсткості, була достовірно вищою у хворих із СОАС важкого ступеня в порівнянні з пацієнтами з СОАС середнього та легкого ступенів та групою контролю. У дослідження було включено 83 хворих із СОАС різного ступеня тяжкості (39 – із СОАС легкого та середнього ступеня та 44 – із СОАС важкого ступеня). У результаті було виявлено, що у хворих із СОАС важкого ступеня ШППХел була достовірно вище ($9,8 \pm 1,6$ м/с) в порівнянні з групою контролю ($8,8 \pm 1,2$ м/с) та групою СОАС легкого та середнього ступеня ($9,0 \pm 1,4$ м/с, усі $p < 0,01$). При цьому вік ($\beta = 0,33$; $p < 0,01$) та відсоток часу сатурації кисню $< 90\%$ ($\beta = 0,34$; $p < 0,01$) були варіантами, які визначали ШППХел. У результаті дослідження було зроблено висновок, що нічна гіпоксемія може змінювати еластичність артерій у хворих із СОАС, що підвищує ризик серцево-судинних ускладнень у таких пацієнтів [83].

У дослідженні J.P. Vague та ін. [84] не було виявлено достовірної залежності між тяжкістю СОАС та аортальною жорсткістю, що відрізняється від даних, отриманих у численних інших дослідженнях [85-89], що може

бути поясненим здебільшого характеристиками включених пацієнтів. У це дослідження включали хворих із СОАС переважно помірної тяжкості, і вони мали кілька факторів серцевого ризику, в той час як більшість досліджень зосереджувались на вивченні ШППХ у хворих із важким СОАС. У результаті більшості досліджень було зроблено висновки, що артеріальна жорсткість може бути ускладненням тривалого впливу СОАС.

З іншої сторони, проведено ряд досліджень, у яких було показано зниження артеріальної жорсткості при лікуванні СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, яке відбувається незалежно від змін АТ та судинного ендотеліального статусу [90, 91].

Такі показники, як товщина КІМ, діаметр та розтяжність сонної артерії, ШППХел, центральний Аіх є маркерами артеріального ремоделювання, атеро- та артеріосклерозу, які визначають центральну гемодинаміку та можуть бути предикторами серцево-судинних подій [92, 93] та сурогатними маркерами розвитку серцево-судинних захворювань.

Досліджень щодо оцінки впливу СОАС на більшість вищевказаних характеристик стану артерій було проведено досить багато [85, 87, 94-96]. У них було продемонстровано підвищення артеріальної жорсткості у хворих із СОАС, що може свідчити про те, що СОАС може сприяти розвитку судинних хвороб. Але більшість із цих досліджень виключали хворих із серцево-судинними та цереброваскулярними хворобами, АГ, ЦД, гіперліпідемією або важким ожирінням [87, 94], і тому є непоказовими щодо звичайної популяції хворих із СОАС у рутинній клінічній практиці. Так, у роботі S. Svedmyr та співавт., у якій оцінювали артеріальну жорсткість за відбитою пульсовою хвилею, що визначалась на пальці за допомогою цифрової фотоплетизмографії, було показано підвищення артеріальної жорсткості у нормотензивних, але не у гіпертензивних хворих [95].

Саме тому важливим є проведення дослідження показників артеріальної жорсткості у хворих з АГ та супутніми клінічними станами, які

зазвичай супроводжують СОАС та АГ, та можливостей корекції їх порушень для зниження серцево-судинного ризику таких пацієнтів.

1.5. Зв'язок синдрому обструктивного апное сну із порушенням функції нирок.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – стан, що асоціюється з високим рівнем смертності і значними економічними та соціальними втратами. За даними статистики, близько 10 % населення США страждають від ХХН [97], а загальна поширеність ХХН оцінюється в межах від 8 % до 16 % [98]. Другою за частотою причиною ХХН кінцевих стадій (ХХНКС) після ЦД є АГ, і поширеність обох цих захворювань в останні роки невпинно зростає відповідно до епідемії ожиріння. В результаті проведених досліджень встановлено, що поширеність СОАС у хворих із ХХН у 10 разів вища, ніж у загальній популяції, і вражає мінімум 50-60 % хворих із ХХНКС [99].

Дані літератури свідчать про двобічний зв'язок СОАС та ХХН завдяки численним патофізіологічним механізмам, через які обидва стани можуть бути факторами ризику один для одного.

Одним із перших досліджень поширеності ХХН у хворих із порушеннями дихання під час сну було ретроспективне когортне дослідження, проведене в Окінаві, Японія [100]. У цьому дослідженні порівнювали дані 1 624 хворих із діагностованими порушеннями дихання під час сну та відомими розрахунковими рівнями ШКФ із 7 454 співставними за віком та статтю особами групи контролю. Порушення дихання визначали при ІАГ>5 подій/годину, ХХН – при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Поширеність ХХН у групі хворих із порушеннями дихання була в 3 рази вищою, ніж у групі контролю (30,5 % проти 9,1 %), з відношенням шансів 4,542 (3,922-5,26; $p<0,0001$), причому у групі хворих з порушеннями дихання під час сну поширеність ХХН зменшувалась з підвищенням ІМТ, тому автори рекомендували проведення скринінгу для виявлення ХХН у пацієнтів із розладами дихання. Застереженнями дослідження було включення пацієнтів

із кількома факторами ризику ХХН, такими як ЦД, АГ, метаболічний синдром, які у пацієнтів не визначались.

Вплив СОАС на функцію нирок вивчали у перехресному дослідженні 91 хворого з морбідним ожирінням, які підлягали ПСГ при підготовці до бариатричної хірургії [101]: 36 осіб не мали порушень дихання уві сні, 55 – мали СОАС. Середній рівень креатиніну був достовірно вищим у групі СОАС (0,9 мг/дл проти 0,8 мг/дл), в результаті чого було зроблено висновки, що підвищення тяжкості СОАС у хворих з ожирінням асоціювалось із вищими рівнями креатиніну.

Більше того, літературні дані свідчать про покращення функції нирок при лікуванні СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Так, S. Kinebuchi та ін. порівнювали фільтраційні фракції 21 пацієнта із СОАС середнього та важкого ступенів до та після лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, використовуючи фільтраційну фракцію та нирковий плазмовий тік у якості індикаторів клубочкової фільтрації. Короткострокове лікування достовірно зменшувало підвищений нирковий плазмовий тік та фільтрацію [102]. В іншому дослідженні вивчали вплив короткострокового лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на функцію нирок у 27 осіб із діагностованим за допомогою ПСГ СОАС ($IA\Gamma \geq 20$ подій/годину) [103]. Три місяці терапії достовірно зменшували середній рівень креатиніну (з 0,87 до 0,82 мг/дл) та підвищували середній рівень ШКФ із 72,9 до 79,3 мл/хв/1,73м².

Враховуючи значну поширеність АГ в загальній популяції та високу частоту її поєднання із СОАС, важливим є дослідження функції нирок у таких пацієнтів, включаючи хворих із супутніми станами, такими як ЦД та ожиріння, які часто поєднуються з АГ, ХХН та СОАС.

1.6. Значення артеріальної жорсткості та центрального артеріального тиску в розвитку серцево-судинних захворювань та ураженні органів-мішеней.

Великі центральні артерії відіграють провідну роль у перетворенні пульсуючого потоку крові, створеного серцевим викидом, у постійний потік вздовж артеріального дерева. Під час систоли серце виштовхує кров (ударний об'єм) у грудну аорту (фаза вигнання). Оскільки рідина є нестискуваною, ударний об'єм розтягує грудну аорту. Через розтягнення артеріальна стінка акумулює еластичну енергію, яка підтримує постійний потік крові впродовж діастолі, коли фаза вигнання закінчилась (ефект Windkessel). Артеріальна еластичність відображає здатність центральних артерій еластичного типу, таких як аорта та сонні артерії, розширюватись та звужуватись упродовж серцевого циклу. Ця буферна здатність потрібна для зменшення амплітуди коливань АТ та кровотоку в системі циркуляції, попереджаючи передачу надмірної пульсової енергії до органів-мішеней [104], а також для забезпечення безперервності току крові по судинах під час діастолі. Підвищена артеріальна жорсткість негативно впливає на процеси перетворення пульсуючого потоку крові в постійний, що погіршує постачання кисню до периферійних тканин.

Центральний артеріальний тиск (ЦАТ), на відміну від тиску на плечовій артерії, є кращим показником судинного післянавантаження та коронарного перфузійного тиску завдяки еластичним властивостям центральних артерій. Форма аортальної пульсової хвилі є поєднанням спрямованої вперед та назад (відбитої) пульсових хвиль. Спрямована вперед пульсова хвиля утворюється вигнанням ЛШ [105]. Її величина залежить переважно від скоротливості ЛШ та еластичних властивостей аорти [106]. Спрямована вперед пульсова хвиля частково відбивається від місць біфуркації артерій та високорезистивних кінцевих периферійних артерій і рухається далі вздовж судинного дерева. Швидкість та амплітуда відбиття визначаються такими гемодинамічними факторами, як артеріальна

жорсткість та відстань до місця периферійного відбиття [107, 108]. Повернення відбитої пульсової хвилі в аорту та сумація її з прямою хвилею спричинює аугментацію (приріст) тиску в аорті. Таким чином, сумація прямої та зворотньої пульсових хвиль відіграє роль у визначенні амплітуди післянавантаження та пульсового тиску через аугментацію систолічного тиску [105]. Під час руху пульсової хвилі значно зростають систолічний та пульсовий тиск, у той час як середній тиск дещо знижується (близько 2 мм рт. ст.) завдяки його в'язкому затуханню [107]. Тому пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) та САТ є вищим на руках і на ногах, ніж у висхідній аорті [107]. Ампліфікація пульсового тиску забезпечує нижче пульсове навантаження в центральних артеріях у порівнянні з периферійними, мінімізуючи надлишковий серцевий тиск та навантаження на ЛШ [109]. Зменшення ампліфікації ПАТ відбувається з віком [110] і при захворюваннях (АГ, ЦД, гіперхолестеринемія, ІХС) та асоціюється з традиційними факторами серцево-судинного ризику [111, 112]. Величина ампліфікації ПАТ асоціюється з ураженням органів-мішеней [113] і регресією цього ураження при лікуванні [114], та є незалежним предиктором серцево-судинної смертності [115]. Тому ампліфікація ПАТ розглядається як механічний біомаркер серцево-судинного ризику [115].

Зміна форми пульсової хвилі при проходженні вздовж артеріального дерева є однією з основних фізіологічних властивостей артеріального пульсу, при цьому змінюється форма контуру пульсової хвилі та зростає її амплітуда. З віком підвищується жорсткість артерій, що призводить до збільшення амплітуди відбитої пульсової хвилі та підвищення центрального ПАТ (ЦПАТ).

За результатами численних досліджень встановлено, що ЦАТ більшою мірою, аніж офісний АТ, є предиктором ГЛШ [116], систолічної [117] та діастолічної [118] дисфункції ЛШ, дилатації лівого передсердя (ЛП) з виникненням фібриляції передсердь [119]. Саме тому визначення ЦАТ є важливим показником у веденні хворих з АГ.

При підвищенні артеріальної жорсткості підвищується ШППХ, і відбита хвиля досягає ЛШ в середньо-пізню систолу, підвищуючи тиск під час цієї фази серцевого циклу [120, 121]. Відбиті хвилі, які прибувають під час вигнання ЛШ, підвищують систолічне навантаження ЛШ [109, 122, 123]. Хронічне збільшення післянавантаження [124], зумовлене відбитою пульсовою хвилею, несприятливо впливає на коронарну перфузію та функцію шлуночків [107], спричинює підвищення потреби міокарда в кисні [125], адже прибуття пульсової хвилі в пізню систолу може порушувати діастолічну функцію через зменшення часу перфузії [126].

Головними показниками відбиття пульсової хвилі є індекс аугментації (A_{ix}) та тиск відбитої пульсової хвилі (P_b), які визначають при роздільному аналізі пульсової хвилі. A_{ix} є мірою глобального відбиття пульсової хвилі [107] і залежить від тривалості та амплітуди відбитої пульсової хвилі [127]. A_{ix} та P_b є незалежними предикторами серцево-судинних подій та асоціюються з ураженням органів-мішеней при АГ [128].

Визначено, що ШППХ у хворих з АГ є незалежним фактором ризику серцево-судинної та загальної смерті [129-134] та предиктором розвитку несприятливих подій [135-137].

Зниження еластичності артерій асоціюється з підвищенням захворюваності та смертності в загальній популяції та, зокрема, у хворих із ХХН. В одному з перших досліджень J. Blacher та ін. було встановлено, що підвищена жорсткість аорти, визначена за аортальною ШППХ (ШППХ_{ао}), лінійно асоціювалась із серцево-судинною смертністю та смертністю від усіх причин у когорті з 241 хворого, які підлягали діалізу. Було встановлено, що кожне підвищення ШППХ_{ао} на 1 м/с підвищує смертність від усіх причин (відношення ризиків 1,39: 95 % ДІ від 1,19 до 1,62) [138]. Подібні результати були отримані в дослідженні 1 084 пацієнтів, які отримували діаліз. У результаті дослідження було визначено, що кожне підвищення ШППХ на 1 м/с асоціювалось із достовірно вищим на 15 % ризиком смерті упродовж

24 місяців спостереження. Стандартизація за віком, наявністю ЦД та рівнями альбуміну плазми крові не змінила цих результатів [139].

Вимірювання ЦАТ може надати клінічно значущу інформацію, окрім інформації, отриманої при вимірюванні АТ на плечовій артерії. У дослідженні The Strong Heart Study [140] було показано, що ЦПАТ є вагомим маркером екстракоронарного атеросклерозу, ніж ПАТ, визначений на плечовій артерії. В той же час Аіх асоціюється зі збільшенням товщини КІМ сонних артерій $>0,7$ мм та зниженням гомілково-плечового індексу (ГПІ) $<0,94$ (для КІМ $>0,7$ мм: Аіх $24 \% \pm 17\%$; для КІМ $<0,7$ мм: Аіх $17 \% \pm 16\%$; $p < 0,03$; ГПІ $<0,94$: Аіх $23 \% \pm 18\%$; для ГПІ $>0,94$: Аіх $18 \% \pm 13\%$; $p < 0,005$) [141]. Подібні результати були отримані в ряді інших досліджень. Так, у 4159 пацієнтів з Данії Аіх мав предикторне значення для важкого атеросклерозу, як і ГПІ або рівень С-реактивного білка (СРБ) (площа під кривою, 0,56; 95 % ДІ, 0,53-0,60; $p = 0,001$) [142]. За даними мета-аналізу, проведеного С. Vlachopoulos та ін., підвищення аортальної ШППХ на 1 м/с відповідно до віку, статі та інших факторів ризику, підвищує ризик серцево-судинних подій на 14 %, серцево-судинної смертності на 15 % та смертність від усіх причин на 15 %. А збільшення ШППХ_{ао} на 1 стандартне відхилення асоціюється зі збільшенням відповідних показників на 47 %, 47 % та 42 % [143]. У Framingham Heart Study було показано, що вища ШППХ_{ао} асоціювалась з підвищенням серцево-судинного ризику на 48 % (95 % ДІ, 1,16–1,91 на стандартне відхилення; $p = 0,002$) [144].

Фактори, які призводять до зменшення розтяжності (тобто до підвищення жорсткості) артерій, спричиняють до прискорення ШППХ, яка також збільшується з віком [145]. Фактори ризику атеросклерозу призводять до ремоделювання судин, створюючи «артеріальну жорсткість» між аортою та великими артеріями [93]. ШППХ збільшується пропорційно кількості наявних факторів серцево-судинного ризику та асоціюється з рівнем фізичної витривалості, серцево-судинними подіями [136] та смертністю [146],

зокрема, в популяції пацієнтів із ХХНКС [147], із ЦД [148] та метаболічним синдромом [149].

Тому важливим та нагальним питанням є визначення властивостей та показників центральної пульсової хвилі у хворих із поєднанням АГ та СОАС для оцінки серцево-судинного ризику та раннього виявлення ураження органів-мішеней.

1.7. Методи лікування синдрому обструктивного апное сну.

Стандартом лікування СОАС середнього та важкого ступенів, у тому числі у хворих з АГ, є лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах (CPAP-терапія від англ. Continuous Positive Airway Pressure).

Мета лікування хворих із СОАС – усунення обструкції дихальних шляхів під час сну. Компресор генерує повітряний потік, який під тиском подається через трубку та м'яку маску до дихальних шляхів пацієнта. Це повітря створює пасивне розширення глотки та, відповідно, попереджає її спадіння.

За даними літератури, при застосуванні щоночі впродовж як мінімум 5 годин лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах сприяло, за даними амбулаторного моніторингу, зниженню рівнів АТ у пацієнтів із СОАС важкого ступеня, які попередньо мали АГ, причому спостерігалось зниження як САТ, так і ДАТ, під час сну та бадьорування. Визначено, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах покращує контроль АТ як у пацієнтів із надлишковою денною сонливістю, так і без неї [150, 151].

Так, у дослідженні F. Varbe та ін. вивчали вплив лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на АТ у хворих з АГ та СОАС через 1 рік лікування. У дослідження було включено 359 пацієнтів, яких було розподілено на групу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах (n=178) та групу консервативної терапії (n=181).

У результаті дослідження було встановлено, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах сприяло зниженню САТ на 1,89 мм рт. ст. та ДАТ на 2,19 мм рт. ст. через 1 рік лікування [150]. У той же час, дані щодо впливу на АТ інших методів лікування СОАС, таких як хірургічний або застосування ротових пристроїв, обмежені [152, 153].

За результатами Іспанського обсерваційного дослідження було встановлено, що лікування СОАС за допомогою лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах асоціювалось із достовірним зниженням нефатальних (інсульт, ІМ, аорто-коронарне шунтування, черезшкірні транслюмінальні коронарні втручання) та фатальних (смерть від ІМ або інсульта) серцево-судинних подій [12].

При неможливості лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах можливе використання ротових пристроїв, які призводять до висунання вперед нижньої щелепи і, відповідно, язика, подовжуючи у такий спосіб глоткові дихальні шляхи. Але аналіз Американської Академії Медицини Сну (American Academy of Sleep Medicine) показав, що при використанні ротових пристроїв у пацієнтів із СОАС, які надали їм перевагу, відбулось успішне зменшення хропіння, але лише у 52 % пацієнтів спостерігалось полегшення СОАС (ІАГ<10 подій/годину) [154].

Більшість процедур хірургічного лікування СОАС спрямовані на подовження глоткових дихальних шляхів або створення обхідного шляху місця обструкції [155]. Проте користь таких процедур у лікуванні СОАС обмежена.

Лікування СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах призводить до доказового зниження АТ [156, 157]. Окрім цього, одним із механізмів зниження серцево-судинного ризику та покращення прогнозу хворих із СОАС є зменшення артеріальної жорсткості. Результати проведених досліджень стосовно впливу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на показники артеріальної жорсткості мають значні розбіжності. Але мета-аналіз I.T. Vlachantoni та ін. [158], який

включав 615 хворих із 11 міжнародних досліджень та 4 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), показав, що на тлі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах спостерігалось достовірне покращення A_{ix} (стандартизоване середнє відхилення $-4,86$; 95 % ДІ: від $-7,31$ до $-2,41$), усіх показників ШППХ на $0,87$ м/с (стандартизоване середнє відхилення $-0,87$; 95 % ДІ: від $-0,98$ до $-0,77$), плечо-гомількової ШППХ (стандартизоване середнє відхилення $-0,86$; 95 % ДІ: від $-0,97$ до $-0,75$) та каротидно-феморальної ШППХ (стандартизоване середнє відхилення $-1,21$; 95 % ДІ: від $-1,92$ до $-0,50$). Причому на ефективність зниження артеріальної жорсткості не впливали ні прихильність пацієнтів, ні тривалість використання апаратів, і зміни артеріальної жорсткості були незалежними від змін АТ та інших факторів. У результаті було зроблено висновок, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах може бути ефективним засобом зменшення артеріальної жорсткості у хворих із СОАС.

Проте з усіх включених до мета-аналізу досліджень лише у 2 із них рівень офісного АТ хворих до призначення лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах перевищував $140/90$ мм рт. ст. [159, 160], тому актуальним є дослідження ефективності лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах щодо впливу на показники артеріальної жорсткості у хворих з АГ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих.

Під час проведення дослідження було обстежено 185 хворих з АГ середнім віком $49,79 \pm 0,80$ років: жінок – 36 (19,5 %), чоловіків – 149 (80,5 %). За стадіями АГ хворі поділялись: АГ I стадії – 19 хворих (10,3 %), АГ II стадії – 143 хворих (77,3 %), АГ III стадії – 23 хворих (12,4 %). АГ III стадії була зумовлена перенесеним ІМ у 13 хворих (7 %), перенесеним гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) у 7 хворих (3,8 %), ураженням ока – у 2 хворих (1,1 %), поширеним периферійним атеросклерозом у 1 хворого (0,5 %).

Хворих було розподілено на 2 групи: 148 хворих із діагностованим СОАС та 37 хворих без порушень дихання під час сну, які увійшли до групи контролю. Групи пацієнтів було сформовано із хворих, які лікувались стаціонарно або спостерігались амбулаторно у відділенні симптоматичних гіпертензій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України.

У групі хворих з АГ та СОАС жінок було 29 (19,6 %), чоловіків 119 (80,4 %), у групі контролю – жінок 7 (18,9 %), чоловіків 30 (81,1 %) ($p = \text{НД}$ між групами). Середній вік хворих з АГ та СОАС – $50,55 \pm 0,84$ років, хворих групи контролю – $46,76 \pm 2,10$ років ($p = \text{НД}$ для різниці між групами).

Для подальшого аналізу серед обстежених хворих для вирішення задач дослідження було виділено декілька підгруп.

Хворих групи СОАС було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня тяжкості СОАС:

1. СОАС легкого ступеня (ІАГ від 5 до < 15 подій/годину) – 41 пацієнт;
2. СОАС середнього ступеня ($\text{ІАГ} \geq 15$ та < 30 подій/годину) – 43 пацієнти;

3. СОАС важкого ступеня ($\text{ІАГ} \geq 30$ подій/годину) – 64 пацієнти.

У підгрупі СОАС легкого ступеня: жінок 11 (26,8 %), чоловіків 30 (73,2 %), наявність ЦД – у 8-х пацієнтів (19,5 %), наявність ІХС – у 15 хворих (36,6 %) ($p=0,034$ при порівнянні із групою контролю). У підгрупі СОАС середнього ступеня тяжкості: жінок – 12 (27,9 %), чоловіків – 31 (72,1 %). ЦД був діагностований у 4 (9,3 %) хворих, ІХС – у 8 (18,6 %) хворих. У підгрупі хворих із СОАС важкого ступеня: жінок 6 (9,4%), чоловіків – 58 (90,6%); ЦД був наявний у 13 хворих (20,3 %) ($p=0,041$ в порівнянні з групою контролю), ІХС – у 14 хворих (21,9%). Для ЦД та ІХС різниця між підгрупами недостовірна.

Функція нирок вивчалась у 152 хворих: жінки – 32 (21,1 %), чоловіки – 120 (78,9 %). Середній вік становив $49,76 \pm 0,84$ роки. Середній офісний АТ $143,25 \pm 1,68 / 92,21 \pm 1,13$ мм рт. ст. Хворі були розподілені на 2 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю – хворі з АГ без порушень дихання уві сні – 31 пацієнт ($\text{ІАГ} < 5$ подій/ годину). Жінок – 6 (19,4 %), чоловіків – 25 (80,6 %). Наявність ЦД – 1 хворий (3,2 %), ІХС – 5 хворих (16,1 %).

2 підгрупа – хворі з АГ та діагностованим СОАС – 121 пацієнт. Жінок – 26 (21,5 %), чоловіків – 95 (78,5 %) ($p=0,797$ між групами). Наявність ЦД – 24 (19,8 %) хворі, ІХС – 29 (24,0 %) хворих.

Підгрупи достовірно не відрізнялись за частотою ІХС ($p=0,353$), але в підгрупі СОАС достовірно вищою була частота ЦД ($p=0,026$).

Загальна вибірка включала хворих з медикаментозно-контрольованою та резистентною АГ. Поширеність СОАС у хворих з резистентною АГ вивчалась у 145 хворих середнім віком $50,20 \pm 0,86$ років, які приймали АГТ. Жінки – 32 (22,1 %), чоловіки – 113 (77,9 %). Хворих було розподілено на 2 підгрупи:

1 підгрупа – медикаментозно-контрольованої АГ – включала пацієнтів, у яких на тлі прийому від 1-го до 3-х АГП офісний АТ був $< 140/90$ мм рт. ст. – 47 хворих. Середній вік $47,30 \pm 1,51$ роки. Жінки – 9 (19,1 %), чоловіки – 38 (80,9 %).

2 підгрупа – підгрупа РАГ – включала хворих, у яких на тлі прийому 3-х АГП, включаючи діуретик, офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст., або хворі примали більше 3-х АГП – 98 хворих. Середній вік $51,59 \pm 1,01$ років, жінки – 23 (23,5 %), чоловіки – 75 (76,5 %).

Усім хворим із СОАС середнього та важкого ступенів, діагностованим за допомогою ПМ, було рекомендовано проведення повноцінного ПСГ дослідження з метою уточнення діагнозу та підбору режиму лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Для проспективного дослідження з визначення можливостей лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС було відібрано 105 хворих середнім віком $51,96 \pm 1,04$ років, жінки – 22 (21 %), чоловіки – 83 (79 %), яких було розподілено на 4 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю (ІАГ < 5 подій/годину) – 24 пацієнти;

2 підгрупа – хворі із СОАС середнього та важкого ступенів, які отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах – 23 пацієнти;

3 підгрупа – хворі із СОАС середнього та важкого ступенів, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах – 29 пацієнтів;

4 підгрупа – хворі із СОАС легкого ступеня – 29 пацієнтів.

Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів 20-80 років, наявність есенціальної АГ I-III стадії (діагноз встановлювався при виявленні офісного САТ > 140 мм рт. ст. та/або ДАТ > 90 мм рт. ст. або прийом АГТ), згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв невключення.

Критеріями невключення у дослідження були: вік молодше 20 та старше 80 років; діагностована симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; груба патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна СН $\geq$ ІА стадії; ГПМК або ІМ, перенесені < 3 місяців тому; ЦД у стані декомпенсації; постійна або персистуюча форма фібриляції передсердь (під

час пароксизму); ураження нирок зі ШКФ < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

2.2. Методи дослідження.

Обстеження пацієнтів та діагностика АГ здійснювались відповідно до Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом МОЗ №384 від 24.05.2012 р. [1].

Хворим проводились загальноклінічні обстеження, вимірювання маси тіла та зросту з розрахунком ІМТ.

Вимірювання офісних САТ і ДАТ виконували тричі з інтервалом 1-2 хвилини в положенні пацієнта сидячи, після 10 хвилин перебування у спокої. До протоколу вносили середнє значення.

Добове моніторування АТ виконували за допомогою приладу АВРМ-04 («Meditech», Угорщина). Визначали середньодобові (24гСАТ, 24гДАТ), середньоденні (24гСАТдень, 24гДАТдень) та середньонічні (24гСАТніч, 24гДАТніч) рівні САТ і ДАТ. Вимірювання АТ виконувалось з частотою кожні 15 хв. у денний час та кожні 30 хв. у нічний час [163]. Дані дослідження автор виконувала власноруч.

Діагностика СОАС здійснювалась за допомогою ПМ «Somnocheck micro» («Weinmann», Німеччина). Частота респіраторних подій позначалась як індекс апное + індекс гіпопное (ІАГ) або індекс респіраторних розладів. Апное визначали як припинення повітряного потоку мінімум на 10 секунд, гіпопное визначали як зниження амплітуди дихального сигналу мінімум на 50 % мінімум на 10 секунд, що супроводжувалось зниженням сатурації кисню мінімум на 4 % або ознаками фізіологічного пробудження. Діагноз СОАС встановлювали при кількості обструктивних подій (апное, гіпопное + пробудження, зумовлені респіраторними подіями) більше ніж 15 подій/годину або більше ніж 5 подій/годину у пацієнтів, які мали скарги на нічні пробудження; денну сонливість, сон, який не освіжає, втому, безсоння,

порушення дихання, які призводили до пробудження, задуху, гучне хропіння, переривання дихання під час сну, що описувались пацієнтом або родичами. Тяжкість СОАС визначалась як легка при $IA\Gamma \geq 5$ та <15 подій/годину, середня – при $IA\Gamma \geq 15$ та <30 подій/годину і важка при $IA\Gamma \geq 30$ подій/годину [60, 161]. Сомнологічні дослідження автор здійснювала власноруч. У сумнівних випадках діагноз верифікували полісомнографією.

Оцінювання денної сонливості здійснювали методом опитування за шкалою сонливості Епворта (англ. Epworth Sleepiness Scale – ESS), що включала 8 запитань, за якими пацієнти визначали вірогідність заснути в різних побутових ситуаціях:

Питання №1. Читання сидячи.

Питання №2. Перегляд телепередач.

Питання №3. Знаходження у громадському місці без активності.

Питання №4. Їзда в машині на пасажирському місці протягом 1 години.

Питання №5. Пообідній відпочинок у тихій кімнаті.

Питання №6. Сидіння і розмова з ким-небудь.

Питання №7. Сидіння у спокої після обіду, який не включав алкоголь.

Питання №8. У машині під час зупинки у пробці протягом кількох хвилин.

Загальна кількість балів оцінювалась залежно від відповідей за балами: 0 — ніколи не засну; 1 — низька ймовірність заснути; 2 — середня ймовірність заснути; 3 — висока ймовірність заснути. Вірогідність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінювалась наступним чином: відсутність СОАС — $8,0 \pm 3,5$ бали; СОАС легкого ступеня — $11,0 \pm 4,2$ бали; СОАС середнього ступеня тяжкості — $13,0 \pm 4,7$ бали; СОАС важкого ступеня — $16,2 \pm 3,3$ бали [1]. Анкетування пацієнтів автор виконувала власноруч.

Дослідження пружно-еластичних властивостей артерій та ЦАТ здійснювалось методом апланаційної тонометрії за допомогою приладу «SphygmoCor» («AtCor, Medical Pty Ltd.», Австралія), з'єданого з

персональним комп'ютером. Програмне забезпечення апарату за допомогою трансферної функції здійснювало контурний аналіз пульсової хвилі із визначенням центральних САТ (ЦСАТ), ДАТ (ЦДАТ), центрального пульсового АТ (ЦПАТ), індексу аугментації (Aix) та стандартизованого за частотою серцевих скорочень (ЧСС) 75 ударів/хв. індексу аугментації (Aix75), субендокардіального індексу життєздатності (SEVR) та тривалості викиду (ED). Усі показники та їхні референтні значення для кожного пацієнта прилад визначав автоматично на основі рівня АТ, виміряного на плечовій артерії, та форми пульсової хвилі у висхідній аорті. Формула, що використовувалась в апараті для розрахунків, стандартизована за показниками прямого інтраортального вимірювання АТ.

Визначення ШППХ по артеріях еластичного та м'язового типів здійснювалось за стандартним протоколом методом швидкісного аналізу пульсової хвилі шляхом розташування датчика на правій спільній сонній та правій стегновій артеріях (визначення ШППХ по артеріях еластичного типу) та на правій спільній сонній і правій променевої артеріях (визначення ШППХ по артеріях м'язового типу). Відстань між артеріями вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки [162]. Дослідження пружно-еластичних властивостей артерій та визначення ЦАТ автор виконувала власноруч.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі "A25" ("BioSystems", Іспанія) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували ШКФ з використанням формули CKD-EPI (1.1), затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [164]:

$$\text{ШКФ} = 141 \times \min(\text{креатинін/к, } 1)^a \times \max(\text{креатинін/к, } 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}} \\ [\times 1,018 \text{ для жінок}] [\times 1,159 \text{ для негроїдної раси}], \quad (1.1)$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл, $k = 0,7$ для жінок та $0,9$ для чоловіків, $a = -0,329$ для жінок та $-0,411$ для чоловіків; мін – мінімальне значення показника креатинін/ k або 1 ; макс – максимальне значення показника креатинін/ k або 1 .

ЕхоКГ виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарату «Imagic Agile» («Kontron Medical», Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом [165]. Визначались: розмір аорти, ЛП, кінцево-діастолічний розмір (КДР) та кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ, кінцево-сistolічний (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об'єми ЛШ та фракція викиду (ФВ) ЛШ. Маса міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography) (1.2), використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) [165, 166].

$$\text{ММЛШ (г)} = 0,8 (1,04[(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ г}, \quad (1.2)$$

де ММЛШ (г) – маса міокарду лівого шлуночка, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, см; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, см; $1,04$ – розрахунковий коефіцієнт; $0,8$ – розрахунковий коефіцієнт.

Індекс маси міокарду лівого шлуночка вираховувався за формулою (1.3):

$$\text{ІММЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{площа поверхні тіла}. \quad (1.3)$$

Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії лівого шлуночка були: ІММЛШ для чоловіків $>115 \text{ г/м}^2$, для жінок $>95 \text{ г/м}^2$ [166].

Також хворим за показами виконувались інші лабораторні та інструментальні дослідження для виключення симптоматичної АГ. Хворі з діагностованою симптоматичною АГ не включались у дослідження.

2.3. Методика оцінки швидкості поширення пульсової хвилі та центрального артеріального тиску.

Апланаційна тонометрія – неінвазивний, відтворюваний та точний метод відображення кривої аортального тиску [167], що дозволяє здійснювати контурний та швидкісний аналіз пульсової хвилі за допомогою високоточного тонометра, який фіксує форму периферійної пульсової хвилі. Датчик тонометра «апланований, сплющений» - встановлюється на доступну ділянку променевої артерії і притискає її до щільної структури, такої як кістка, так, щоб вирівняти, але не перекрити артерію (Рис. 2.1).



Рис. 2.1 Апланаційна тонометрія.

Зареєстрована форма контуру пульсової хвилі надалі калібрується відповідно до САТ і ДАТ на плечовій артерії, з визначенням форми та розрахунком показників центральної пульсової хвилі [106, 168]. Прилад перетворює контур периферійної пульсової хвилі в центральний, використовуючи спеціальний алгоритм – трансферну функцію [169, 170]. Усереднений контур формується при накладанні контурів кількох

послідовних пульсових хвиль, і результуючий контур виводиться на монітор комп'ютера, до якого під'єднаний прилад (Рис. 2.2).

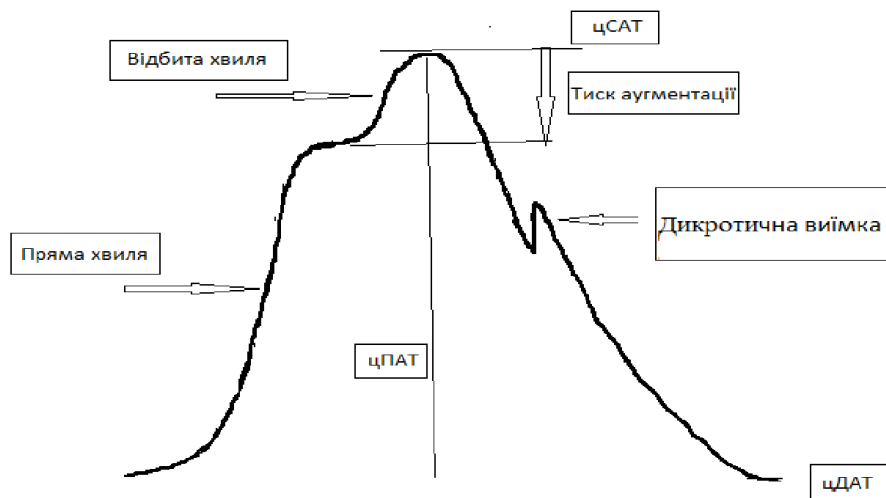


Рис. 2.2. Форма і характеристики контуру пульсової хвилі, індекс аугментації.

Вигнання крові зі шлуночка в аорту створює аортальний тиск. У місці, де опір найбільший, найчастіше в артеріолах, пульсова хвиля відбивається і рухається у зворотньому напрямку до серця, зустрічаючись із прямою хвилею. Сумація двох хвиль — прямої та зворотної — складає форму результуючої пульсової хвилі. У нормальних умовах швидкість пульсової хвилі є такою, що відбиття відбувається в діастолу. Але пульсова хвиля може повертатись і в систолу, коли аортальний клапан залишається відкритим, завдяки чому підвищується тиск післянавантаження, який долає серце при вигнанні крові. Еластичність артерій та умови відбивання пульсової хвилі (час поширення у прямому та зворотному напрямках) зумовлюють форму результуючої пульсової хвилі. Чим більший час та еластичність судин, тим пізніше пряма та зворотна хвилі зустрічаються. У молодих осіб ця зустріч відбувається в діастолу, і САТ визначається лише серцевим викидом. Коли пульсова хвиля повертається раніше — у систолу (у людей похилого віку та при захворюваннях) — відбувається сумація хвиль, збільшується амплітуда результуючої пульсової кривої, і САТ, зумовлений серцевим викидом,

додатково збільшується завдяки цій сумачії. У багатьох випадках виникнення піку тиску не співпадає із часом виникнення піку потоку. Тоді на контурі пульсової хвилі систолічне плече знаходиться на висхідній частині, що співпадає з піком потоку, далі йде підвищення тиску до систолічного піку. Це підвищення тиску називається тиском аугментації, що зумовлений, в основному, відбитим компонентом прямої пульсової хвилі. Величина аугментації збільшується зі збільшення жорсткості артерій. Зазвичай, у молодих осіб аугментація не спостерігається.

Індекс аугментації (A_{ix}) — це відношення різниці між другим та першим систолічним піком кривої пульсової хвилі до ПАТ, виражене у відсотках. Визначається ранній систолічний пік (P_1), що відображає пряму систолічну хвилю; пізній систолічний пік (P_2), що відображає відбиту систолічну хвилю, та тиск аугментації ($\Delta P = P_2 - P_1$). A_{ix} може розраховуватись двома методами: 1) відносно до P_1 ($A_{ix} = \Delta P / P_1$) та 2) відносно до пульсового тиску ($A_{ix} = \Delta P / P_{\text{пульс}}$). Обидві ці формули дають подібну інформацію [171].

Величина A_{ix} пов'язана з інтенсивністю відбивання пульсової хвилі, що залежить від діаметра та еластичності малих артерій і артеріол, тривалістю періоду вигнання шлуночків серця та ШППХ від серця на периферію та у зворотньому напрямку. Тобто, чим більша ШППХ, тим раніше відбувається відбивання пульсової хвилі, раніше виникає перший систолічний пік і більшою є різниця між систолічними піками. Саме тому у молодих осіб з еластичними артеріями A_{ix} може мати від'ємне значення.

A_{ix} підвищується при підвищенні середнього АТ, адже при підвищенні АТ збільшується тиск розтягування артерій, зменшується амплітуда коливання їх стінок і підвищується швидкість поширення пульсової хвилі по них. A_{ix} знижується при підвищенні ЧСС [172]. A_{ix} негативно корелює зі зростом людини: чим більший зріст, тим менша величина індексу аугментації. Показано, що A_{ix} , визначений за допомогою SphygmoCor, корелює з віком [173], зростом [174], ЧСС [175], САТ та ДАТ [176], середнім АТ [177], пульсовим тиском, а також масою тіла та статтю [178].

Тривалість викиду ED (від англ. Ejection duration) – тривалість часу від початку пульсової хвилі до закриття аортального клапана, що на кривій контуру пульсової хвилі позначається дикротичною виїмкою. Знижена тривалість вигнання може бути показником систолічної дисфункції у пацієнтів із СН.

Субендокардіальний індекс життєздатності (SEVR) відображає співвідношення між перфузією міокарда та потребою в його постачанні. Цей показник визначає здатність артеріальної системи забезпечувати постачання серця енергією. Використовуючи показник тривалості вигнання периферійної пульсової кривої, розраховується площа під систолічною та діастолічною частинами аортальної пульсової кривої. Оцінюють 2 показники: індекс часу напруження (TTI), який відповідає систолічній частині пульсової кривої, та індекс часу діастолічного тиску (DPTI), який відповідає діастолічній частині пульсової кривої. Зниження SEVR вказує на зменшення міокардіальної перфузії. SEVR розраховується за формулою: $DPTI/TTI$ (Рис. 2.3).

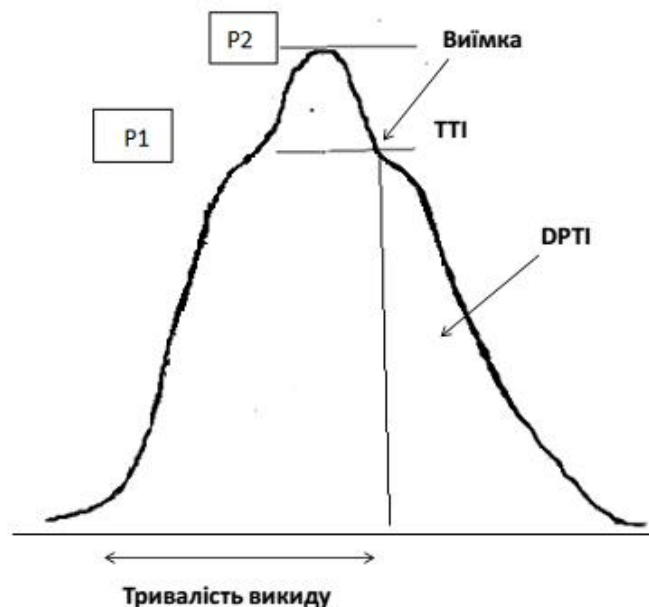


Рис. 2.3. Тривалість викиду та субендокардіальний індекс життєздатності.

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) – швидкість, з якою пульсова хвиля проходить певну відстань. ШППХ описується рівнянням Moens-Korteweg, отриманим у 1920–х роках, що встановлює взаємозв'язок між ШППХ та розтяжністю судин: $c_0 = \sqrt{Eh/2R\rho}$, де c_0 – швидкість хвилі,

E - модуль Юнга в периферійному напрямку, h – товщина стінки, R – радіус артерії в кінці діастолі, ρ – густина рідини (крові).

Таким чином, ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їх товщині, менших густині крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсова хвиля реєструється на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегнова та променева) артеріях. За допомогою сантиметрової стрічки через поверхню тіла вимірюють відстань між місцями реєстрації пульсової хвилі (d), а прилад визначає час спізнення (t) появи пульсової хвилі в дистальній точці. Час спізнення визначається при синхронізації з електрокардіограмою. ШППХ розраховується за Формулою 2.1:

$$\text{ШППХ} = \Delta d / \Delta t \quad (2.1)$$

ШППХ на сегменті спільна сонна – стегнова артерія відображає швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу, на сегменті спільна сонна – променева артерія – по артеріях м'язового типу.

Аортальна ШППХ зазвичай вимірюється між сонною та стегновою артеріями. Нормальні показники у здорових людей середнього віку становлять: 4 м/с у нисхідній аорті, 5 м/с в черевній аорті та сонних артеріях, 7 м/с у плечових артеріях та 8 м/с у здухвинних артеріях [179].

Таким чином, використання методики апланаційної тонометрії дозволяє оцінити ураження судин та інших органів-мішеней як у осіб із загальної популяції, так і, зокрема, у хворих з АГ.

2.4. Методи діагностики синдрому обструктивного апне сну.

Позитивний прогноз для пацієнтів із СОАС залежить від адекватної діагностики, планування ефективного лікування і тактики подальшого ведення таких хворих.

Діагноз СОАС може бути встановлений за допомогою одного з двох методів, якими є лабораторна ПСГ та дослідження за допомогою ПМ.

Згідно Клінічної настанови з використання автономних портативних моніторів в діагностиці СОАС у дорослих пацієнтів, ПМ можуть бути використані як альтернатива ПСГ для діагностики СОАС в осіб з високою претестовою вірогідністю СОАС важкого або середнього ступенів тяжкості [161]. ПМ не передбачені для діагностики СОАС у пацієнтів із вираженими супутніми медичними станами, які можуть зменшити точність приладу (легеневі захворювання середнього або важкого ступеня, нейром'язові захворювання, застійна СН), а також у пацієнтів із супутніми розладами сну (центрально-апноє, синдром неспокійних ніг, парасомнії, циркадні порушення ритму, нарколепсія). Також ПМ не передбачені для скринінгу у безсимптомних пацієнтів. ПМ можуть бути показані для діагностики СОАС у тих пацієнтів, яким неможливо провести ПСГ через неможливість, важкий стан тощо. Також ПМ можна використовувати для оцінки відповіді на лікування СОАС іншими методами, окрім (англ.) CPAP.

Ще у 1994 році прилади для діагностики СОАС було поділено на 4 типи:

- тип 1 – супроводжувана ПСГ, що включає ≥ 7 каналів та проводиться в лабораторних умовах;
- тип 2 – автоматична ПСГ, що включає ≥ 7 каналів;
- тип 3 – прилади з обмеженою кількістю каналів (зазвичай 4–7 каналів);
- тип 4 – прилади з 1 або 2 каналами, одним із досліджуваних параметрів зазвичай є оксиметрія.

Згідно з вимогами, ПМ повинен, щонайменше, реєструвати повітряний потік, респіраторні події та сатурацію. Типи біодатчиків, які використовуються для моніторингу цих параметрів при лабораторній ПСГ, рекомендуються і для використання в ПМ та включають: температурний датчик для визначення апноє, носовий датчик тиску для визначення гіпопноє, оксиметр та, в ідеалі, індукційну плетизмографію для визначення респіраторних подій.

Діагноз СОАС при використанні ПМ встановлюється та його важкість визначається за тими самими критеріями, що й при ПСГ. Для визначення

епізоду апное повітряний потік має бути відсутнім протягом більшого періоду часу, аніж звичайний міждихальний інтервал. Епізод гіпопное визначається як зниження дихального потоку на $\geq 50\%$ впродовж мінімум 10 секунд для дорослих та 8 секунд або більше ніж 2 періоди нормального дихального циклу для дітей з наступним епізодом десатурації впродовж не менше 40 секунд. Десатурація визначається як зниження сатурації крові більше ніж на 4 %.

Ми проводили дослідження за допомогою ПМ, що має 2 канали: до одного приєднаний пульсоксиметричний датчик для визначення насичення крові киснем, частоти пульсу та реєстрації пульсової хвилі; до другого – діагностична назальна канюля для реєстрації дихального потоку та хропіння.

Програма приладу за допомогою комп'ютера здійснювала автоматичний розрахунок наступних показників:

- індекс апное/гіпопное (ІАГ) – кількість апное та гіпопное на годину, розраховані за час вимірювання дихального потоку, вільний від артефактів, з визначенням індексів обструктивного та центрального апное/гіпопное;
- індекс респіраторних розладів – кількість апное та гіпопное на годину за час вимірювання сатурації, вільний від артефактів;
- індекс автономних пробуджень – кількість автономних пробуджень на годину з розрахунком індексів респіраторних автономних пробуджень та індексу автономних пробуджень, пов'язаних з дихальними зусиллями;
- сатурація (SpO_2) – насичення крові киснем з розрахунком індексу десатурацій, середнього та мінімального значень SpO_2 ;
- оцінка долі часу хропіння від усього часу реєстрації дихального потоку;
- середня частота пульсу, визначена за час вимірювання сатурації.

Результати проведених досліджень доводять еквівалентність даних ПМ полісомнографії [180, 181].

Так, у дослідженні K.L. Ward та ін. проводили обстеження 104 пацієнтів з підозрою на наявність СОАС за допомогою двоканального ПМ вдома одночасно з ПСГ, та повторно вдома за допомогою ПМ. У результаті було встановлено, що ПМ мали достатні коефіцієнт достовірності ($LR+4,8$), чутливість (80 %) та специфічність (83%) у визначенні СОАС в домашніх умовах, при порівнянні з лабораторною ПСГ, а також кращий коефіцієнт достовірності $LR+ (>5)$ і специфічність (100%) та незмінну чутливість (80 %) при одночасному лабораторному порівнюванні. Не було виявлено достовірних впливів у залежності від ночі («ніч-ніч», усі $p>0,10$) та умов дослідження (вдома або в лабораторії, $p=0,08$) у визначенні ІАГ. У результаті дослідження також було зроблено висновок, що ПМ загалом задовольняють рекомендованим критеріям та є прийнятними приладами для встановлення діагнозу СОАС у хворих із його високою претестовою вірогідністю, і автори підтримують використання двоканальних діагностичних приладів для діагностики СОАС в домашніх умовах [180].

У дослідженні A.C. Tonelli de Oliveira та ін. було обстежено 157 осіб із використанням ПМ в умовах лабораторії або вдома. У порівнянні із ПСГ, лабораторне ПМ-дослідження продемонструвало чутливість 95,3 %, специфічність 75 %, (+LR) 3,8 та (–LR) 0,11; домашнє дослідження за допомогою ПМ виявило чутливість 96 %, специфічність 64 %, (+LR) 2,7 та (–LR) 0,05. В результаті аналізу було встановлено значну кореляцію між результатами ПСГ та ПМ. Було зроблено висновки про відповідність результатів досліджень за допомогою ПМ в домашніх умовах даним ПСГ, а також про здатність ПМ підвищувати можливість діагностики та ефективного лікування СОАС в широкій популяції [181].

2.5. Протокол дослідження та загальна кількість обстежень.

Під час першого візиту проводилось загальноклінічне обстеження хворих із вимірюванням зросту, ваги, офісних САТ, ДАТ, призначались лабораторні та інструментальні дослідження. При наявності скарг на

порушення дихання уві сні, епізоди задухи, гучне хропіння, денну сонливість хворим проводилось опитування за ESS та сомнологічне дослідження. Хворі з діагностованим СОАС середнього та важкого ступенів направлялись у лабораторію сну для проведення ПСГ та підбору режиму лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Із урахуванням отриманих клінічних даних та індивідуальної переносимості пацієнтам призначалась медикаментозна АГТ. На 6-7-й день лікування проводилась оцінка ефективності АГТ на підставі вимірювання офісних САТ і ДАТ, та виконувалось дослідження пружно-еластичних властивостей артерій методом апланаційної тонометрії. У подальшому хворі продовжували лікування в амбулаторних умовах із повторним оглядом, вимірюванням ЧСС, офісних САТ і ДАТ та визначенням пружно-еластичних властивостей артерій в середньому через 10 місяців.

Кількість виконаних досліджень наведено у Таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Кількість виконаних досліджень

Дослідження	На початку	Через 10 місяців
Вимірювання зросту	185 (100 %)	0
Вимірювання маси тіла	185 (100 %)	118 (63,8 %)
Вимірювання офісного САТ, ДАТ	185(100 %)	118 (63,8 %)
Вимірювання ЦАТ, ШППХел, ШППХм	176 (95,1 %)	118 (63,8 %)
Сомнологічне дослідження	185 (100 %)	6 (3,2 %)
ЕхоКГ	180 (97,3 %)	0
ДМАТ	169 (91,4 %)	0
Біохімічне дослідження	165 (89,2 %)	0
Опитування за ESS	180 (97,3 %)	0

Протокол дослідження наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Протокол дослідження

Візити	Скринінг (дні -7-0)	Включення (візит 1) 1-й день	10 місяців (візит 2)
Збір анамнезу, попередня оцінка відповідності критеріям включення	+	-	-
Вимірювання маси тіла	+		+
Вимірювання офісного САТ, ДАТ	+	+	+
ДМАТ	+		
ЕхоКГ	+		
Визначення рівня креатиніну крові	+		
Сомнологічне дослідження	+		
Оцінка денної сонливості	+		
Вимірювання ЦАТ, ШППХел, ШППХм		+	+
Призначення АГТ	+		

2.6. Методи лікування.

Лікування АГ здійснювалось згідно Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом Міністерства охорони здоров'я України №384 від 24.05.2012 [1]. Усі пацієнти приймали стандартизовану медикаментозну АГТ, що включала групи АГП, рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для лікування хворих з АГ [166]. Призначення препаратів здійснювалось відповідно до клінічних показів у кожного пацієнта та з урахуванням індивідуальної переносимості кожного препарату.

За групами препаратів: інгібітори ангіотензин-перетворювального фермента (ІАПФ) приймали 96 хворих (51,9 %); антагоністи кальцію (АК) – 89 хворих (48,1 %); бета-адреноблокатори (БАБ) – 117 хворих (63,2 %);

діуретики – 140 хворих (75,7 %); блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – 71 хворий (38,4 %); препарати центральної дії – 11 хворих (5,9 %); альфа-адреноблокатори (ААБ) – 14 хворих (7,6 %); антагоністи альдостерону (АА) – 14 хворих (7,6 %). За кількістю застосовуваних АГП: 1 АГП – 33 хворих (17,8 %); 2 препарати – 24 хворих (13 %); 3 препарати – 74 хворих (40 %); 4 препарати – 39 хворих (21,1 %); 5 препаратів – 9 хворих (4,9 %); 6 препаратів – 6 хворих (3,2 %).

Лікування відбувалось у режимі «реального життя»: після призначення АГТ хворі продовжували амбулаторний прийом АГП під наглядом лікаря за місцем проживання, і їм не проводили корекції терапії дослідником впродовж періоду між обстеженнями.

Стандартом лікування СОАС середнього і важкого ступенів, у тому числі у хворих з АГ, є лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, що дозволяє зберігати глотку у відкритому стані і попереджає її спадіння [182]. При відсутності протипоказів та за наявності згоди хворі з підтвердженим діагнозом СОАС середнього та важкого ступеня отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах з терапевтичним тиском, підібраним індивідуально під час ПСГ. Лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах отримували 59 хворих, середній терапевтичний тиск становив $7,87 \pm 0,23$ ГПа; мінімальний – 4,0 ГПа, максимальний – 12,0 ГПа; мода – 8,0 ГПа, медіана – 8,0 ГПа.

2.7. Статистичний аналіз результатів дослідження.

На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовувались стандартні методи описової статистики з розрахунком наступних показників: M – середня арифметична величина, m – похибка

стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт достовірності. Достовірною вважали відмінність $p < 0,05$. Достовірність результатів визначали за допомогою парного двохвибіркового тесту з використанням t -критерію Стюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатофакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 (Хі-квадрат). Достовірною вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$. Також виконували ранжування коефіцієнта кореляції з метою визначення взаємозв'язку факторів між собою. Ступінь зв'язку між перемінними вважали дуже слабким при значенні $r < 0,2$; слабким – при значенні $r = 0,2-0,499$; середнім – при значенні $r = 0,5-0,699$; високим – при значенні $r = 0,7-0,899$ та дуже високим при значенні $r \geq 0,9$.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

**ОЦІНКА СТАНУ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
АРТЕРІЙ ТА ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ**

3.1. Клінічна характеристика хворих та частота виявлення синдрому обструктивного апное сну в залежності від стадії артеріальної гіпертензії.

У дослідження було включено 185 пацієнтів: жінки – 36 (19,5 %), чоловіки 149 (80,5 %). Середній вік складав $49,79 \pm 0,80$ років. Середній офісний АТ – $144,18 \pm 1,53 / 92,68 \pm 1,04$ мм рт. ст.

Хворих було розподілено на 2 групи:

1 група – група контролю – хворі з АГ, які відповідали критеріям включення та у яких при сомнологічному дослідженні не було виявлено порушень дихання під час сну ($IA\Gamma < 5$ подій/годину) – 37 пацієнтів Жінок – 7 (18,9 %), чоловіків – 30 (81,1 %).

2 група – хворі з АГ та діагностованим СОАС ($IA\Gamma \geq 5$ подій/годину) – 148 пацієнтів. Жінок – 29 (19,6 %), чоловіків – 119 (80,4 %).

Характеристики пацієнтів груп порівняння на початку дослідження наведено у Таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Характеристики пацієнтів груп порівняння
на початку дослідження ($M \pm m$).**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Вік, роки	$46,76 \pm 2,10$	$50,55 \pm 0,84$

Продовження Таблиці 3.1

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Наявність ЦД	2 (5,4 %)	25 (16,9 %)*
Наявність ІХС	6 (16,2 %)	37 (25,0 %)
Стадія АГ:		
І стадія	11 (29,7 %)	8 (5,4 %)*
II стадія	24 (64,9 %)	119 (80,4 %)
III стадія	2 (5,4 %)	21 (14,2 %)
Зріст, м	1,75±0,01	1,74±0,01
Маса тіла, кг	93,43±2,54	107,20±1,79**
ІМТ, кг/м ²	30,57±0,79	35,23±0,57**
Глюкоза, ммоль/л	5,44±0,14	5,95±0,12*
ХС, ммоль/л	5,66±0,28	5,21±0,12
ТГ, ммоль/л	2,29±0,68	3,09±1,30
Сечова кислота, мкмоль/л	329,79±17,70	367,16±8,45*
САТ, мм. рт. ст.	138,35±3,66	145,64±1,67
ДАТ, мм. рт. ст.	89,05±2,11	93,58±1,18
24гСАТ, мм. рт. ст.	131,55±2,24	140,95±1,64*
24гДАТ, мм. рт. ст.	79,46±1,61	84,65±1,11*
24гСАТ день, мм рт. ст.	136,15±2,22	144,63±1,62*
24гДАТ день, мм рт. ст.	83,42±1,50	88,52±1,11*
24гСАТ ніч, мм рт. ст.	121,02±2,31	132,62±1,74*
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	70,96±1,82	77,04±1,22*
Ао, см	3,41±0,06	3,49±0,04
ЛП, см	3,91±0,09	4,07±0,04
КСР, см	3,31±0,06	3,46±0,04
КДР, см	5,05±0,07	5,21±0,04

Продовження Таблиці 3.1

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
КСО, мл	45,87±2,20	51,87±1,48
КДО, мл	124,10±4,13	132,36±2,39
МШП, см	1,17±0,03	1,28±0,02*
ЗСЛШ, см	1,08±0,02	1,18±0,16*
ФВ, %	63,01±1,05	61,26±0,51
ММЛШ, г	226,95±11,12	262,49±6,44*
ІММЛШ, г/м ²	104,64±4,56	115,79±2,39*
ЧСС, уд/хв	69,05±1,91	69,17±0,94

Примітки: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$;

** - достовірність різниці на рівні $p < 0,001$.

Як видно із наведеної таблиці, пацієнти обох груп були співставними за віком, зростом, але хворі з СОАС мали достовірно більшу масу тіла ($p < 0,001$) та, відповідно, ІМТ ($p < 0,001$). Обидві групи пацієнтів не відрізнялись часткою хворих на ІХС, але у групі СОАС достовірно вищим був відсоток хворих із ЦД ($< 0,02$). У групі СОАС достовірно меншим був відсоток хворих з АГ І стадії ($p < 0,005$), за відсотком хворих з АГ II та III стадій групи не відрізнялись.

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

Рівні загального холестерину та тригліцеридів сироватки крові достовірно не відрізнялись у пацієнтів обох груп, але у групі хворих із СОАС

достовірно вищими були рівні глюкози крові натще (на $0,51 \pm 0,25$ ммоль/л; $p=0,045$) та сечової кислоти (на $37,36 \pm 18,76$ мкмоль/л; $p=0,048$).

Розміри порожнин серця, визначені за ЕхоКГ, достовірно не відрізнялись у пацієнтів обох груп, хоча спростерігалась тенденція до збільшення КСР, КДР та КСО у хворих із СОАС. Також у хворих групи СОАС достовірно більшою була товщина ЗСЛШ (на $0,1 \pm 0,03$ см; $p=0,003$), МШП (на $0,11 \pm 0,04$ см; $p=0,006$), ММЛШ (на $35,54 \pm 13,83$ г; $p=0,011$) та, відповідно, ІММЛШ (на $11,15 \pm 5,24$ г/м²; $p=0,035$). Слід зауважити, що ознаки ГЛШ було виявлено у пацієнтів обох груп, що є закономірним, оскільки всі пацієнти мали діагностовану АГ.

ЧСС у стані спокою в обох групах пацієнтів на початку дослідження також достовірно не відрізнялась.

У подальшому було проведено аналіз частоти виявлення СОАС у хворих з АГ різних стадій, результати наведено у Таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота виявлення СОАС в залежності від стадії АГ ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Стадія АГ		
	АГ I (n=19)	АГ II (n=143)	АГ III (n=23)
Нормальна сомнограма	11 (57,9 %)	24 (15,4 %)**	2 (6,9 %)**
СОАС легкого ступеня	3 (15,8 %)	27 (17,3 %)*	11 (37,9 %)*
СОАС середнього ступеня	2 (10,5 %)	37 (23,7 %)	4 (13,8 %)
СОАС важкого ступеня	3 (15,8 %)	55 (35,3 %)*	6 (20,7 %)
СОАС сумарно	8 (42,1 %)	119 (83,2 %)**	21 (91,3 %)**
ІАГ, подій/годину	$14,32 \pm 5,42$	$34,65 \pm 2,65^*$	$22,67 \pm 4,80$
Мінімальна SpO ₂ , %	$83,05 \pm 2,39$	$75,15 \pm 1,05^*$	$76,70 \pm 2,61$
Середня SpO ₂ , %	$94,30 \pm 0,38$	$91,83 \pm 0,35^*$	$93,13 \pm 0,65^\#$
Індекс десатурацій, подій/годину	$13,76 \pm 5,68$	$30,99 \pm 2,71^*$	$11,94 \pm 4,93$

Продовження Таблиці 3.2

Максимальна пауза, с	35,22±8,03	42,90±2,36	32,53±4,10
Хропіння, %	17,80±5,72	30,40±2,31	26,35±4,75
Оцінка за ESS, бали	7,00±1,12	9,63±0,47*	8,13±0,82

Примітки: * - достовірність на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із АГ I стадії;

** - достовірність на рівні $p < 0,001$ при порівнянні з АГ I стадії;

- достовірність на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з АГ II стадії.

Таким чином, із наведених даних можна зробити висновок, що з підвищенням стадії АГ збільшувалась частота виявлення СОАС, досягаючи більше 90 % у хворих з АГ III стадії, хоча ІАГ був достовірно більшим у хворих з АГ II стадії в порівнянні із хворими з АГ I стадії ($p = 0,006$). У хворих з АГ II стадії також достовірно нижчими виявились мінімальна SpO_2 ($p = 0,009$ у порівнянні з АГ I стадії) та середня SpO_2 ($p = 0,009$ у порівнянні з АГ I стадії). Достовірно вищим у хворих з АГ II стадії виявився також індекс десатурацій ($p = 0,022$) у порівнянні з АГ I стадії та рівень денної сонливості ($p = 0,049$) у порівнянні з АГ I стадії. Час хропіння та максимальна тривалість пауз у диханні під час сну достовірно не відрізнялись.

3.2. Аналіз показників сомнологічного дослідження, рівня денної сонливості та фактори, які корелювали з індексом апное-гіпопное та рівнем денної сонливості.

Було проведено оцінку рівня денної сонливості методом опитування за шкалою сонливості Епворта та сомнологічне обстеження пацієнтів груп порівняння, результати наведено у Таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Показники сомнологічного дослідження та рівня денної сонливості
хворих груп порівняння ($M \pm m$).**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
ІАГ, подій/годину	3,02±0,25	38,08±2,51**
Мінімальна SpO ₂ , %	84,76±0,71	73,99±1,07**
Середня SpO ₂ , %	94,66±0,21	91,64±0,34**
Індекс десатурацій, подій/годину	2,73±0,41	34,02±2,63**
Максимальна пауза, с	19,41±1,48	45,50±2,38**
Хропіння, %	12,95±3,79	31,64±2,21**
Оцінка за ESS, бали	6,81±0,64	9,76±0,46*
Питання № 1 ESS, бали	1,00±0,20	1,34±0,10
Питання № 2 ESS, бали	1,72±0,16	2,04±0,08
Питання № 3 ESS, бали	0,47±0,10	0,88±0,09*
Питання № 4 ESS, бали	0,97±0,16	1,34±0,10
Питання № 5 ESS, бали	1,88±0,19	2,16±0,08
Питання № 6 ESS, бали	0,12±0,06	0,35±0,07
Питання № 7 ESS, бали	0,97±0,19	1,38±0,09
Питання № 8 ESS, бали	0,12±0,06	0,49±0,08*

Примітки: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$;

** - достовірність різниці на рівні $p < 0,001$.

Із наведеної Таблиці 3.3 видно, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно вищий ІАГ, достовірно нижчі рівні мінімальної та середньої SpO₂ крові під час сну, достовірно вищий індекс десатурацій, максимальну тривалість пауз у диханні та відсоток часу хропіння під час сну ($p < 0,001$ для всіх). Як і очікувалось, хворі групи СОАС мали достовірно вищий рівень денної сонливості, оцінений суб'єктивно за допомогою ESS ($p = 0,003$).

Достовірно відрізнялись відповіді на питання № 3 (можливість заснути при знаходженні у громадському місці без активності) ($p=0,039$) та № 8 (можливість заснути у машині під час зупинки у пробці протягом декількох хвилин) ($p=0,022$).

Для визначення показників, які корелювали з ІАГ та рівнем денної сонливості у хворих з АГ та СОАС, було проведено кореляційний аналіз з усіма досліджуваними клінічними показниками. Результати наведено в Таблицях 3.4 та 3.5.

Таблиця 3.4

**Показники, які корелювали з ІАГ у пацієнтів груп порівняння
(за Спірменом).**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Вік, роки	$r = 0,391$; $p=0,017$	НД
Стать (1-чоловіча, 2-жіноча)	НД	$r = 0,204$; $p=0,013$
Маса тіла, кг	НД	$r = 0,492$; $p<0,001$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	НД	$r = 0,450$; $p<0,001$
24гСАТ, мм рт. ст.	$r = 0,515$; $p=0,001$	$r = 0,360$; $p<0,001$
24гДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,430$; $p=0,008$	$r = 0,330$; $p<0,001$
24гСАТ день, мм рт. ст.	$r = 0,517$; $p=0,001$	$r = 0,414$; $p<0,001$
24гДАТ день, мм рт. ст.	$r = 0,407$; $p=0,012$	$r = 0,350$; $p<0,001$
24гСАТ ніч мм рт. ст.	$r = 0,363$; $p=0,030$	$r = 0,329$; $p<0,001$
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	$r = 0,403$; $p=0,015$	$r = 0,331$; $p<0,001$
Мінімальна SpO_2 , %	$r = -0,366$; $p=0,026$	$r = -0,632$; $p<0,001$
Середня SpO_2 , %	$r = 0,060$; $p=0,723$	$r = -0,555$; $p<0,001$
Індекс десатурацій, подій/годину	$r = 0,416$; $p=0,010$	$r = 0,918$; $p<0,001$
Максимальна пауза, с	$r = 0,533$; $p=0,003$	$r = 0,663$; $p<0,001$

Продовження Таблиці 3.4

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Хропіння, %	НД	$r = 0,356; p < 0,001$
Оцінка за ESS, бали	НД	$r = 0,570; p < 0,001$
Питання № 1 ESS, бали	НД	$r = 0,387; p < 0,001$
Питання № 2 ESS, бали	НД	$r = 0,346; p < 0,001$
Питання № 3 ESS, бали	НД	$r = 0,503; p < 0,001$
Питання № 4 ESS, бали	НД	$r = 0,535; p < 0,001$
Питання № 5 ESS, бали	НД	$r = 0,309; p < 0,001$
Питання № 6 ESS, бали	НД	$r = 0,313; p < 0,001$
Питання № 7 ESS, бали	НД	$r = 0,345; p < 0,001$
Питання № 8 ESS, бали	НД	$r = 0,470; p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	НД	$r = 0,276; p = 0,002$
ТГ, ммоль/л	НД	$r = 0,288; p = 0,001$
Сечова кислота, мкмоль/л	$r = 0,354; p = 0,040$	НД
Ао, см	$r = 0,376; p = 0,022$	НД
ІММЛШ, г/м ²	$r = 0,458; p = 0,004$	НД
ММЛШ, г	$r = 0,334; p = 0,043$	$r = 0,248; p = 0,003$
ЗСЛШ, см	$r = 0,374; p = 0,023$	$r = 0,299; p < 0,001$
КСР, см	НД	$r = 0,228; p = 0,007$
КСО, мл	НД	$r = 0,168; p = 0,048$
МШП, см	$r = 0,414; p = 0,011$	$r = 0,297; p < 0,001$
ЧСС, уд/хв	НД	$r = 0,266; p = 0,002$
АуТ, мм рт. ст.	$r = 0,373; p = 0,023$	НД
ШППХел, м/с	$r = 0,423; p = 0,010$	НД

Продовження Таблиці 3.4

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
ED, %	НД	$r=0,269$; $p=0,002$
Aix, %	НД	$r = -0,179$; $p=0,037$
SEVR, %	НД	$r = -0,211$; $p=0,017$

Таким чином, із Таблиці 3.4 видно, що у хворих з АГ та СОАС ІАГ корелював зі статтю, масою тіла та ІМТ, в той час, як у хворих групи контролю – з віком.

У хворих обох груп ІАГ корелював із середньодобовими, середньоденними та середньонічними САТ і ДАТ, тобто зі збільшенням тяжкості СОАС підвищувався АТ. У хворих групи СОАС виявлено достовірну кореляцію ІАГ з рівнем денної сонливості та кожним із 8-ми питань ESS, у групі контролю такої кореляції виявлено не було.

У пацієнтів групи контролю також було виявлено кореляцію ІАГ з рівнем сечової кислоти крові, в той час, як у пацієнтів групи АГ та СОАС – з рівнем глюкози та тригліцеридів (ТГ). Тобто збільшення тяжкості СОАС асоціювалось з підвищенням факторів метаболічного ризику.

ІАГ позитивно корелював із товщиною ЗСЛШ у пацієнтів обох груп, а також із діаметром Ао та ІММЛШ в групі контролю та величиною КСР і КСО у хворих із СОАС. У хворих групи СОАС, на відміну від пацієнтів групи контролю, ІАГ позитивно корелював із ЧСС, що було проявом симпатичної активації у таких пацієнтів. У хворих із СОАС також було виявлено позитивну кореляцію ІАГ з ED та негативну кореляцію з Aix та SEVR, у той час, як у хворих групи контролю ІАГ корелював із ШППХел та АуТ.

При проведенні регресійного аналізу у хворих групи контролю незалежного зв'язку ІАГ із жодним з показників виявлено не було. У хворих

групи СОАС спостерігався незалежний зв'язок ІАГ лише з індексом десатурацій, що є цілком закономірним ($\beta=0,978$; $p<0,001$).

Таблиця 3.5

**Показники, які корелювали з рівнем денної сонливості
у хворих груп порівняння (за Спірменом)**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Маса тіла, кг	НД	$r = 0,358$; $p < 0,001$
ІМТ, кг/м ²	НД	$r = 0,356$; $p < 0,001$
24гСАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,234$; $p = 0,008$
24гДАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,197$; $p = 0,026$
24гСАТ день, мм рт. ст.	НД	$r = 0,285$; $p = 0,001$
24гДАТ день, мм рт. ст.	НД	$r = 0,221$; $p = 0,012$
24гСАТ ніч мм рт. ст.	НД	$r = 0,184$; $p = 0,041$
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	НД	$r = 0,220$; $p = 0,015$
ІАГ, подій/годину	НД	$r = 0,570$; $p < 0,001$
Мінімальна SpO ₂ , %	НД	$r = -0,417$; $p < 0,001$
Середня SpO ₂ , %	НД	$r = -0,357$; $p < 0,001$
Індекс десатурацій, подій/годину	НД	$r = 0,559$; $p < 0,001$
Максимальна пауза, с.	НД	$r = 0,411$; $p < 0,001$
Хропіння, %	НД	$r = 0,271$; $p = 0,002$
Питання № 1 ESS, бали	$r = 0,663$; $p < 0,001$	$r = 0,724$; $p < 0,001$
Питання № 2 ESS, бали	$r = 0,464$; $p = 0,004$	$r = 0,603$; $p < 0,001$
Питання № 3 ESS, бали	$r = 0,373$; $p = 0,036$	$r = 0,733$; $p < 0,001$
Питання № 4 ESS, бали	$r = 0,598$; $p < 0,001$	$r = 0,797$; $p < 0,001$
Питання № 5 ESS, бали	$r = 0,576$; $p < 0,001$	$r = 0,716$; $p < 0,001$
Питання № 6 ESS, бали	$r = 0,499$; $p = 0,003$	$r = 0,542$; $p < 0,001$
Питання № 7 ESS, бали	$r = 0,813$; $p < 0,001$	$r = 0,663$; $p < 0,001$

Продовження Таблиці 3.5

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Питання № 8 ESS	НД	$r = 0,630; p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	НД	$r = 0,310; p < 0,001$
ЛП, см	$r = 0,399; p = 0,029$	$r = 0,216; p = 0,013$
КСР, см	НД	$r = 0,267; p = 0,002$
КСО, мл	НД	$r = 0,231; p = 0,007$
МШП, см	НД	$r = 0,297; p < 0,001$
ЗСЛШ, см	НД	$r = 0,299; p = 0,003$
ММЛШ, г	НД	$r = 0,230; p = 0,007$
ФВ, %	НД	$r = -0,199; p = 0,019$
ЧСС, уд/хв	НД	$r = 0,250; p = 0,003$
ЕД, %	НД	$r = 0,269; p = 0,003$
SEVR, %	НД	$r = -0,224; p = 0,012$

При аналізі даних, наведених в Таблиці 3.5, виявлено, що у хворих з АГ та СОАС підвищена денна сонливість асоціювалась з більшими масою тіла та ІМТ, рівнями середньодобових, середньоденних та середньонічних САТ і ДАТ. У пацієнтів групи контролю такої кореляції не спостерігалось. І рівень денної сонливості підвищувався пропорційно до збільшення ступеня гіпоксемії під час сну та тривалості пауз. У пацієнтів обох груп порівняння було виявлено кореляцію рівня денної сонливості з питаннями №1-7 ESS, при цьому кореляція з питанням № 8 була виявлена лише у групі СОАС.

У хворих групи СОАС денна сонливість асоціювалась зі структурною перебудовою міокарда: зі збільшенням розміру ЛП, порожнини ЛШ, товщиною стінок серця та його функціональними змінами, що підтверджувалось негативним кореляційним зв'язком із ФВ ЛШ. Рівень

денної сонливості в групі СОАС також позитивно корелював із ЧСС, чого не спостерігалось у пацієнтів групи контролю. Підвищена денна сонливість також асоціювалась з погіршенням перфузії міокарда, на що вказує негативна кореляція із SEVR, що ми вважаємо закономірним, адже при зниженні рівнів SpO_2 крові погіршується і перфузія міокарда.

Для виявлення факторів, незалежно пов'язаних з рівнем денної сонливості, було проведено регресійний аналіз, результати якого наведено в Таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Показники, які незалежно корелювали з рівнем денної сонливості
у хворих груп порівняння**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Хропіння, %	НД	$\beta = -0,008$; $p = 0,021$
Питання № 1 ESS, бали	$\beta = 0,663$; $p < 0,001$	$\beta = 0,182$; $p < 0,001$
Питання № 2 ESS, бали	$\beta = 0,464$; $p < 0,001$	$\beta = 0,161$; $p < 0,001$
Питання № 3 ESS, бали	$\beta = 0,373$; $p < 0,001$	$\beta = 0,187$; $p < 0,001$
Питання № 4 ESS, бали	$\beta = 0,598$; $p < 0,001$	$\beta = 0,203$; $p < 0,001$
Питання № 5 ESS, бали	$\beta = 0,576$; $p < 0,001$	$\beta = 0,155$; $p < 0,001$
Питання № 6 ESS, бали	$\beta = 0,499$; $p = 0,004$	$\beta = 0,150$; $p < 0,001$
Питання № 7 ESS, бали	$\beta = 0,813$; $p < 0,001$	$\beta = 0,194$; $p < 0,001$
Питання № 8 ESS, бали	НД	$\beta = 0,156$; $p < 0,001$
МШП, см	НД	$\beta = 0,023$; $p = 0,026$
ММЛШ, г	НД	$\beta = -0,037$; $p = 0,039$
ED, %	НД	$\beta = -0,020$; $p < 0,001$
SEVR, %	НД	$\beta = -0,224$; $p = 0,012$

Із Таблиці 3.6 видно, що рівень денної сонливості у хворих групи контролю незалежно корелював лише з відповідями на питання ESS, у той

час як у групі АГ та СОАС спостерігалась незалежна кореляція рівня денної сонливості, окрім питань шкали ESS, з показниками контурного аналізу пульсової хвилі та ММЛШ.

Нами також було проведено кореляційний аналіз для визначення показників, які корелювали з індексом десатурацій як показником тяжкості нічної гіпоксемії у хворих із СОАС. Результати наведені у Таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Показники, які корелювали з індексом десатурацій у хворих груп порівняння (за Спірменом).

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Вік, роки	НД	$r = -0,201$; $p = 0,015$
Стать (1-чоловіча, 2-жіноча)	НД	$r = 0,194$; $p = 0,019$
Маса тіла, кг	НД	$r = 0,551$; $p < 0,001$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	НД	$r = 0,497$; $p < 0,001$
ДАТ, мм рт. ст	НД	$r = 0,166$; $p = 0,045$
24гСАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,366$; $p < 0,001$
24гДАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,314$; $p < 0,001$
24гСАТ день, мм рт. ст.	НД	$r = 0,418$; $p < 0,001$
24гДАТ день, мм рт. ст.	НД	$r = 0,316$; $p < 0,001$
24гСАТ ніч мм рт. ст.	НД	$r = 0,324$; $p < 0,001$
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	НД	$r = 0,323$; $p < 0,001$
ІАГ, подій/годину	$r = 0,416$; $p = 0,010$	$r = 0,918$; $p < 0,001$
Мінімальна SpO_2 , %	$r = -0,394$; $p = 0,016$	$r = -0,705$; $p < 0,001$
Середня SpO_2 , %	НД	$r = -0,619$; $p < 0,001$
Максимальна пауза, с	НД	$r = 0,628$; $p < 0,001$
Хропіння, %	НД	$r = 0,343$; $p < 0,001$
Оцінка за ESS, бали	НД	$r = 0,559$; $p < 0,001$
Питання №1 ESS, бали	НД	$r = 0,401$; $p < 0,001$

Продовження Таблиці 3.7

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Питання № 2 ESS, бали	НД	$r = 0,319; p < 0,001$
Питання № 3 ESS, бали	НД	$r = 0,570; p < 0,001$
Питання № 4 ESS, бали	НД	$r = 0,506; p < 0,001$
Питання № 5 ESS, бали	НД	$r = 0,325; p < 0,001$
Питання № 6 ESS, бали	НД	$r = 0,323; p < 0,001$
Питання № 7 ESS, бали	НД	$r = 0,300; p < 0,001$
Питання № 8 ESS, бали	НД	$r = 0,452; p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	НД	$r = 0,320; p < 0,001$
ТГ, ммоль/л	НД	$r = 0,306; p < 0,001$
ММЛШ, г	НД	$r = 0,248; p = 0,003$
ЗСЛШ, см	НД	$r = 0,325; p < 0,001$
КСР, см	НД	$r = 0,238; p = 0,005$
КСО, мл	НД	$r = 0,195; p = 0,023$
МШП, см	$r = 0,350; p = 0,034$	$r = 0,286; p = 0,001$
ЧСС, уд/хв	НД	$r = 0,304; p < 0,001$
АуТ, мм рт. ст.	НД	$r = -0,228; p = 0,008$
ЦДАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,180; p = 0,039$
ЦПАТ, мм рт. ст.	НД	$r = -0,201; p = 0,020$
ED, %	НД	$r = 0,295; p = 0,001$
Aix, %	НД	$r = -0,261; p = 0,002$
Aix 75%	НД	$r = -0,191; p = 0,030$
SEVR, %	НД	$r = -0,234; p = 0,009$

Як видно із Таблиці 3.7, індекс десатурацій у хворих з АГ та СОАС зворотно корелював із віком хворих та позитивно корелював зі статтю, тобто вираженість нічної гіпоксемії була більшою у чоловіків. Збільшення

ступеня нічної гіпоксемії асоціювалось з більшою масою тіла та ІМТ, вищими рівнями офісного АТ та показників АТ, визначених за ДМАТ, ЦДАТ, вищим рівнем денної сонливості, а також рівнями глюкози і ТГ крові. Більша тяжкість нічної гіпоксемії асоціювалась зі структурною перебудовою міокарда, про що свідчив кореляційний зв'язок індексу десатурацій з товщиною стінок серця і ММЛШ, зі збільшенням ЧСС та погіршенням перфузії міокарда.

Показники, які незалежно корелювали з індексом десатурацій, представлені у Таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Показники, які незалежно корелювали з індексом десатурацій
у хворих груп порівняння**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
ІАГ, подій/годину	НД	$\beta=0,851$; $p<0,001$
ЦДАТ, мм рт. ст.	НД	$\beta=0,151$; $p=0,004$
Aix, %	НД	$\beta=4,167$; $p=0,009$
Aix75, %	НД	$\beta=-3,929$; $p=0,006$

У результаті проведеного регресійного аналізу було встановлено, що у хворих групи СОАС індекс десатурацій незалежно корелював з ІАГ, а також із показниками контурного аналізу пульсової хвилі, а саме Aix, Aix75 та ЦДАТ. У той час як у пацієнтів групи контролю незалежної кореляції з жодним із показників виявлено не було.

Таким чином, було виявлено, що хворі з АГ та СОАС характеризувались більшою кількістю кардіометаболічних факторів ризику, а саме: мали достовірно вищі середньодобові рівні САТ та ДАТ, достовірно більшу масу тіла, достовірно вищий рівень денної сонливості, а також рівні глюкози та сечової кислоти. Достовірно відрізнялась частота виявлення

СОАС, підвищуючись по мірі збільшення стадії АГ. При цьому тяжкість гіпоксемії при СОАС, визначена за індексом десатурацій, незалежно корелювала з показниками контурного аналізу пульсової хвилі. А рівень денної сонливості у хворих з АГ та СОАС незалежно корелював з показниками контурного аналізу пульсової хвилі та ММЛШ.

3.3. Пружно-еластичні властивості артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну та фактори, з якими корелювали швидкість поширення пульсової хвилі та центральний артеріальний тиск.

Для подальшого дослідження було проведено визначення показників контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі, результати якого наведені в Таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі хворих груп порівняння на початку дослідження ($M \pm m$).

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
ШППХел, м/с	10,10 $\pm$ 0,41	11,19 $\pm$ 0,20*
ШППХм, м/с	8,73 $\pm$ 0,30	9,19 $\pm$ 0,13
АуТ, мм рт. ст.	7,16 $\pm$ 1,07	8,51 $\pm$ 0,57
ЦСАТ, мм рт. ст.	125,22 $\pm$ 3,41	133,43 $\pm$ 1,67*
ЦДАТ, мм рт. ст.	90,22 $\pm$ 2,17	94,14 $\pm$ 1,26
ЦПАТ, мм рт. ст.	35,00 $\pm$ 2,10	38,79 $\pm$ 1,10
Aix, %	18,45 $\pm$ 2,13	20,29 $\pm$ 1,07
Aix75, %	15,19 $\pm$ 1,75	17,43 $\pm$ 0,99
ED, %	35,22 $\pm$ 0,74	35,19 $\pm$ 0,41
SEVR, %	163,39 $\pm$ 5,22	159,13 $\pm$ 2,93

Примітка: * - достовірність на рівні $p < 0,05$.

При аналізі показників пружно-еластичних властивостей артерій на початку дослідження було встановлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно більшу ШППХел (на $1,09 \pm 0,44$ м/с, $p=0,014$) в порівнянні із хворими групи контролю, в той час, як ШППХм достовірно не відрізнялась.

Було виявлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно вищий ЦСАТ у порівнянні з пацієнтами групи контролю (на $8,22 \pm 3,68$ мм рт. ст.; $p=0,027$) при тому, що офісний САТ та ДАТ були порівнюваними в обох групах пацієнтів. За віком хворі обох груп достовірно не відрізнялись. ЦДАТ, АуТ, ЦПАТ, Аіх, в тому числі Аіх75, ED та SEVR у пацієнтів обох груп достовірно не відрізнялись.

Для того, щоб оцінити, наскільки показники пружно-еластичних властивостей артерій та ЦСАТ у хворих з АГ та СОАС були пов'язані з клінічними показниками, нами було проведено кореляційний аналіз. При створенні бази даних пацієнтам групи контролю було присвоєно мітку «1», пацієнтам із СОАС – мітку «2». Результати кореляційного аналізу для визначення показників, пов'язаних зі ШППХел у хворих з АГ та СОАС, наведено у Таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

**Фактори, які корелювали з ШППХел у хворих груп порівняння
(за Спірменом).**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Вік, роки	$r=0,413$; $p<0,001$	$r=0,413$; $p<0,001$
Стать (1-чоловіча, 2-жіноча)	НД	$r=-0,187$; $p=0,035$
Зріст, м	НД	$r=-0,215$; $p=0,015$
Маса тіла, кг	НД	$r=-0,225$; $p=0,011$
ІАГ, подій/годину	$r=0,423$; $p=0,01$	НД
ЛП, см	НД	$r=0,206$; $p=0,024$

Продовження Таблиці 3.10

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Ао, см	$r = 0,420; p = 0,011$	НД
ІММЛШ, г/м ²	НД	$r = 0,219; p = 0,015$
САТ, мм рт. ст.	$r = 0,367; p = 0,028$	$r = 0,276; p = 0,002$
ДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,398; p = 0,016$	НД
24ГДАТ ніч, мм рт. ст.	$r = 0,350; p = 0,036$	НД
АуТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,295; p = 0,001$
ШППХм, м/с	$r = 0,387; p = 0,022$	$r = 0,182; p = 0,042$
ЦСАТ, мм рт. ст.	$r = 0,458; p = 0,005$	$r = 0,310; p < 0,001$
ЦПАТ, мм рт. ст.	$r = 0,385; p = 0,020$	$r = 0,333; p < 0,001$
ЕД, %	$r = -0,397; p = 0,018$	НД
Aix75, %	НД	$r = 0,273; p = 0,002$
Aix, %	НД	$r = 0,261; p = 0,003$

Таким чином, із Таблиці 3.10 видно, що у пацієнтів обох груп спостерігалась кореляція між ШППХел та віком хворих, що є закономірним, адже жорсткість артерій підвищується з віком. У групі хворих з АГ та СОАС також спостерігалась кореляція ШППХел зі статтю хворих, чого не було виявлено у пацієнтів групи контролю, причому у жінок з АГ та СОАС ШППХел була вищою, аніж у чоловіків.

У пацієнтів групи АГ та СОАС виявлено негативний кореляційний зв'язок між ШППХел та зростом і масою тіла пацієнтів. Кореляція між ШППХел та розміром Ао була виявлена у хворих групи контролю, в той час, як у хворих з АГ та СОАС було виявлено кореляцію ШППХел з ІММЛШ та розміром ЛП.

В обох групах ШППХел корелювала з офісним САТ, а у групі контролю – також із офісним та середньонічним ДАТ, чого не було виявлено у хворих з АГ та СОАС. Це, на нашу думку, свідчить про більший вплив АТ

на жорсткість артерій саме у хворих з АГ, в той же час у хворих із СОАС внесок підвищеного АТ у розвиток жорсткості артерій не є таким значущим. А зміни властивостей стінки артерій були зумовлені не лише підвищеним АТ, а і факторами, пов'язаними із СОАС.

У хворих обох груп було виявлено кореляцію між ШППХел та ЦСАТ і ЦПАТ, що вказує на роль підвищеної артеріальної жорсткості у збільшенні ЦАТ. Також у групі АГ та СОАС було виявлено кореляцію між ШППХел з A_{ix} та A_{ix75} . Цей зв'язок є очікуваним, адже величина A_{ix} залежить від жорсткості артерій. У групі контролю такої кореляції виявлено не було.

Для визначення факторів, з якими незалежно корелювала ШППХел у хворих груп порівняння, нами було проведено регресійний аналіз, у результаті якого було виявлено незалежний зв'язок ШППХел лише з віком хворих у групі СОАС ($\beta=0,347$; $p=0,003$), а у хворих групи контролю достовірний зв'язок не спостерігався з жодним із показників.

Також було проведено аналіз факторів, які корелювали з ЦСАТ у хворих груп порівняння, результати наведено у Таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

**Фактори, які корелювали з ЦСАТ у хворих груп порівняння
(за Спірменом).**

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
Вік, роки	НД	$r=0,192$; $p=0,023$
САТ, мм рт. ст.	$r=0,942$; $p<0,001$	$r=0,944$; $p=0,002$
ДАТ, мм рт. ст.	$r=0,777$; $p<0,001$	$r=0,727$; $p<0,001$
МШП, см	НД	$r=0,246$; $p=0,004$
ЗСЛШ, см	$r=0,447$; $p=0,006$	$r=0,281$; $p=0,001$
ЛП, см	НД	$r=0,304$; $p<0,001$
ММЛШ, г	$r=0,343$; $p=0,038$	$r=0,207$; $p=0,016$
ІММЛШ, г/м ²	$r=0,327$; $p=0,048$	$r=0,275$; $p=0,001$

Продовження Таблиці 3.11

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
24гСАТ, мм рт. ст.	$r=0,366$; $p=0,042$	$r=0,367$; $p<0,001$
24гДАТ, мм рт. ст.	$r=0,494$; $p=0,002$	$r=0,353$; $p<0,001$
24гСАТ день, мм рт. ст.	$r=0,387$; $p=0,018$	$r=0,376$; $p<0,001$
24гДАТ день, мм рт. ст.	$r=0,441$; $p=0,006$	$r=0,375$; $p<0,001$
24гСАТ ніч, мм рт. ст.	$r=0,461$; $p=0,005$	$r=0,328$; $p<0,001$
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	$r=0,541$; $p=0,001$	$r=0,268$; $p=0,002$
Наявність ЦД	$r=-0,347$; $p=0,035$	НД
Стадія АГ	$r=0,407$; $p=0,012$	НД
АуТ, мм рт. ст.	$r=0,325$; $p<0,001$	$r=0,516$; $p<0,001$
ШППХел, м/с	$r=0,458$; $p=0,005$	$r=0,310$; $p<0,001$
ШППХм, м/с	$r=0,425$; $p=0,010$	$r=0,314$; $p<0,001$
ЦДАТ, мм рт. ст.	$r=0,784$; $p<0,001$	$r=0,718$; $p<0,001$
ЦПАТ, мм рт. ст.	$r=0,635$; $p<0,001$	$r=0,570$; $p<0,001$
Aix75, %	НД	$r=0,438$; $p<0,001$
Aix, %	НД	$r=0,381$; $p<0,001$

Із Таблиці 3.11 видно, що у хворих обох груп рівень ЦСАТ корелював з рівнями АТ на плечовій артерії, що є цілком закономірним. Було виявлено, що підвищення ЦСАТ асоціювалось зі структурною перебудовою міокарда з розвитком ГЛШ у хворих обох груп, а у групі СОАС – також із розміром ЛП. У пацієнтів групи СОАС рівень ЦСАТ також корелював із віком хворих, на відміну від хворих групи контролю. У групі контролю рівень ЦСАТ корелював з наявністю ЦД та стадією АГ, в той час, як у групі СОАС рівень ЦСАТ не залежав від цих факторів. В обох групах хворих рівень ЦСАТ корелював зі ШППХел та ШППХм, ЦДАТ і ЦПАТ, а у групі СОАС – також з Aix та Aix75.

У подальшому було проведено регресійний аналіз для визначення показників, які незалежно корелювали з рівнем ЦСАТ у обстежених хворих. Результати наведено в Таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Показники, які незалежно корелювали з рівнем ЦСАТ у хворих груп порівняння.

Показники, одиниці	Група контролю (n=37)	Група АГ та СОАС (n=148)
САТ, мм рт. ст.	НД	$\beta=0,175$; $p<0,001$
ДАТ, мм рт. ст.	НД	$\beta=0,493$; $p<0,001$
ЛП, см	НД	$\beta=0,014$; $p=0,016$
ММЛШ, г	НД	$\beta=-0,036$; $p=0,029$
ЦДАТ, мм рт. ст.	$\beta=0,645$; $p<0,001$	$\beta=0,124$; $p=0,020$
ЦПАТ, мм рт. ст.	$\beta=0,592$; $p<0,001$	$\beta=0,523$; $p<0,001$
АуТ, мм рт. ст.	НД	$\beta=0,087$; $p=0,022$

Отже, у хворих з АГ та СОАС було виявлено достовірну та незалежну кореляцію ЦСАТ із показниками офісного АТ, розміром ЛП та показниками контурного аналізу пульсової хвилі (ЦДАТ, ЦПАТ та АуТ).

Таким чином, у хворих з АГ та СОАС було виявлено достовірно вищі показники ШППХел та ЦСАТ, на підставі чого було зроблено висновки про роль СОАС в підвищенні артеріальної жорсткості у хворих з АГ. На підставі виявлення незалежного зв'язку ЦСАТ із ММЛШ та розміром ЛП у хворих з АГ та СОАС можна зробити висновок про значення саме ЦАТ в ураженні серця як органа-мішені у таких пацієнтів.

3.4. Оцінка стану пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну.

Для подальшого аналізу хворих групи АГ та СОАС було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня тяжкості СОАС:

- СОАС легкого ступеня (ІАГ від 5 до < 15 подій/годину) – 41 пацієнт;
- СОАС середнього ступеня (ІАГ ≥ 15 та < 30 подій/годину) – 43 пацієнти;
- СОАС важкого ступеня (ІАГ ≥ 30 подій/годину) – 64 пацієнти.

У підгрупі СОАС легкого ступеня: жінок 11 (26,8 %), чоловіків 30 (73,2 %), наявність ЦД – у 8-х пацієнтів (19,5 %), наявність ІХС – у 15 хворих (36,6 %) ($p=0,034$ при порівнянні з групою контролю). У підгрупі СОАС середнього ступеня: жінок 12 (27,9 %), чоловіків 31 (72,1 %). ЦД був діагностований у 4 (9,3 %) хворих, ІХС – у 8 (18,6 %) хворих. У підгрупі хворих із СОАС важкого ступеня: жінок – 6 (9,4 %), чоловіків – 58 (90,6 %); ЦД був наявний у 13 (20,3 %) ($p=0,041$ в порівнянні із групою контролю) хворих, ІХС – у 14 (21,9 %) хворих. Для ЦД та ІХС різниця між підгрупами СОАС недостовірна.

Показники пацієнтів підгруп порівняння наведено в Таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Характеристика пацієнтів підгруп порівняння та групи контролю ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
Вік, роки	46,76 $\pm$ 2,10	51,27 $\pm$ 1,73	51,98 $\pm$ 1,75*	49,13 $\pm$ 1,06
Стать:				
0-жінки;	7 (18,9 %)	11 (26,8 %)	12 (27,9 %)	6 (9,4 %)
1-чоловіки	30 (81,1 %)	30 (73,2 %)	31 (72,1 %)	58 (90,6 %) #^
Стадія АГ:				
I стадія	11 (29,7 %)	3 (7,3 %)*	2 (4,7 %)*	3 (4,7)*
II стадія	24 (64,9 %)	27 (65,9 %)	37 (86,0 %)*#	55 (85,98 %)*#
III стадія	2 (5,4 %)	11 (26,8 %)*	4 (9,3 %)*#	6 (9,4 %) #
Зріст, м.	1,75 $\pm$ 0,01	1,74 $\pm$ 0,01	1,73 $\pm$ 0,01	1,76 $\pm$ 0,01
Маса тіла, кг	93,43 $\pm$ 2,54	97,27 $\pm$ 2,96	98,12 $\pm$ 2,56	119,67 $\pm$ 2,66*#^
ІМТ, кг/м ²	30,57 $\pm$ 0,79	32,21 $\pm$ 0,83	32,90 $\pm$ 0,75	38,72 $\pm$ 0,92*#^
Глюкоза, ммоль/л	5,44 $\pm$ 0,14	5,87 $\pm$ 0,26	5,74 $\pm$ 0,25	6,15 $\pm$ 0,16*
ХС, ммоль/л	5,66 $\pm$ 0,28	5,13 $\pm$ 0,24	5,34 $\pm$ 0,23	5,19 $\pm$ 1,17

Продовження Таблиці 3.13

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
ТГ, ммоль/л	2,29±0,68	1,56±0,13	1,69±0,16	2,03±0,16
Сечова кислота, мкмоль/л	329,79±17,70	361,68±16,93	333,39±15,30	393,52±11,56*^
САТ, мм рт. ст.	138,35±3,66	141,73±2,78	145,51±3,40	148,23±2,54*
ДАТ, мм рт. ст.	89,05±2,11	90,27±2,04	93,30±2,47	95,89±1,70*#
24гСАТ, мм. рт. ст.	131,55±2,24	132,79±2,05	138,64±2,86	148,58±2,77*#^
24гДАТ, мм. рт. ст.	79,46±1,61	80,23±1,71	82,82±2,03	89,24±1,77*#^
24гСАТ день, мм рт. ст.	136,15±2,22	135,16±2,11	142,71±2,82*#	152,86±2,60*#^
24гДАТ день, мм рт. ст.	83,42±1,50	83,17±1,75	87,48±2,07	93,14±1,66*#^
24гСАТ ніч, мм рт. ст.	121,02±2,31	125,66±2,27	132,04±3,37*	138,62±2,91*#
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	70,96±1,82	72,71±1,77	76,17±2,35	81,19±1,98*#
Ао, см	3,41±0,06	3,39±0,11	3,53±0,06	3,52±0,05
ЛП, см	3,91±0,09	4,05±0,09	4,03±0,06	4,12±0,07
КСР, см	3,31±0,06	3,35*±0,06	3,36±0,06	3,60±0,07*#^

Продовження Таблиці 3.13

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
КДР, см	5,05±0,07	5,18±0,06	5,12±0,06	5,28±0,06*
КСО, мл	45,87±2,20	49,96±2,18	48,09±2,37	55,61±2,64*^
КДО, мл	124,10±4,13	133,10±3,89	128,01±4,31	134,72±4,02
МШП, см	1,17±0,03	1,22±0,03	1,26±0,03	1,37±0,03**#
ЗСЛШ, см	1,08±0,02	1,12±0,03	1,17±0,03*	1,22±0,02*#
ФВ, %	63,01±1,05	61,57±0,94	63,51±0,94	59,54±0,73*^
ІММЛШ, г/м²	104,64±4,56	113,08±4,42	115,38±4,25	117,89±3,84*
ЧСС, уд/хв	69,05±1,91	67,02±1,41	65,15±1,49	73,61±1,60*#^

Примітки: * - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із групою контролю;

- достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із СОАС легкого ступеня;

^ - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із СОАС середнього ступеня тяжкості.

Як видно із Таблиці 3.13, хворі підгруп порівняння були співставними за зростом, достовірно не відрізнялись за рівнями загального ХС крові. Було виявлено, що по мірі збільшення тяжкості СОАС зменшувався відсоток хворих з АГ І стадії у порівнянні з групою контролю ($p < 0,02$ для СОАС легкого ступеня, $p < 0,001$ для СОАС середнього ступеня та $p < 0,005$ для СОАС важкого ступеня). Виявлено, що у підгрупах СОАС середнього та важкого ступенів достовірно більшими були відсотки хворих з АГ ІІ стадії в порівнянні із групою контролю ($p < 0,001$ для СОАС середнього ступеня та $p < 0,05$ для СОАС важкого ступеня) та в порівнянні з СОАС легкого ступеня ($p < 0,05$ для СОАС середнього та важкого ступенів). Виявлено, що в підгрупі СОАС легкого ступеня достовірно більшим був відсоток хворих з АГ ІІІ стадії ($p < 0,01$ для групи контролю, $p < 0,05$ для СОАС середнього та важкого ступенів). Але, в той же час, хворі з СОАС середнього ступеня тяжкості були старшими в порівнянні з групою контролю ($p = 0,031$), а хворі з СОАС важкого ступеня мали достовірно більшу масу тіла та ІМТ у порівнянні з групою контролю та СОАС легкого і середнього ступенів ($p < 0,001$ для всіх), а також мали достовірно вищі рівні глюкози ($p = 0,014$) в порівнянні з групою контролю та сечової кислоти крові ($p = 0,003$ для групи контролю та $p = 0,004$ для СОАС середнього ступеня тяжкості).

Також хворі з СОАС важкого ступеня мали достовірно вищі в порівнянні із групою контролю рівні офісних САТ ($p = 0,022$) та ДАТ ($p = 0,019$), а ДАТ був достовірно вищим також у порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня ($p = 0,046$). Показники середньодобових САТ і ДАТ, середньоденних та середньонічних САТ і ДАТ у хворих із СОАС важкого ступеня також були достовірно вищими в порівнянні як із групою контролю, так і в порівнянні з хворими з СОАС легкого та середнього ступенів: для 24гСАТ $p = 0,005$ для підгрупи СОАС середнього ступеня та $p < 0,001$ для групи контролю та підгрупи СОАС легкого ступеня; для 24гДАТ $p = 0,010$ в порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня та $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю та підгрупою СОАС легкого ступеня; для 24гСАТ день $p = 0,004$ у порівнянні з підгрупою

СОАС середнього ступеня та $p < 0,001$ у порівнянні з групою контролю та підгрупою СОАС легкого ступеня, $p = 0,043$ при порівнянні підгрупи СОАС середнього ступеня з підгрупою СОАС легкого ступеня; для 24гДАТ день $p = 0,019$ в порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня та $p < 0,001$ для групи контролю та підгрупи СОАС легкого ступеня; для 24гСАТ ніч $p = 0,001$ в порівнянні із підгрупою СОАС легкого ступеня та $p < 0,001$ в порівнянні із групою контролю; для 24гДАТ ніч $p = 0,003$ в порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня та $p < 0,001$ в порівнянні із групою контролю.

При оцінці показників ЕхоКГ встановлено, що у пацієнтів усіх підгруп порівняння розміри Ао та ЛП достовірно не відрізнялись, але хворі з СОАС важкого ступеня мали достовірно більші КСР ($p = 0,002$ у порівнянні із групою контролю, $p = 0,005$ у порівнянні з СОАС легкого ступеня та $p = 0,008$ у порівнянні з СОАС середнього ступеня), КДР ($p = 0,012$ в порівнянні із групою контролю) та КСО ($p = 0,005$ в порівнянні із групою контролю та $p = 0,028$ в порівнянні із підгрупою СОАС середнього ступеня тяжкості).

Варто відзначити, що по мірі збільшення ступеня тяжкості СОАС збільшувалась товщина МШП та ЗСЛШ, досягаючи рівня статистичної достовірності для ЗСЛШ при СОАС середнього ступеня ($p = 0,026$ для підгрупи СОАС середнього ступеня в порівнянні із групою контролю, для підгрупи СОАС важкого ступеня $p < 0,001$ в порівнянні із групою контролю та $p = 0,006$ у порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня) та для МШП при СОАС важкого ступеня ($p < 0,001$ у порівнянні із групою контролю та $p = 0,006$ у порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня). ІММЛШ у підгрупі СОАС важкого ступеня був достовірно вищим, аніж у хворих групи контролю ($p = 0,027$). Також було виявлено, що хворі із СОАС важкого ступеня мали достовірно нижчу ФВ ЛШ в межах нормальних величин ($p = 0,046$ у порівнянні із групою контролю, $p = 0,094$ у порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня та $p = 0,001$ у порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня) та достовірно більшу ЧСС ($p = 0,046$ у порівнянні із групою контролю, $p = 0,003$ у порівнянні з

підгрупою СОАС легкого ступеня та $p < 0,001$ у порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня).

Цікавим є той факт, що хворі із СОАС легкого ступеня за клінічними характеристиками практично не відрізнялись від пацієнтів групи контролю, окрім достовірно меншого відсотку хворих із АГ І стадії, а вже хворі із СОАС середнього ступеня тяжкості мали достовірно вищі рівні середньоденного та середньонічного САТ.

У подальшому було проведено аналіз показників сомнологічного дослідження та рівня денної сонливості у хворих із АГ в залежності від ступеня тяжкості СОАС. Показники сомнологічного дослідження пацієнтів підгруп порівняння наведено в Таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Показники сомнологічного дослідження пацієнтів підгруп порівняння ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
ІАГ, подій/годину	3,02±0,25	8,99±0,43	21,47±0,73*#	67,88±2,82*#^
Мінімальна SpO ₂ , %	84,76±0,71	82,30±0,87	79,28±1,18*	65,25±1,72*#^
Середня SpO ₂ , %	94,66±0,21	93,74±0,25	93,66±0,27	88,96±0,59*#^
Індекс десатурацій, подій/годину	2,73±0,41	5,60±0,65	16,77±2,21*#	63,83±3,03*#^
Максимальна пауза, с	19,41±1,48	25,04±1,89	42,30±3,71*#	63,14±3,55*#^
Хропіння, %	12,95±3,79	17,59±3,15	36,77±4,25*#	37,58±3,33*#
Оцінка за ESS, бали	6,81±0,64	5,85±0,48	9,31±0,65*#	12,70±0,75*#^
Питання № 1 ESS, бали	1,00±0,20	0,72±0,12	1,36±0,17#	1,73±0,16*#
Питання № 2 ESS, бали	1,72±0,16	1,60±0,16	2,02±0,15#	2,34±0,10*#
Питання № 3 ESS, бали	0,47±0,10	0,15±0,08	0,80±0,15#	1,43±0,16*#^
Питання № 4 ESS, бали	0,97±0,16	0,58±0,15	1,17±0,17#	1,95±0,15*#^

Продовження Таблиці 3.14

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
Питання № 5 ESS, бали	1,88±0,19	1,88±0,16	2,05±0,16	2,44±0,11*#^
Питання № 6 ESS, бали	0,12±0,06	0,08±0,06	0,22±0,07	0,63±0,13*#^
Питання № 7 ESS, бали	0,97±0,19	0,88±0,15	1,49±0,18*#	1,64±0,14*#
Питання № 8 ESS, бали	0,12±0,06	0,08±0,04	0,25±0,09	0,95±0,15*#^

Примітки:

* - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із групою контролю;

- достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня;

^ - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня тяжкості.

При аналізі показників сомнологічного дослідження та опитування за ESS пацієнтів підгруп порівняння, наведених у Таблиці 3.14, можна зробити висновки, що хворі групи контролю та хворі із СОАС легкого ступеня за цими показниками не мали достовірних відмінностей.

На противагу підгрупі СОАС легкого ступеня, починаючи із середнього ступеня тяжкості СОАС з'являється достовірна різниця в показниках ІАГ, мінімальної сатурації, індексу десатурацій, максимальної тривалості пауз, часу хропіння та позитивних відповідей на питання № 1-4 та № 7 ESS. Рівень середньої сатурації достовірно знижувався лише при СОАС важкого ступеня (на $5,70 \pm 0,63$ % у порівнянні із групою контролю, $p < 0,001$).

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгруп порівняння наведені у Таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгруп порівняння ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Група контролю (n=37)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=41)	Середнього ступеня тяжкості (n=43)	Важкого ступеня (n=64)
АуТ, мм рт. ст.	7,16±1,07	8,45±1,16	10,18±0,95*	7,35±0,85^
ШППХел, м/с	10,10±0,41	10,78±0,31	11,85±0,43*#	11,00±0,31
ШППХм, м/с	8,73±0,30	9,09±0,25	9,05±0,23	9,38±0,20
ЦСАТ, мм рт. ст.	125,22±3,41	130,85±2,76	134,56±3,32*	134,47±2,64*
ЦДАТ, мм рт. ст.	90,22±2,17	90,83±2,10	94,00±2,61	96,65±1,88*
ЦПАТ, мм рт. ст.	35,00±2,10	39,63±1,81	40,18±1,95	37,16±1,90
Aix, %	18,45±2,13	19,63±2,44	23,75±1,45	18,26±1,60^
Aix75, %	15,19±1,75	16,73±2,36	18,85±1,32	16,85±1,50
ED, %	35,22±0,74	34,53±0,63	33,48±0,77	36,94±0,61#^
SEVR, %	163,39±5,22	163,86±4,74	164,28±5,88	151,98±4,49

Примітки:* - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із групою контролю;# - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою СОАС легкого ступеня;^ - достовірно на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня тяжкості.

При аналізі показників контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгруп порівняння було встановлено, що хворі з СОАС легкого ступеня за швидкісними показниками та ЦАТ достовірно не відрізняються від пацієнтів групи контролю. При цьому хворі з СОАС середнього ступеня тяжкості мали достовірно вищу ШПІХел у порівнянні із групою контролю (на 1,75 м/с, $p=0,001$) та хворими із СОАС легкого ступеня (на 1,08 м/с, $p=0,040$), достовірно вищі рівні ЦСАТ (на 9,34 мм рт.ст, $p=0,040$) та АуТ (на 3,01 мм рт. ст., $p=0,043$) у порівнянні із групою контролю.

Хворі підгрупи СОАС важкого ступеня мали достовірно вищі рівні ЦСАТ (на 9,26 мм рт.ст; $p=0,029$) і ЦДАТ (на 6,44 мм рт.ст.; $p=0,035$) порівняно із групою контролю, достовірно більший ED у порівнянні з підгрупами СОАС легкого (на 2,42 %; $p=0,012$) та середнього (на 3,46 %, $p<0,001$) ступенів, а також достовірно більший Aіх (на 5,50 %, $p=0,035$) у порівнянні з підгрупою СОАС середнього ступеня тяжкості. ШПІХел та ШПІХм у підгрупі СОАС важкого ступеня достовірно не відрізнялись від інших підгруп порівняння, а АуТ був достовірно меншим (на 2,83%, $p=0,038$), ніж у підгрупі СОАС середнього ступеня тяжкості. ШПІХм, SEVR та Aіх75 у підгрупах порівняння достовірно не відрізнялись.

Таким чином, при обстеженні пацієнтів груп порівняння було виявлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно більшу кількість кардіометаболічних факторів ризику, а саме: більшу масу тіла та ІМТ, достовірно вищі рівні глюкози та сечової кислоти, вищі показники офісних АТ, показники ДМАТ та ІММЛШ. У хворих з АГ та СОАС достовірно вищими були ШПІХел та ЦСАТ, в результаті чого було зроблено висновки про роль СОАС у підвищенні артеріальної жорсткості. При аналізі даних пацієнтів підгруп порівняння було встановлено, що у хворих із СОАС важкого ступеня достовірно вищими були маса тіла та ІМТ, рівень глюкози, розміри порожнини серця, ІММЛШ та ЧСС на початку дослідження. Показники сомнологічного дослідження та рівень денної сонливості достовірно погіршувались при СОАС середнього ступеня тяжкості, а хворі із СОАС легкого ступеня достовірно не відрізнялись за клінічними

характеристиками від групи контролю. При цьому ШППХел та ЦСАТ виявились найвищими у хворих з АГ та СОАС середнього ступеня тяжкості.

3.5. Аналіз показників функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну.

Функція нирок досліджувалась у 152 хворих: жінки – 32 (21,1 %), чоловіки – 120 (78,9 %). Середній вік становив $49,76 \pm 0,84$ роки. Середній офісний АТ $143,25 \pm 1,68 / 92,21 \pm 1,13$ мм рт. ст. Хворі були розподілені на 2 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю – хворі з АГ без порушень дихання уві сні – 31 пацієнт (ІАГ < 5 подій/ годину). Жінок – 6 (19,4 %), чоловіків – 25 (80,6 %). Наявність ЦД – 1 хворий (3,2 %), ІХС – 5 хворих (16,1 %).

2 підгрупа – хворі з АГ та діагнованим СОАС – 121 пацієнт. Жінок – 26 (21,5 %), чоловіків – 95 (78,5 %) ($p=0,797$ між групами). Наявність ЦД – 24 (19,8 %) хворі, ІХС – 29 (24,0 %) хворих.

Підгрупи достовірно не відрізнялись за частотою ІХС ($p=0,353$), але у підгрупі СОАС достовірно вищою була поширеність ЦД ($p=0,026$). Клінічні характеристики пацієнтів наведені в Розділі 3. Показники функції нирок наведені у Таблиці 3.16.

Таблиця 3.16
Показники функції нирок хворих підгруп порівняння ($M \pm m$).

Показники, одиниці	Підгрупа контролю (n=31)	Підгрупа АГ та СОАС (n=121)
Креатинін, мкмоль/л	$81,71 \pm 2,44$	$86,77 \pm 1,52$
ШКФ, мл/хв/ $1,73m^2$	$94,32 \pm 3,22$	$86,62 \pm 1,71^*$

Примітка: *- достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

Було виявлено, що при співставних рівнях креатиніну крові хворі з СОАС мали достовірно нижчу ШКФ (на $7,70 \pm 3,76$ мл/хв/ $1,73m^2$; $p=0,042$) у порівнянні

з хворими без порушень дихання під час сну. Після виключення з аналізу хворих із ЦД результати не відрізнялись.

3.6. Аналіз показників функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну різних ступенів тяжкості.

Для подальшого аналізу хворі з АГ та СОАС були розподілені на підгрупи залежно від ступеня тяжкості СОАС:

1. хворі з АГ та СОАС легкого ступеня (ІАГ від 5 до <15 подій/годину) – 36 пацієнтів;
2. хворі з АГ та СОАС середнього ступеня тяжкості (ІАГ ≥ 15 та <30 подій/годину) – 31 пацієнт;
3. хворі з АГ та СОАС важкого ступеня (ІАГ ≥ 30 подій/годину) – 54 пацієнти.

Показники функції нирок пацієнтів підгруп порівняння наведено в Таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Показники функції нирок пацієнтів підгруп порівняння ($M \pm m$).

Показники, одиниці	Підгрупа контролю (n=31)	Підгрупи СОАС		
		Легкого ступеня (n=36)	Середнього ступеня (n=31)	Важкого ступеня (n=54)
Креатинін, мкмоль/л	81,71 $\pm$ 2,44	85,75 $\pm$ 2,75	84,68 $\pm$ 2,61	88,65 $\pm$ 2,46
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	94,32 $\pm$ 3,22	83,72 $\pm$ 2,53*	86,32 $\pm$ 3,50	88,72 $\pm$ 2,81

Примітка: * – достовірність на рівні $p < 0,05$ при порівнянні із підгрупою контролю.

При аналізі показників функції нирок достовірної різниці в рівнях креатиніну крові між підгрупою контролю та підгрупами хворих із СОАС

виявлено не було. В той же час хворі із СОАС легкого ступеня мали достовірно нижчий рівень ШКФ (на $10,60 \pm 4,58$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, $p=0,022$), аніж пацієнти підгрупи контролю, залишаючись і при вищих ступенях тяжкості СОАС нижче показників підгрупи контролю.

3.7. Фактори, які корелювали з показниками функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну.

Для визначення факторів, які корелювали з показниками функції нирок хворих з АГ та СОАС, було проведено кореляційний аналіз. Результати наведено в Таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Фактори, які корелювали з показниками функції нирок у хворих з АГ та СОАС (за Спірменом)

Показники, одиниці	Підгрупа контролю		Підгрупа СОАС	
	Креатинін	ШКФ	Креатинін	ШКФ
Стать (0-жіноча, 1-чоловіча)	$r = 0,402$ $p = 0,025$	НД	$r = 0,292$ $p = 0,001$	$r = 0,273$ $p = 0,002$
Вік, роки	НД	$r = - 0,380$ $p = 0,035$	НД	$r = - 0,444$ $p < 0,001$
Зріст, м	НД	НД	$r = 0,217$ $p = 0,017$	$r = 0,236$ $p = 0,009$
Маса тіла, кг	НД	НД	$r = 0,180$ $p = 0,049$	НД
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	НД	НД	$r = 0,194$ $p = 0,044$	НД
Питання № 3 ESS	НД	НД	НД	$r = 0,240$ $p = 0,010$
Питання № 4 ESS	НД	НД	НД	$r = 0,211$ $p = 0,023$

Продовження Таблиці 3.18

Показники, одиниці	Підгрупа контролю		Підгрупа СОАС	
	Креатинін	ШКФ	Креатинін	ШКФ
Питання № 8 ESS	$r = -0,394$ $p = 0,042$	НД	НД	НД
КСР, см	НД	$r = 0,361$ $p = 0,050$	НД	НД
КДО, мл	НД	$r = 0,356$ $p = 0,049$	НД	НД
ДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,356$ $p = 0,002$	НД	НД	НД
Сечова кислота, мкмоль/л	$r = 0,385$ $p = 0,050$	НД	$r = 0,268$ $p = 0,003$	НД
24гСАТ, мм рт. ст.	НД	НД	НД	$r = 0,202$ $p = 0,030$
24гСАТ день, мм рт. ст.	НД	НД	НД	$r = 0,228$ $p = 0,015$
24гДАТ день, мм рт. ст.	НД	НД	НД	$r = 0,194$ $p = 0,039$
АуТ, мм рт. ст.	НД	$r = -0,448$ $p = 0,011$	НД	$r = -0,281$ $p = 0,003$
ШППХел, м/с	НД	$r = -0,446$ $p = 0,013$	НД	НД
ЦПАТ, мм рт. ст.	НД	НД	НД	$r = -0,193$ $p = 0,041$
ЧСС, уд/хв	НД	НД	НД	$r = 0,237$ $p = 0,010$
Aix75,%	НД	$r = -0,489$ $p = 0,006$	$r = -0,211$ $p = 0,026$	НД

Продовження Таблиці 3.18

Показники, одиниці	Підгрупа контролю		Підгрупа СОАС	
	Креатинін	ШКФ	Креатинін	ШКФ
Aix,%	НД	$r = -0,454$ $p = 0,010$	НД	$r = -0,257$ $p = 0,006$
ED,%	НД	НД	НД	$r = 0,209$ $p = 0,030$
SEVR,%	НД	НД	$r = 0,192$ $p = 0,047$	НД

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що у хворих підгрупи контролю рівень креатиніну прямо корелював зі статтю хворих, офісним ДАТ, рівнем сечової кислоти крові та зворотно корелював з відповідями на питання № 8 шкали ESS, а ШКФ зворотно корелювала з віком хворих ($r = -0,380$; $p = 0,035$), показниками ЕхоКГ, а саме КСР ($r = 0,361$; $p = 0,050$), КДО ($r = 0,356$; $p = 0,049$), а також зворотно корелювала з Aix75 ($r = -0,489$; $p = 0,006$) та Aix ($r = -0,454$; $p = 0,010$), ШППХел ($r = -0,446$; $p = 0,013$) та АуТ ($r = -0,448$; $p = 0,011$). У той же час у хворих з АГ та СОАС було виявлено слабку достовірну позитивну кореляцію рівня креатиніну зі статтю ($r = 0,292$; $p = 0,001$), віком ($r = 0,208$; $p = 0,019$), масою тіла ($r = 0,181$; $p = 0,042$) хворих, а також рівнем сечової кислоти крові ($r = 0,229$; $p = 0,011$) та SEVR ($r = 0,218$; $p = 0,022$). Натомість у хворих з АГ та СОАС ШКФ, окрім віку ($r = -0,444$; $p < 0,001$), статі ($r = 0,273$; $p = 0,002$) та зросту хворих ($r = 0,236$; $p = 0,009$), позитивно корелювала з показниками АТ, а саме 24гСАТ ($r = 0,202$; $p = 0,030$), 24гСАТ день ($r = 0,228$; $p = 0,015$) та 24гДАТ день ($r = 0,194$; $p = 0,039$), із ЧСС ($r = 0,237$; $p = 0,010$), позитивними відповідями на питання № 3 ($r = 0,240$; $p = 0,010$) та № 4 ($r = 0,211$; $p = 0,023$) ESS, а також із показниками центральної гемодинаміки, а саме – позитивна кореляція з ED ($r = 0,209$; $p = 0,030$) та негативна кореляція з ЦПАТ ($r = -0,193$; $p = 0,041$), АуТ

($r = -0,281$; $p = 0,003$) та A_{ix} ($r = -0,257$; $p = 0,006$). Тобто, чим вищим був рівень ЦПАТ, A_{yT} та A_{ix} , тим нижчою була ШКФ у хворих з АГ та СОАС.

Для визначення факторів, з якими незалежно корелювали показники функції нирок у хворих з АГ та СОАС, було проведено регресійний аналіз, результати якого наведені в Таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Фактори, які незалежно корелювали з показниками функції нирок у хворих підгруп порівняння.

Підгрупа контролю		Підгрупа СОАС
Креатинін	ШКФ	ШКФ
- Стать (0-жіноча, 1-чоловіча) ($\beta=0,424$; $p=0,018$) - Питання №8 ESS ($\beta = -0,478$; $p = 0,007$)	- ШППХел ($\beta = -0,502$; $p=0,022$) A_{ix75} ($\beta = -0,502$; $p=0,022$)	- Стать (0-жіноча, 1-чоловіча) ($\beta= 0,316$; $p = 0,023$) - Вік ($\beta=-0,500$; $p < 0,001$) - ЦПАТ ($\beta = 0,597$; $p = 0,046$) A_{ix} ($\beta = 0,713$; $p = 0,042$)

Було встановлено, що функція нирок у хворих обох груп позитивно корелювала зі статтю. У хворих групи контролю рівень креатиніну незалежно корелював з позитивною відповіддю на питання №8 ESS ($\beta = -0,478$; $p = 0,007$), а ШКФ – зі ШППХел, причому зв'язок мав зворотній характер ($\beta = -0,506$; $p = 0,029$). У той же час у хворих з АГ та СОАС незалежного зв'язку рівня креатиніну з жодним із показників виявлено не було, а ШКФ незалежно корелювала з віком ($\beta = -0,500$; $p < 0,001$) та показниками контурного аналізу пульсової хвилі, а саме ЦПАТ ($\beta = 0,597$; $p = 0,046$) та A_{ix} ($\beta = 0,713$; $p = 0,042$), що вказує на ймовірну роль підвищеної артеріальної жорсткості в порушенні функції нирок у таких хворих.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було виявлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно нижчу ШКФ в порівнянні з пацієнтами без порушень дихання під час сну, при цьому ШКФ знижувалась у таких хворих починаючи із СОАС легкого ступеня. Також у хворих з АГ та СОАС було виявлено кореляцію рівня ШКФ з показниками артеріальної жорсткості, яка є підвищеною у хворих із СОАС. У результаті було зроблено висновок про несприятливий вплив СОАС на функцію нирок у хворих з АГ, одним із механізмів чого є підвищення артеріальної жорсткості у таких пацієнтів, причому в залежності від статі та віку.

Результати досліджень, викладені у Розділі 3, були висвітлені у наступних публікаціях:

1. Крушинська Н.А. Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну. / Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – №6. – С.53-58. *(Дисертант самостійно проводила обстеження пацієнтів, здійснювала статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).*

2. Сіренко Ю.М. Можливості діагностики синдрому обструктивного апное сну за допомогою портативних моніторів / Сіренко Ю.М., Крушинська Н.А., Сидоренко П.І., Поліщук С.А., Погорецький Ю.Н. // Артериальная гипертензия. – 2015. – №1(39). – С.31-35. *(Дисертант самостійно проводила обстеження пацієнтів, здійснювала статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).*

3. Крушинська Н.А. Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну. / Крушинська Н.А. // Артериальная гипертензия. – 2015. – №3(41). – С.105-106. *(Дисертантом самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, виконано статистичний аналіз).*

4. Крушинська Н.А. Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну. / Н.А. Крушинська. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Дод. 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, 23-25 вересня 2015р. – С.37-38. *(Дисертантом самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, виконано статистичний аналіз).*

5. Крушинська Н. А. Вплив синдрому обструктивного апное сну на функціональний стан нирок у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20. – №4(80). – С.99-108. *(Дисертант самостійно проводила обстеження пацієнтів, здійснювала статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).*

РОЗДІЛ 4

ПОШИРЕНІСТЬ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1. Клінічна характеристика хворих.

АГ визначається як резистентна до лікування, коли терапевтичні стратегії, які включають відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням діуретиком та двома іншими АГП, що відносяться до різних класів, в адекватних дозах (у схемі не обов'язково має бути антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), не забезпечують зниження САТ та ДАТ менше ніж 140 і 90 мм рт. ст. відповідно [166].

У цей розділ дослідження було включено 145 пацієнтів середнім віком $50,20 \pm 0,86$ років, які приймали АГТ. Жінки – 32 (22,1 %), чоловіки – 113 (77,9 %). У підгрупу медикаментозно-контрольованої АГ ($n=47$) включали пацієнтів, в яких на фоні прийому від 1 до 3 АГП офісний АТ був $<140/90$ мм рт. ст. До підгрупи РАГ включали хворих ($n=98$), в яких на фоні прийому 3-х АГП, включаючи діуретик, офісний АТ не досяг рівня $<140/90$ мм рт. ст., або хворі приймали більше 3-х АГП. Клінічні характеристики хворих підгруп порівняння наведено у Таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика хворих підгруп порівняння ($M \pm m$)

Показники, одиниці	Контрольована АГ ($n=47$)	Резистентна АГ ($n=98$)
Вік, роки	$47,30 \pm 1,51$	$51,59 \pm 1,01^*$
Стать:		
1-чоловіки	38 (80,9 %)	75 (76,5 %)
2 -жінки	9 (19,1 %)	23 (23,5 %)

Продовження Таблиці 4.1

Показники, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
Стадія АГ:		
I стадія	10 (21,3 %)	1 (1,0 %)*
II стадія	30 (63,8 %)	79 (80,6 %)*
III стадія	7 (14,9 %)	18 (18,4 %)
Наявність ЦД:		
ЦД	6 (12,8 %)	15 (15,3 %)
без ЦД	41 (87,2 %)	83 (84,7 %)
Наявність ІХС:		
ІХС	10 (21,3 %)	24 (24,5 %)
без ІХС	37 (78,7 %)	74 (75,5 %)
Наявність СН:		
СН	21 (44,7 %)	56 (57,1 %)
без СН	26 (55,3 %)	42 (42,9 %)
Зріст, м	1,75±0,01	1,74±0,01
Маса тіла, кг	101,50±2,67	107,30±2,28
ІМТ, кг/м ²	33,03±0,96	35,59±0,71*
САТ, мм рт. ст.	125,81±1,27	151,98±2,14**
ДАТ, мм рт. ст.	80,02±0,98	97,56±1,49**
24гСАТ, мм рт.ст	129,21±2,16	144,66±2,03**
24гДАТ, мм рт. ст.	77,04±1,26	86,81±1,43**
24гСАТ день, мм рт. ст.	132,60±2,04	148,52±1,97**
24гДАТ день, мм рт. ст.	81,56±1,14	90,59±1,40**
24гСАТ ніч, мм рт. ст.	118,81±2,21	136,17±2,10**
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	68,39±1,34	79,25±1,55**
Ао, см	3,45±0,07	3,50±0,05
ЛП, см	3,95±0,08	4,11±0,05

Продовження Таблиці 4.1

Показники, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
КСР, см	3,40±0,06	3,47±0,04
КДР, см	5,15±0,07	5,21±0,04
КСО, мл	48,90±2,25	52,53±1,66
КДО, мл	128,74±3,98	133,53±2,93
МШП, см	1,17±0,03	1,32±0,02**
ЗСЛШ, см	1,06±0,02	1,22±0,02**
ФВ, %	62,48±0,93	60,87±0,60
ІММЛШ, г/м ²	102,63±3,80	120,97±2,98**
Креатинін, мкмоль/л	86,26±2,32	84,37±1,89
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	90,09±2,97	87,76±2,30
Глюкоза, ммоль/л	5,83±0,15	5,93±0,16
Холестерин, ммоль/л	5,36±0,25	5,27±0,15
ТГ, ммоль/л	2,15±0,50	1,96±0,10
Сечова кислота, мкмоль/л	340,57±15,87	376,63±10,75
Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП	1,96±0,13	3,72±0,09**

Примітки: * - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p<0,05$;

** - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p<0,001$.

При аналізі отриманих даних було виявлено, що хворі з РАГ були достовірно старшими ($p=0,018$), мали достовірно більший ІМТ ($p=0,038$), достовірно вищі рівні офісних, середньодобових, середньоденних та середньонічних САТ і ДАТ ($p<0,001$ для всіх), достовірно більшу товщину ЗСЛШ та МШП і, відповідно, достовірно більший ІММЛШ ($p<0,001$ для всіх). При цьому середня кількість застосовуваних груп АГП у одного хворого з РАГ

була достовірно більшою, аніж у хворих із медикаментозно-контрольованою АГ ($p<0,001$). Звертає на себе увагу, що у хворих підгрупи медикаментозно-контрольованої АГ 24гСАТ виявився вищим, аніж офісний САТ. На нашу думку, це можна пояснити наявністю у частини хворих маскованої АГ із підвищеннями САТ, зареєстрованими при ДМАТ, при цільових рівнях офісного АТ. 24гСАТ, вищий ніж 130 мм рт. ст., зареєстрований у 20 (42,6 %) хворих підгрупи медикаментозно-контрольованої АГ. У структурі захворюваності на АГ у підгрупі РАГ достовірно меншим був відсоток хворих з АГ І стадії ($p<0,005$) та достовірно більший відсоток хворих з АГ ІІ стадії ($p<0,05$). Відсоток хворих з АГ ІІІ стадії в обох підгрупах не відрізнявся. За поширеністю ЦД, СН та ІХС підгрупи не відрізнялись.

Характеристику застосовуваної АГТ представлено в Таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристика АГТ, яку приймали пацієнти підгруп порівняння.

Група препаратів	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
ІАПФ	20 (42,6 %)	55 (56,1 %)
АК	14 (29,8 %)	65 (66,3 %)**
БАБ	19 (40,4 %)	79 (80,6 %)**
Діуретики	21 (44,7 %)	98 (100 %)**
БРА	18 (38,3 %)	42 (42,9 %)
Препарати центральної дії	0	11 (11,2 %)**
ААБ	0	4 (4,1 %)*
АА	0	12 (12,2 %)**

Продовження Таблиці 4.2

Група препаратів	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
Кількість груп АГП у 1 хворого:		
1 група	18 (38,3 %)	
2 групи	13 (27,7 %)	
3 групи	16 (34,0 %)	47 (48 %)
4 групи		37 (37,8 %)
5 груп		8 (8,2 %)
6 груп		6 (6,1 %)

Примітки: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$;

** - достовірність різниці на рівні $p < 0,001$.

Таким чином, хворі з РАГ достовірно частіше приймали АК, БАБ та діуретики, а також АГП другої лінії, у призначенні яких не було потреби при лікуванні хворих із медикаментозно-контрольованою АГ.

4.2. Аналіз поширеності синдрому обструктивного апное сну у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією.

Результати сомнологічного дослідження пацієнтів підгруп порівняння наведені у Таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Результати сомнологічного дослідження пацієнтів підгруп порівняння ($M \pm m$)

Показники, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
Оцінка ESS, бали	8,51±0,81	9,91±0,58
Питання № 1 ESS, бали	1,22±0,17	1,40±0,12
Питання № 2 ESS, бали	1,87±0,15	2,02±0,10

Продовження Таблиці 4.3

Показники, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
Питання № 3 ESS, бали	0,91±0,18	0,78±0,11
Питання № 4 ESS, бали	1,07±0,17	1,34±0,12
Питання № 5 ESS, бали	2,05±0,16	2,20±0,10
Питання № 6 ESS, бали	0,26±0,10	0,38±0,08
Питання № 7 ESS, бали	1,07±0,16	1,49±0,12*
Питання № 8 ESS, бали	0,23±0,09	0,58±0,10*
ІАГ, подій/годину	23,76±4,44	34,59±2,99*
Мінімальна SpO ₂ , %	78,02±2,24	74,01±1,19
Середня SpO ₂ , %	92,38±0,71	91,74±0,38
Індекс десатурацій, подій/годину	22,82±4,69	30,62±3,13
Максимальна пауза, с	36,17±4,28	45,81±3,06
Хропіння, %	25,20±4,10	29,88±2,63

Примітки: * - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p < 0,05$;

** - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p < 0,001$.

При аналізі показників сомнологічного дослідження було виявлено, що хворі підгрупи РАГ мали достовірно вищий ІАГ (на 10,83 подій/годину, $p=0,043$) та достовірно вищий рівень денної сонливості, визначений за відповідями на питання № 7 ($p=0,043$) та питання № 8 ($p=0,035$) ESS. При цьому, рівні мінімальної та середньої сатурації крові під час сну, індекс десатурацій, а також відсоток часу хропіння і максимальна тривалість пауз під час сну у хворих обох підгруп достовірно не відрізнялись.

У подальшому було проаналізовано структуру результатів сомнологічних досліджень хворих, результати наведено на Рис. 4.1.

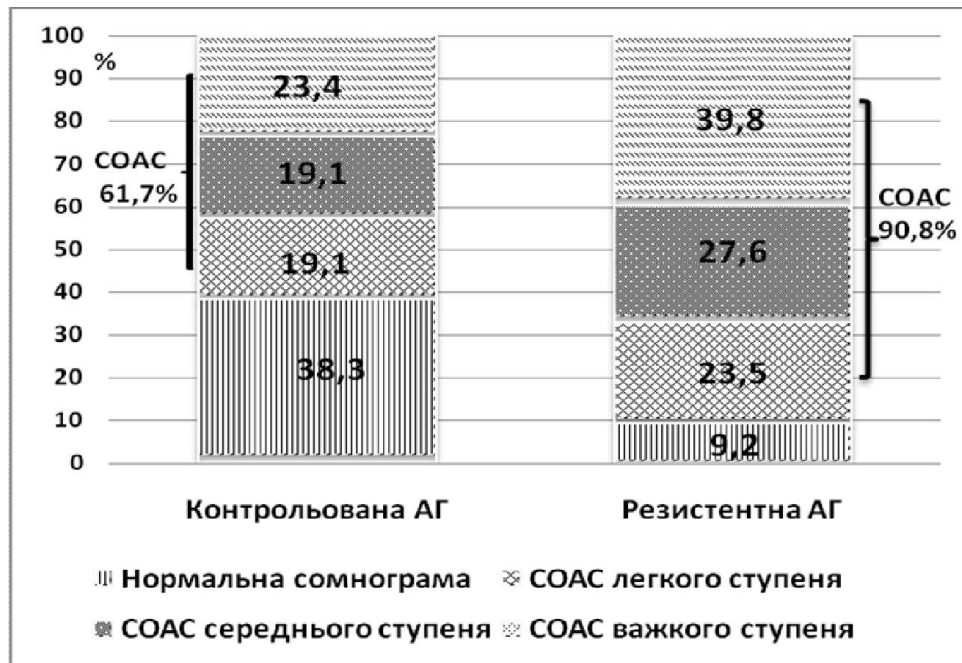


Рис. 4.1. Розподіл хворих підгруп порівняння за наявністю та тяжкістю СОАС.

Таким чином, у структурі сомнологічних досліджень пацієнтів із РАГ переважали значення ІАГ, що відповідають СОАС (загалом 90,8 %), у той час, як у підгрупі медикаментозно-контрольованої АГ відсоток СОАС становив 61,7 % ($\chi^2=16,200$; $p<0,001$). Також у групі РАГ достовірно меншим був відсоток нормальних сомнограм ($p<0,001$) та достовірно більшим – відсоток сомнограм, що відповідають СОАС важкого ступеня ($\chi^2=4,738$; $p=0,03$).

У подальшому був проведений розподіл пацієнтів із медикаментозно-контрольованою АГ та РАГ на підгрупи в залежності від наявності та ступеня тяжкості СОАС. Результати аналізу наведено в Таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Показники сомнограм підгруп хворих в залежності від наявності та ступеня тяжкості СОАС ($M \pm m$)

Показники, одиниці	АГ	Нормальна сомнограма (n=27)	Підгрупи СОАС		
			Легкого ступеня (n=32)	Середнього ступеня (n=36)	Важкого ступеня (n=50)
Оцінка ESS, бали	Контрольована АГ	6,71±0,95	4,11±0,42	9,78±1,22	14,40±1,92
	РАГ	7,56±1,40	6,74±0,74*	9,38±0,88	12,74±6,46
ІАГ, подій/годину	Контрольована АГ	2,34±0,31	8,07±1,07	20,22±1,62	74,55±5,52
	РАГ	3,66±0,40*	9,62±0,53	21,80±0,88	65,31±3,68
Мінімальна SpO ₂ , %	Контрольована АГ	86,06±0,86	84,44±0,99	83,67±1,85	55,00±4,93
	РАГ	82,22±1,48*	80,68±1,25	77,70±1,66	65,80±2,00*
Середня SpO ₂ , %	Контрольована АГ	94,73±0,25	93,78±0,60	94,13±0,69	85,96±1,96
	РАГ	94,22±0,64	93,58±0,34	93,45±0,35	88,95±0,67
Індекс десатурацій, подій/годину	Контрольована АГ	2,19±0,47	4,11±0,62	22,56±9,57	72,09±5,54
	РАГ	3,06±0,98	6,73±0,10	15,41±1,58	61,78±4,18

Продовження Таблиці 4.4

Показники, одиниці	АГ	Нормальна сомнограма (n=27)	Підгрупи СОАС		
			Легкого ступеня (n=32)	Середнього ступеня (n=36)	Важкого ступеня (n=50)
Максимальна пауза, с	Контрольована АГ	18,23±2,98	22,93±4,75	40,57±8,52	70,44±5,79
	РАГ	18,86±1,49	26,26±2,60	45,12±4,89	63,30±4,99
Хропіння, %	Контрольована АГ	15,45±5,72	7,75±2,94	51,03±5,55	39,11±8,71
	РАГ	9,14±5,74	23,71±4,35*	33,58±5,46	34,88±4,07

Примітка:* - достовірність різниці на рівні $p<0,05$.

Таким чином, серед хворих з АГ без порушень дихання під час сну пацієнти з РАГ мали достовірно вищий ІАГ, аніж хворі з медикаментозно-контрольованою АГ ($p=0,018$), у них достовірно нижчою була мінімальна SpO_2 ($p=0,025$), інші показники сомнограми достовірно не відрізнялись. У підгрупі СОАС легкого ступеня хворі з РАГ мали достовірно вищий рівень денної сонливості ($p=0,040$) та відсоток часу хропіння ($p=0,032$). У хворих із СОАС важкого ступеня мінімальна SpO_2 була достовірно вищою в групі РАГ ($p=0,021$) у порівнянні з хворими з медикаментозно-контрольованою АГ.

4.3. Стан пружно-еластичних властивостей артерій та фактори, з якими корелювали показники артеріальної жорсткості у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією

У подальшому нами було проведено дослідження пружно-еластичних властивостей артерій, результати якого наведені у Таблицях 4.5 та 4.6.

Таблиця 4.5

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі хворих підгруп порівняння ($M \pm m$)

Показник, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
ШППХел, м/с	10,06±0,32	11,76±0,23**
ШППХм, м/с	8,58±0,21	9,26±0,16*
ЧСС, уд/хв	67,92±1,82	69,84±1,08
ЦПАТ, мм рт. ст.	32,57±1,08	40,92±1,41**
АуТ, мм рт. ст.	6,02±0,80	9,42±0,71*
ЦСАТ, мм рт. ст.	113,51±1,13	139,50±2,01**
ЦДАТ, мм рт. ст.	80,94±0,99	98,21±1,51**
Aix75, %	13,55±1,77	18,94±1,11*
Aix, %	16,94±2,07	21,44±1,21*
ED, %	34,93±0,51	35,62±0,66

Продовження Таблиці 4.5

Показник, одиниці	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
SEVR, %	159,15±4,50	160,41±3,80

Примітки: * - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p < 0,05$;

** - достовірність різниці між підгрупами на рівні $p < 0,001$.

Як видно із Таблиці 4.5, хворі з РАГ мали достовірно вищі показники артеріальної жорсткості та ЦАТ, а саме: значення ШППХел (на 1,70 м/с; $p < 0,001$) та ШППХм (на 0,68 м/с; $p = 0,012$), A_{ix} ($p = 0,047$) та A_{ix75} ($p = 0,008$), а також ЦСАТ (на 25,99 мм рт. ст., $p < 0,001$), ЦДАТ (на 17,27 мм рт. ст., $p < 0,001$), ЦПАТ (на 8,34 мм рт. ст., $p < 0,001$) та АуТ (на 3,40 мм рт. ст., $p = 0,004$).

Таблиця 4.6

Результати контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі хворих підгруп порівняння($M \pm m$).

Показники, одиниці	Контрольована АГ (n=47)		Резистентна АГ (n=98)	
	Без СОАС (n=18)	Із СОАС (n=29)	Без СОАС (n=9)	Із СОАС (n=89)
ШППХел, м/с	9,25±0,58	10,57±0,35*	10,42±0,36	11,91±0,24#
ШППХм, м/с	7,99±0,32	8,95±0,25*	8,88±0,62	9,30±0,16
ЧСС, уд/хв	69,72±3,52	66,79±2,02	70,00±2,84	69,82±1,16
ЦПАТ, мм рт. ст.	30,72±1,95	33,72±1,25	37,56±4,46	41,26±1,49
АуТ, мм рт. ст.	5,22±1,10	6,52±1,10	8,56±2,73	9,51±0,74
ЦСАТ, мм рт. ст.	111,89±1,75	114,52±1,47	138,67±7,64	139,76±2,09
ЦДАТ, мм рт. ст.	81,17±1,17	80,79±1,45	101,11±5,17	97,91±1,59
Aix75, %	12,94±2,62	13,93±2,40	18,89±3,54	18,94±1,18
Aix, %	15,39±3,22	17,90±2,72	21,00±4,59	22,08±1,27
ED, %	36,06±1,31	35,34±0,72	34,11±0,96	35,02±0,56
SEVR, %	159,06±9,03	159,21±4,82	172,78±7,66	159,04±4,12

Примітки: * - достовірність різниці між підгрупами медикаментозно-контрольованої АГ на рівні $p < 0,05$;# - достовірність різниці між підгрупами резистентної АГ на рівні $p < 0,05$.

При аналізі пружно-еластичних властивостей артерій встановлено, що у хворих із РАГ та СОАС достовірно вищою була ШППХел ($p=0,023$) у порівнянні з хворими з РАГ без СОАС. У підгрупі хворих із медикаментозно-контрольованою АГ та СОАС було виявлено достовірно вищі значення ШППХел ($p=0,044$) та ШППХм ($p=0,023$) у порівнянні з хворими без СОАС.

Таким чином, хворі з АГ та СОАС мали достовірно гірші показники жорсткості артерій як еластичного (у підгрупі РАГ), так і м'язового типів (у підгрупі медикаментозно-контрольованої АГ). Слід зазначити, що у хворих із медикаментозно-контрольованою АГ без порушень дихання під час сну величина ШППХел відповідала нормальним значенням, у той час як поєднання із СОАС сприяло збільшенню цього показника, що вказує на підвищення серцево-судинного ризику таких пацієнтів.

Для визначення факторів, які корелювали зі ШППХел у пацієнтів обох підгруп провели кореляційний аналіз. Результати наведені в Таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Фактори, що корелювали зі ШППХел у хворих підгруп порівняння (за Спірменом).

Показник	Коефіцієнт кореляції, достовірність	
	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
Вік, роки	$r= 0,649$; $p<0,001$	$r= 0,308$; $p=0,003$
Маса тіла, кг	НД	$r= -0,264$; $p=0,012$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	НД	$r= -0,214$; $p=0,044$
ІАГ, подій/годину	$r= 0,336$; $p=0,007$	НД
Середня SpO_2 , %	$r= -0,426$; $p=0,004$	НД
Стадія АГ	$r= 0,326$; $p=0,031$	НД
ШКФ, $\text{мл}/\text{хв}/1,73\text{м}^2$	$r= -0,384$; $p=0,011$	НД
Ао, см	$r= 0,302$; $p=0,049$	НД

Продовження Таблиці 4.7

Показник	Коефіцієнт кореляції, достовірність	
	Контрольована АГ (n=47)	Резистентна АГ (n=98)
САТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,318; p = 0,002$
ЦСАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,342; p = 0,001$
ЦПАТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,388; p < 0,001$
АуТ, мм рт. ст.	НД	$r = 0,266; p = 0,013$

Таким чином, ШППХел корелювала з віком у хворих як з резистентною, так і з медикаментозно-контрольованою АГ, що є цілком закономірним. При цьому у хворих з медикаментозно-контрольованою АГ підвищення ШППХел асоціювалось зі збільшенням розміру Ао ($r = 0,302; p = 0,049$) та стадію АГ ($r = 0,326; p = 0,031$), а величина її визначалась тяжкістю СОАС, що підтверджувалось кореляційним зв'язком з ІАГ ($r = 0,336; p = 0,007$) та рівнем середньої SpO_2 ($r = -0,426; p = 0,004$). Також у хворих з медикаментозно-контрольованою АГ підвищення ШППХел асоціювалось з порушенням функції нирок, що підтверджувалось негативним кореляційним зв'язком зі ШКФ ($r = -0,384; p = 0,011$). В той час як у хворих з РАГ підвищення ШППХел асоціювалось з вищими рівнями офісного САТ ($r = 0,318; p = 0,002$) та ЦАТ, а саме ЦСАТ ($r = 0,342; p = 0,001$), ЦПАТ ($r = 0,388; p < 0,001$) і АуТ ($r = 0,266; p = 0,013$).

При проведенні регресійного аналізу було встановлено, що незалежно із ШППХел у хворих з РАГ корелював лише рівень офісного САТ ($\beta = 1,042; p = 0,030$). У той час як у хворих із медикаментозно-контрольованою АГ ШППХел незалежно корелювала з віком ($\beta = 0,460; p = 0,004$) та стадією АГ ($\beta = 0,262; p = 0,044$).

4.4. Фактори, які корелювали з резистентністю артеріальної гіпертензії до антигіпертензивної терапії.

Для визначення факторів, які корелювали з резистентністю АГ до АГТ, нами було проведено кореляційний аналіз, результати якого наведено у Таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Фактори, які корелювали з резистентністю АГ до АГТ (за Спірменом)

Показник	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Вік, роки	$r = 0,190$; $p = 0,022$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$r = 0,210$; $p = 0,011$
24г САТ, мм рт. ст.	$r = 0,380$; $p < 0,001$
24г ДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,374$; $p < 0,001$
24г САТ день, мм рт. ст.	$r = 0,401$; $p < 0,001$
24г ДАТ день, мм рт. ст.	$r = 0,392$; $p < 0,001$
24г САТ ніч, мм рт. ст.	$r = 0,423$; $p < 0,001$
24г ДАТ ніч, мм рт. ст.	$r = 0,363$; $p < 0,001$
ІАГ, подій/годину	$r = 0,284$; $p = 0,001$
Мінімальна SpO_2 , %	$r = -0,258$; $p < 0,001$
Середня SpO_2 , %	$r = -0,190$; $p = 0,022$
Індекс десатурацій, подій/годину	$r = 0,241$; $p = 0,004$
Відповідь на питання № 7 ESS	$r = 0,172$; $p = 0,045$
Відповідь на питання № 8 ESS	$r = 0,172$; $p = 0,045$
Наявність СОАС	$r = 0,350$; $p < 0,001$
Ступінь СОАС	$r = 0,280$; $p = 0,001$
Стадія АГ	$r = 0,215$; $p = 0,010$
ЛП, см	$r = 0,236$; $p = 0,006$
МШП, см	$r = 0,329$; $p < 0,001$
ЗСЛШ, см	$r = 0,411$; $p < 0,001$

Продовження Таблиці 4.8

Показник	Коефіцієнт кореляції, достовірність
ІММЛШ, г/м ²	r= 0,307; p<0,001
САТ, мм рт. ст.	r= 0,667; p<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	r= 0,627; p<0,001
ШППХел, м/с	r= 0,348; p<0,001
ШППХм, м/с	r= 0,227; p=0,007
Aix75, %	r= 0,184; p=0,030
ЦСАТ, мм рт. ст.	r= 0,680; p<0,001
ЦДАТ, мм рт. ст.	r= 0,616; p<0,001
ЦПАТ, мм рт. ст.	r= 0,283; p=0,001
АуТ, мм рт. ст.	r= 0,207; p=0,013

Як видно із Таблиці 4.8, резистентність до АГТ у хворих з АГ визначалась віком хворих, ІМТ, наявністю і тяжкістю СОАС, яка виражалась як ІАГ, так і ступенем нічної гіпоксемії. Нам видається цілком закономірним, що резистентність АГ до АГТ позитивно корелювала з рівнями АТ, визначеними при ДМАТ, та офісними САТ і ДАТ. При аналізі отриманих результатів також було з'ясовано, що резистентність до АГТ позитивно корелювала з розміром ЛП, товщиною ЗСЛШ, МШП і, відповідно, ІММЛШ, тобто з ураженням серця як органа-мішені. Резистентність АГ асоціювалась з підвищеною артеріальною жорсткістю, що підтверджувалось кореляційним зв'язком зі швидкісними показниками пульсової хвилі – ШППХел, ШППХм, та показниками центральної гемодинаміки – Aix75, ЦПАТ та АуТ, центральними САТ і ДАТ.

Для визначення факторів, які незалежно корелювали з резистентністю АГ до АГТ, нами було проведено регресійний аналіз, результати якого наведені в Таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Фактори, які незалежно корелювали з резистентністю АГ до АГТ

Показник, одиниці	Коефіцієнт регресії, достовірність
Вік, роки	$\beta = 0,234$; $p = 0,002$
ЗСЛШ, см	$\beta = 0,594$; $p = 0,003$
ШППХел, м/с	$\beta = 0,131$; $p = 0,049$
ДАТ, мм рт. ст.	$\beta = 0,234$; $p = 0,002$

Таким чином, з резистентністю АГ до АГТ незалежно корелювали вік, товщина ЗСЛШ, рівень офісного ДАТ та ШППХел. На підставі отриманих даних, на нашу думку, можна зробити висновок про роль підвищеної артеріальної жорсткості у формуванні резистентності АГ до АГТ та ураженні серця як органа-мішені з розвитком ГЛШ.

4.5. Динаміка пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією на тлі прийому антигіпертензивної терапії.

У процесі дослідження нами було простежено динаміку показників пружно-еластичних властивостей артерій у хворих обох підгруп на тлі прийому стандартизованої медикаментозної АГТ.

Дані, отримані при повторному обстеженні пацієнтів підгрупи медикаментозно-контрольованої АГ, наведені у Таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Результати повторного дослідження пружно-еластичних властивостей артерій у підгрупі медикаментозно-контрольованої АГ ($M \pm m$)

Показники, Одиниці	На початку (n=30)	Повтор (n=30)	Δ
САТ, мм рт. ст.	$126,30 \pm 1,62$	$131,77 \pm 2,71$	$5,47 \pm 2,79$

Продовження Таблиці 4.10

Показники, одиниці	На початку (n=30)	Повтор (n=30)	Δ
ДАТ мм рт. ст.	80,73 $\pm$ 1,21	85,03 $\pm$ 1,81	4,30 $\pm$ 2,07*
АуТ, мм рт. ст.	7,13 $\pm$ 0,90	7,23 $\pm$ 1,15	0,10 $\pm$ 1,02
ЧСС, уд/хв	65,27 $\pm$ 2,10	65,57 $\pm$ 2,01	0,30 $\pm$ 2,28
ШППХел, м/с	10,50 $\pm$ 0,41	10,54 $\pm$ 0,39	0,12 $\pm$ 0,43
ШППХм, м/с	8,63 $\pm$ 0,21	8,28 $\pm$ 0,29	-0,35 $\pm$ 0,34
ЦПАТ, мм рт. ст.	33,57 $\pm$ 1,39	33,00 $\pm$ 1,18	-0,57 $\pm$ 1,58
ЦСАТ, мм рт. ст.	115,13 $\pm$ 1,49	119,13 $\pm$ 2,26	4,00 $\pm$ 2,06
ЦДАТ, мм рт. ст.	81,57 $\pm$ 1,23	86,13 $\pm$ 1,84	4,57 $\pm$ 2,06*
Aix75, %	15,13 $\pm$ 1,84	15,80 $\pm$ 2,84	0,67 $\pm$ 2,51
Aix, %	19,70 $\pm$ 2,05	20,30 $\pm$ 2,95	0,60 $\pm$ 2,48
ED, %	34,97 $\pm$ 0,73	37,77 $\pm$ 2,72	2,80 $\pm$ 2,85
SEVR, %	163,00 $\pm$ 5,31	162,67 $\pm$ 4,56	-0,33 $\pm$ 4,48

Примітка: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

Таким чином, упродовж 10 місяців лікування у підгрупі медикаментозно-контрольованої АГ спостерігалось достовірне підвищення офісного ДАТ ($p=0,047$) і, відповідно, ЦДАТ ($p=0,035$), та тенденція до підвищення офісного САТ, хоча в середньому офісні САТ і ДАТ не перевищували цільових рівнів. Також спостерігалась тенденція до підвищення ЦСАТ, Aix75 та Aix. Достовірної різниці швидкісних показників виявлено не було.

Результати повторного дослідження пружно-еластичних властивостей артерій хворих із РАГ представлені у Таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Динаміка пружно-еластичних властивостей артерій хворих із РАГ ($M \pm m$)

Показники, одиниці	На початку (n=58)	Повтор (n=58)	Δ
САТ, мм рт. ст.	151,97 $\pm$ 3,06	146,14 $\pm$ 2,82	-5,83 $\pm$ 3,48
ДАТ, мм рт. ст.	95,93 $\pm$ 2,09	92,81 $\pm$ 1,95	-3,12 $\pm$ 2,27
ЧСС, уд/хв	68,21 $\pm$ 1,44	66,16 $\pm$ 1,42	-2,05 $\pm$ 1,64
ШППХел, м/с	11,97 $\pm$ 0,30	11,75 $\pm$ 0,39	-0,13 $\pm$ 0,43
ШППХм, м/с	9,13 $\pm$ 0,21	9,00 $\pm$ 0,19	-0,15 $\pm$ 1,77
ЦПАТ, мм рт. ст.	43,66 $\pm$ 2,00	40,53 $\pm$ 1,85	-3,12 $\pm$ 1,84
АуТ, мм рт. ст.	11,02 $\pm$ 1,00	10,50 $\pm$ 1,10	-0,52 $\pm$ 1,06
ЦСАТ, мм рт. ст.	140,57 $\pm$ 2,96	133,90 $\pm$ 2,81	-6,67 $\pm$ 3,31*
ЦДАТ, мм рт. ст.	96,79 $\pm$ 2,09	93,76 $\pm$ 1,95	-3,03 $\pm$ 2,26
Aix75, %	20,66 $\pm$ 1,55	19,62 $\pm$ 1,64	-0,51 $\pm$ 1,92
Aix, %	23,87 $\pm$ 1,60	24,09 $\pm$ 1,86	0,22 $\pm$ 1,95
ED, %	34,57 $\pm$ 0,55	33,86 $\pm$ 0,54	-0,55 $\pm$ 0,64
SEVR, %	163,72 $\pm$ 4,16	168,82 $\pm$ 4,18	4,12 $\pm$ 4,77

Примітка: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

У підгрупі РАГ, на відміну від підгрупи медикаментозно-контрольованої АГ, упродовж 10 місяців спостереження на тлі прийому АГТ відбулось достовірне зниження ЦСАТ (на 6,67 $\pm$ 3,31 мм рт. ст.; $p=0,049$). Також спостерігалась тенденція до зниження офісних САТ і ДАТ, але досягнення цільових цифр не відбулось. Достовірної динаміки інших показників не спостерігалось.

Виходячи із наведених вище результатів, можна зробити висновок про недостатню ефективність тривалого лікування хворих із РАГ в амбулаторних умовах, незважаючи на прийом АГТ.

Результати досліджень, наведені в Розділі 4, були опубліковані в наступних роботах:

1. Крушинська Н.А. Аналіз поширеності синдрому обструктивного апное сну у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією. / Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – №1. – С.47-55. *(Дисертант самостійно проводила обстеження пацієнтів, здійснювала статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).*

2. Крушинська Н.А. Поширеність синдрому обструктивного апное сну та пружно-еластичні властивості артерій у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією. / Крушинська Н.А., Сіренко Ю.М. // Артериальная гипертензия. – 2016. – №3(47). – С.93-94. *(Дисертантом самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, виконано статистичний аналіз).*

РОЗДІЛ 5

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ МЕТОДОМ ЛІКУВАННЯ ПОСТІЙНИМ ПОЗИТИВНИМ ТИСКОМ ПОВІТРЯ В ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ

5.1. Показники, які корелювали з прихильністю хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Усім хворим із діагностованим СОАС середнього (n=43) та важкого (n=64) ступенів було рекомендовано проведення ПСГ для уточнення діагнозу та підбору режиму лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Із них отримували таке лікування 59 (55,1 %) хворих. Режим прийому АГП залишався незмінним. Показники, які корелювали з прихильністю до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, наведені в Таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Показники, які корелювали з прихильністю хворих з АГ та СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах
(за Спірменом)**

Показник, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Вік, роки	r= -0,249; p<0,010
Стать (1 – чоловіки, 0 – жінки)	r= 0,206; p=0,033
Маса тіла, кг.	r= 0,259; p=0,007
Глюкоза, ммоль/л	r= 0,229; p=0,029
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	r= 0,293; p=0,005
ТГ, ммоль/л	r= 0,219; p=0,036

Продовження Таблиці 5.1

Показник, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
24гСАТ день, мм рт. ст.	$r = 0,232$; $p = 0,025$
ІАГ, подій/годину	$r = 0,540$; $p < 0,001$
Мінімальна SpO ₂ , %	$r = -0,284$; $p = 0,003$
Середня SpO ₂ , %	$r = -0,328$; $p = 0,001$
Індекс десатурацій, подій/годину	$r = 0,607$; $p < 0,001$
Максимальна пауза, с.	$r = 0,438$; $p < 0,001$
Хропіння, %	$r = 0,408$; $p < 0,001$
Оцінка за ESS, бали	$r = 0,342$; $p < 0,001$
Питання № 3 ESS, бали	$r = 0,445$; $p < 0,001$
Питання № 4 ESS, бали	$r = 0,425$; $p < 0,001$
Питання № 5 ESS, бали	$r = 0,216$; $p = 0,030$
Питання № 8 ESS, бали	$r = 0,410$; $p < 0,001$
ЧСС, уд/хв	$r = 0,386$; $p < 0,001$
АуТ, мм рт. ст.	$r = -0,355$; $p < 0,001$
ЦПАТ, мм рт. ст.	$r = -0,231$; $p = 0,024$
Кількість груп АГП у одного хворого	$r = -0,267$; $p = 0,006$
Aix, %	$r = -0,365$; $p < 0,001$
ED, %	$r = 0,360$; $p < 0,001$
SEVR, %	$r = -0,284$; $p = 0,006$

Як видно із Таблиці 5.1, прихильність хворих з АГ та СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах корелювала з такими клінічними показниками, як вік ($r = -0,249$; $p < 0,010$, тобто молодші пацієнти були більш прихильними), стать ($r = 0,206$; $p = 0,033$, тобто чоловіки більш прихильні), маса тіла ($r = 0,259$; $p = 0,007$ – чим більша маса тіла, тим більша прихильність), рівень глюкози ($r = 0,229$; $p = 0,029$), ТГ

($r=0,219$; $p=0,036$) та ШКФ ($r=0,293$; $p=0,005$). Також прихильнішими були хворі з вищими 24гСАТ день ($r=0,232$; $p=0,025$) та ЧСС ($r=0,386$; $p<0,001$). Більшою мірою прихильність до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах корелювала з тяжкістю СОАС: чим важчий СОАС та вищий рівень денної сонливості, чим нижчі рівні SpO_2 , тим вищою була прихильність до лікування. Із прихильністю також корелювала можливість заснути в ситуаціях, виражених позитивними відповідями на питання № 3 (знаходження в громадському місці без активності), № 4 (їзда в машині на пасажирському місці протягом 1 години), № 5 (пообідній відпочинок у тихій кімнаті) та № 8 (у машині під час зупинки у пробці протягом декількох хвилин) шкали сонливості Епворта. Також прихильність зворотно корелювала з кількістю застосовуваних у одного хворого груп АГП – чим меншу кількість АГП приймали хворі, тим прихильнішими вони були до апаратного лікування. Також виявлено негативну кореляцію між показниками контурного аналізу пульсової хвилі: ЦПАТ ($r= -0,231$; $p=0,024$), АуТ ($r= -0,355$; $p<0,001$), Аіх ($r= -0,365$; $p<0,001$) та SEVR ($r= -0,284$; $p=0,006$) і позитивну кореляцію з ED ($r= 0,360$; $p<0,001$). Показники, які незалежно корелювали з прихильністю до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, представлені в Таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показники, які незалежно корелювали з прихильністю хворих з АГ та СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Показник, одиниці	Коефіцієнт регресії, достовірність
Маса тіла, кг	$\beta= 0,346$; $p=0,005$
Індекс десатурацій, подій/годину	$\beta= 0,432$; $p=0,010$
Хропіння, %	$\beta= 0,369$; $p<0,001$

Таким чином, прихильність хворих з АГ та СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах визначалась масою тіла, яка у хворих із СОАС була достовірно більшою, та тяжкістю СОАС, визначеною тяжкістю нічної гіпоксемії та тривалістю хропіння.

5.2. Клінічна характеристика хворих підгруп порівняння на початку дослідження.

Для проспективного дослідження з визначення можливостей лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС було відібрано 105 хворих середнім віком $51,96 \pm 1,04$ років, жінки – 22 (21 %), чоловіки – 83 (79 %), яких було розподілено на 4 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю (ІАГ < 5 подій/годину) – 24 пацієнти;

2 підгрупа – хворі з СОАС середнього та важкого ступенів, які отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах – 23 пацієнти (СОАС із (англ.) CPAP);

3 підгрупа – хворі з СОАС середнього та важкого ступенів, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах – 29 пацієнтів (СОАС без (англ.) CPAP);

4 підгрупа – хворі з СОАС легкого ступеня – 29 пацієнтів.

Характеристики пацієнтів підгруп порівняння наведено у Таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Характеристики хворих підгруп порівняння на початку дослідження (M±m).

Показник, Одиниці	Підгрупа контролю (n=24)	СОАС із (англ.) CPAP (n=23)	СОАС без (англ.) CPAP (n=29)
1	2	3	4
Вік, роки	$48,54 \pm 2,57$	$50,57 \pm 1,87$	$54,17 \pm 1,59$

Продовження Таблиці 5.3

1	2	3	4
Стать, ч/ж	19/5 (79,2/20,8 %)	21/2 (91,3/8,7 %)	22/7 (75,9/24,1 %)
Зріст, м	1,75±0,02	1,78±0,02	1,74±0,02
Маса тіла, кг	95,25±3,51	118,65±4,80**#	105,14±3,52
ІМТ, кг/м ²	31,10±1,03	37,65±1,42**	34,83±1,11*
Глюкоза, ммоль/л	5,44±0,21	6,25±0,26	6,23±0,38
ХС, ммоль/л	5,81±0,40	5,46±0,41	5,25±1,09
ТГ, ммоль/л	2,62±1,09	2,32±0,25	1,41±0,11
Сечова кислота, мкмоль/л	341,95±23,90	372,10±17,54	357,57±22,01
САТ, мм. рт. ст.	140,29±4,92	143,83±4,10	151,07±4,59
ДАТ, мм. рт. ст.	90,96±2,79	93,78±3,31	95,14±2,73
24 гСАТ, мм. рт. ст.	133,08±2,28	141,95±3,27	137,37±3,72
24 гДАТ, мм. рт. ст.	80,68±1,98	85,76±0,67	82,68±2,24
24гСАТ день, мм рт. ст.	138,19±2,45	145,67±3,07	141,93±3,55
24гДАТ день, мм рт. ст.	84,97±1,86	89,19±2,84	87,02±2,14
24гСАТ ніч, мм рт. ст.	122,68±2,41	133,70±3,39*	129,57±4,04
24гДАТ ніч, мм рт. ст.	72,72±2,34	79,75±2,90	75,28±2,51
Ао, см	3,44±0,07	3,55±0,09	3,48±0,07
ЛП, см	4,02±0,10	4,05±0,10	4,05±0,07
КСР, см	3,34±0,07	3,56±0,09	3,59±0,11*
КДР, см	5,05±0,09	5,27±0,10	5,26±0,09
КСО, мл	47,36±2,98	53,67±3,00	57,45±4,62*
КДО, мл	124,09±5,51	129,76±5,00	134,97±6,29
МШП, см	1,18±0,03	1,25±0,04	1,24±0,04
ЗСЛШ, см	1,10±0,03	1,16±0,03	1,18±0,04
ФВ, %	61,36±1,29	58,96±0,99	59,71±1,35

Продовження Таблиці 5.3

1	2	3	4
ІММЛШ, г/м ²	104,67±5,28	109,56±5,72	116,34±5,69
ЧСС, уд/хв	64,79±1,89	74,87±2,94*#	65,55±1,78

Примітки: * - достовірність при порівнянні підгруп СОАС із підгрупою контролю на рівні $p < 0,05$; ** - достовірність при порівнянні підгруп СОАС із підгрупою контролю на рівні $p < 0,001$; # - достовірність при порівнянні підгруп СОАС між собою.

Таким чином, хворі трьох підгруп були співставними за віком, зростом, статевим складом, рівнями ХС та сечової кислоти крові. Також між підгрупами достовірно не відрізнялись розміри Ао, ЛП, КДР, товщина стінок, ІММЛШ та ФВ ЛШ. Як і очікувалось, хворі із СОАС мали достовірно більшу масу тіла ($p < 0,001$ при порівнянні підгрупи (англ.) СРАР із підгрупою контролю та $p = 0,018$ при порівнянні підгруп (англ.) СРАР і без (англ.) СРАР та, відповідно, ІМТ ($p < 0,001$ при порівнянні підгрупи (англ.) СРАР із підгрупою контролю, $p = 0,025$ при порівнянні підгрупи без (англ.) СРАР із підгрупою контролю). Хворі були порівнюваними за показниками офісних САТ і ДАТ та рівнями середньодобових САТ і ДАТ, але хворі підгрупи (англ.) СРАР мали достовірно вищий 24гСАТ ніч ($p = 0,028$ у порівнянні з підгрупою контролю). Окрім того, хворі, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, мали більші КСР ($p = 0,049$) та КСО ($p = 0,043$) у порівнянні з підгрупою контролю. Також хворі підгрупи (англ.) СРАР мали достовірно вищу ЧСС у порівнянні як із підгрупою контролю, так і з підгрупою без (англ.) СРАР ($p = 0,002$ для всіх).

Слід зазначити, що хворі з СОАС обох підгруп достовірно не відрізнялись між собою за усіма клінічними показниками, окрім маси тіла, яка була достовірно більшою у хворих підгрупи (англ.) СРАР. У той же час, як було визначено в попередньому підрозділі, цей показник є фактором, який

незалежно корелював із прихильністю хворих із СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Показники сомнологічного дослідження та рівнів денної сонливості хворих підгруп порівняння представлені в Таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Результати сомнологічного обстеження пацієнтів підгруп порівняння та рівня денної сонливості ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Підгрупа контролю (n=24)	СОАС із (англ.) CPAP (n=23)	СОАС без (англ.) CPAP (n=29)
ІАГ, подій/годину	3,20±0,28	64,19±6,81*	33,37±3,15*#
Мінімальна SpO ₂ , %	85,04±0,89	64,96±3,15*	75,10±2,06*#
Середня SpO ₂ , %	94,48±0,29	88,97±1,18*	92,57±0,46*#
Індекс десатурацій, подій/годину	2,75±0,56	61,30±6,91*	23,94±3,27*#
Максимальна пауза, с.	19,35±1,67	69,23±6,84*	43,14±3,14*#
Хропіння, %	12,34±4,39	46,23±4,83*	26,05±4,02*#
Оцінка за ESS, бали	6,88±0,85	12,61±1,21*	9,59±0,69*#
Питання №1 ESS, бали	1,05±0,25	1,52±0,24*	1,48±0,20
Питання № 2 ESS, бали	1,58±0,19	2,17±0,15*	2,10±0,19*
Питання № 3 ESS, бали	0,45±0,13	1,73±0,27*	0,69±0,15*#
Питання № 4 ESS, бали	1,04±0,21	1,91±0,22*	1,24±0,21*#
Питання № 5 ESS, бали	1,77±0,25	2,39±0,16	2,18±0,17
Питання № 6 ESS, бали	0,14±0,08	0,61±0,22*	0,21±0,09*#
Питання № 7 ESS, бали	1,14±0,25	1,52±0,22*	1,64±0,20
Питання № 8 ESS, бали	0,18±0,08	0,86±0,21*	0,19±0,12#

Примітки: *- достовірність при порівнянні з підгрупою контролю на рівні $p < 0,05$; # достовірність при порівнянні підгруп СОАС між собою на рівні $p < 0,05$.

Як видно із Таблиці 5.4, ІАГ в обох підгрупах хворих із СОАС відповідав критерію СОАС важкого ступеня ($ІАГ \geq 30$ подій/годину), хоча в підгрупі *(англ.)* СРАР він був достовірно вищим ($p < 0,001$ у порівнянні з підгрупою контролю та підгрупою без *(англ.)* СРАР). Хворі обох підгруп СОАС достовірно відрізнялись між собою за показниками мінімальної ($p = 0,001$) та середньої SpO_2 ($p = 0,001$), індексу десатурацій ($p < 0,001$), часу хропіння ($p < 0,001$) та максимальної тривалості пауз ($p < 0,001$), але ці показники також належали до факторів, які корелювали з прихильністю хворих із СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Рівень денної сонливості у хворих підгрупи лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах був достовірно вищим, ніж у хворих підгрупи без *(англ.)* СРАР ($p = 0,011$). Хворі обох підгруп СОАС достовірно не відрізнялись між собою за відповідями на питання № 1, № 2, № 5 та № 7 ESS та відрізнялись за відповідями на питання № 3 ($p < 0,001$), № 4 ($p = 0,019$), № 6 ($p = 0,030$), № 8 ($p < 0,001$). У той же час позитивні відповіді на питання № 3, № 4, № 5 та № 8, як зазначено в попередньому підрозділі, були факторами, які корелювали з прихильністю хворих із СОАС до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгруп порівняння на початку дослідження наведено у Таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгруп порівняння на початку дослідження ($M \pm m$).

Показник, одиниці	Підгрупа контролю (n=24)	СОАС із <i>(англ.)</i> СРАР (n=23)	СОАС без <i>(англ.)</i> СРАР (n=29)
1	2	3	4
ШППХел, м/с	10,29±0,37	12,22±0,63*	11,17±0,47
ШППХм, м/с	8,91±0,36	9,43±0,30	9,03±0,29
АуТ, мм рт. ст.	8,71±1,39	6,48±1,24	12,21±1,46#

Продовження Таблиці 5.5

1	2	3	4
ЦСАТ, мм рт. ст.	128,38±4,66	130,26±3,97	140,21±4,52*
ЦДАТ, мм рт. ст.	92,00±2,89	94,70±3,31	95,39±2,78
ЦПАТ, мм рт. ст.	36,38±2,77	35,26±2,50	44,46±3,24*#
Aix, %	22,28±2,16	16,09±2,43	26,54±2,28#
Aix75, %	16,87±1,98	15,87±2,12	21,60±2,47
ED, %	33,43±0,74	37,26±0,67*	34,42±0,79#
SEVR, %	175,70±5,85	147,87±4,19*	163,88±5,59#

Примітки:

*- достовірність при порівнянні із групою контролю на рівні $p < 0,05$;

- достовірність при порівнянні підгруп СОАС між собою на рівні $p < 0,05$.

Таким чином, із Таблиці 5.5 видно, що хворі підгруп лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах та без такого лікування мали порівнювані показники ШПІХел та ШПІХм, ЦДАТ та Aix75, але у хворих групи без лікування достовірно вищими виявилися ЦСАТ (на $11,83 \pm 5,97$ мм рт. ст., $p = 0,049$), ЦПАТ (на $9,20 \pm 3,89$ мм рт. ст., $p = 0,020$), АуТ (на $5,74 \pm 1,95$ мм рт. ст.; $p = 0,004$). У хворих підгрупи лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах достовірно нижчим був SEVR (на $27,83 \pm 8,05$ %, $p = 0,001$ проти підгрупи контролю, та на $16,00 \pm 7,97$ % проти підгрупи без (англ.) CPAP, $p = 0,047$), і достовірно більшим було значення ED (на $3,82 \pm 1,08$ %, $p = 0,001$ проти підгрупи контролю та на $2,84 \pm 1,07$ % проти підгрупи без (англ.) CPAP, $p = 0,009$). Характеристика АГТ, яку отримували хворі підгруп порівняння, наведена у Таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Антигіпертензивна терапія, яку отримували хворі підгруп порівняння
($M \pm m$).

Показник, одиниці	Підгрупа контролю (n=24)	СОАС із (англ.) СРАР (n=23)	СОАС без (англ.) СРАР (n=29)
Середня кількість груп АГП у одного хворого	2,54±1,32	2,91±0,19	3,14±0,24
Прийом 1 препарату	6 (25,0%)	2 (8,7%)	3 (10,3%)
Прийом 2 препаратів	6 (25,0%)	3 (13,0%)	7 (21,1%)
Прийом 3 препаратів	8 (33,3%)	14 (60,9%)##	6 (20,7%)
Прийом 4 препаратів	2 (8,3%)	3 (13,0%)	11 (37,9%)*#
Прийом 5 препаратів	1 (4,2%)	1 (4,3%)	0
Прийом 6 препаратів	1 (4,2%)	0	2 (6,9%)
ІАПФ	14 (58,3%)	12 (52,2%)	13 (44,8%)
АК	9 (37,5%)	11 (47,8%)	16 (55,2%)
БАБ	11 (45,8%)	14 (60,9%)	19 (65,5%)
Діуретики	15 (62,5%)	19 (82,6%)	22 (75,9%)
БРА	7 (29,2%)	9 (39,1%)	16 (55,2%)
Препарати центральної дії	4 (16,7%)	1 (4,3%)	2 (6,9%)
ААБ	0	0	2 (6,9%)
АА	1 (4,2%)	2 (8,7%)	2 (6,9%)

Примітки:

* - достовірність на рівні $p < 0,05$ при порівнянні підгруп СОАС із підгрупою контролю;

- достовірність на рівні $p < 0,05$ при порівнянні підгруп СОАС між собою;

- достовірність на рівні $p < 0,001$ при порівнянні підгруп СОАС між собою.

Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП між усіма підгрупами не відрізнялась. Хворі з СОАС підгрупи (*англ.*) СРАР достовірно частіше приймали три препарати, аніж хворі без (*англ.*) СРАР ($p < 0,005$), в той час як у хворих підгрупи без (*англ.*) СРАР достовірно вищим був відсоток прийому 4-х препаратів, аніж у хворих підгруп контролю та (*англ.*) СРАР ($p < 0,01$ при порівнянні з підгрупою контролю та $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою (*англ.*) СРАР). За структурою застосовуваних груп АГП підгрупи достовірно не відрізнялись.

5.3. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Окрім АГТ, хворі з АГ та СОАС середнього та важкого ступенів при згоді отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. До аналізу включали показники хворих, які використовували апарат не менше 5 годин на добу, середня тривалість користування щоночі складала 5,5 годин. Середній терапевтичний тиск становив $8,33 \pm 1,81$ ГПа (мінімальний тиск 6,0 ГПа, максимальний тиск 12,0 ГПа, мода 7,0 ГПа, медіана 8,0 ГПа).

Показники сомнологічного дослідження пацієнтів на тлі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах терапії, отримані під час терапевтичної ночі ПСГ, наведено у Таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Показники сомнологічного обстеження пацієнтів при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах ($M \pm m$).

Показник, одиниці	На початку (n=23)	На лікуванні (n=23)	Δ (абс)
ІАГ, подій/годину	$64,19 \pm 6,81$	$3,14 \pm 0,65^*$	$-61,05 \pm 6,77$

Продовження Таблиці 5.7

Показник, одиниці	На початку (n=23)	На лікуванні (n=23)	Δ (абс)
Мінімальна SpO ₂ , %	64,96±3,15	85,80±0,91*	20,85±3,29
Середня SpO ₂ , %	88,97±1,18	95,47±0,22*	6,50±1,20
Індекс десатурацій, подій/годину	61,30±6,91	8,00±1,42*	-53,30±6,17

Примітка: * - достовірність різниці на рівні $p < 0,001$.

На тлі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах зменшились ІАГ на 95,2 % та індекс десатурацій на 87 %, підвищились мінімальна та середня SpO₂. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих підгрупи лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах представлена в Таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих підгрупи лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах ($M \pm m$).

Показник, одиниці	На початку (n=23)	Повтор (n=23)	Δ
САТ, мм рт. ст.	143,83±4,10	132,74±3,19	-11,09±4,47*
ДАТ, мм рт. ст.	93,78±3,31	86,04±2,33	-7,74±2,81*
ЧСС, уд/хв	74,87±2,94	67,17±3,19	-7,70±2,82*
ШППХел, м/с	12,22±0,63	10,05±0,43	-2,19±0,74*
ШППХм, м/с	9,43±0,30	8,71±0,31	-0,72±0,36
АуТ, мм рт. ст.	6,48±1,24	6,39±1,42	-0,09±1,21
ЦСАТ, мм рт. ст.	130,26±3,97	119,74±2,97	-10,52±3,84*
ЦДАТ, мм рт. ст.	94,70±3,31	87,09±2,36	-7,61±2,82*
ЦПАТ, мм рт. ст.	35,26±2,50	33,65±2,08	-1,61±2,42

Продовження Таблиці 5.8

Показник, одиниці	На початку (n=23)	Повтор (n=23)	Δ
Aix, %	16,09 $\pm$ 2,43	17,30 $\pm$ 3,60	1,22 $\pm$ 2,83
Aix75, %	15,87 $\pm$ 2,12	13,52 $\pm$ 2,99	-2,35 $\pm$ 3,08
ED,%	37,26 $\pm$ 0,67*	34,52 $\pm$ 1,09	-2,74 $\pm$ 0,92*
SEVR,%	147,87 $\pm$ 4,19*	168,17 $\pm$ 7,39	20,30 $\pm$ 6,67*

Примітка: *- достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

На тлі прийому АГТ у поєднанні з лікуванням постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах через 10 місяців відбулось покращення вітальних показників: достовірне зниження офісного АТ з досягненням цільових рівнів у 65,2 % хворих для САТ та 69,6 % хворих для ДАТ, сповільнення ЧСС. При аналізі пружно-еластичних властивостей артерій було виявлено достовірне зменшення ШППХел ($p=0,009$) з досягненням нормальних значень (<10 м/с). Рівень <10 м/с реєструвався у 14 (60,9 %) хворих. Зміни ЦАТ були співставними за динамікою з офісним АТ: відбулось достовірне зниження ЦСАТ ($p=0,012$) та ЦДАТ ($p=0,013$). Спостерігалось покращення показників перфузії міокарда, що виражалось у достовірному збільшенні SEVR ($p=0,006$) та зменшенні ED ($p=0,007$). Фактори, які корелювали з динамікою ШППХел, представлені в Таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Фактори, які корелювали з динамікою ШППХел (за Спірменом).

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
САТ, мм рт. ст.	$r = 0,504$; $p = 0,028$
ШППХел, м/с	$r = 0,635$; $p = 0,003$
ЦСАТ, мм рт. ст.	$r = 0,520$; $p = 0,023$
Індекс десатурацій терапевтичний, подій/годину	$r = -0,521$; $p = 0,022$

Таким чином, сповільнення ШПІХел достовірно корелювало з одним із показників ефективності лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах – досягненим індексом десатурацій. Тобто, чим вищими були вихідні САТ, ЦСАТ і ШПІХел та чим нижчим був індекс десатурацій на фоні апаратного лікування, тим ефективнішим було лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах стосовно зниження ШПІХел. При проведенні регресійного аналізу було виявлено, що у хворих з АГ та СОАС динаміка ШПІХел на тлі АГТ у поєднанні з лікуванням постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах незалежно корелювала лише з ШПІХел на початку дослідження ($\beta = -0,589$, $p = 0,012$). Показники, з якими корелювала динаміка ЦСАТ на тлі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, наведені у Таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Показники, з якими корелювала динаміка ЦСАТ при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Δ САТ, мм рт. ст.	$r = 0,914$; $p < 0,001$
Δ ДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,855$; $p < 0,001$
Δ ЦДАТ, мм рт. ст.	$r = 0,845$; $p < 0,001$
Δ Аут, мм рт. ст.	$r = 0,634$; $p = 0,001$
ЦПАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,630$; $p = 0,001$
САТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,475$; $p = 0,022$
ДАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,452$; $p = 0,030$
ЦСАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,574$; $p = 0,004$
ЦДАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,431$; $p = 0,040$
Аут на початку, мм рт. ст.	$r = 0,441$; $p = 0,035$
Креатинін, мкмоль/л	$r = -0,459$; $p = 0,042$
Сечова кислота, мкмоль/л	$r = -0,496$; $p = 0,026$
Ао, см	$r = 0,461$; $p = 0,031$

Продовження Таблиці 5.10

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Відповідь на питання № 6 ESS	$r = 0,563; p = 0,005$
Стать (1 – чоловіки, 0 – жінки)	$r = -0,489; p = 0,018$
САТ повторний, мм рт. ст.	$r = -0,527; p = 0,010$
Aix, % на початку	$r = 0,485; p = 0,019$
Aix75, % на початку	$r = 0,667; p = 0,001$

На відміну від ШППХел, динаміка ЦСАТ не корелювала з жодним із показників сомнологічного дослідження на тлі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, а корелювала позитивно з вихідним рівнем офісних та центральних САТ і ДАТ та їх різницею, що цілком пояснювано, та з іншими показниками центральної гемодинаміки на початку дослідження. У той же час, динаміка ЦСАТ корелювала з такими клінічними показниками, як стать ($r = -0,489; p = 0,018$), рівень креатиніну ($r = -0,459; p = 0,042$) та сечової кислоти крові ($r = -0,496; p = 0,026$). Тобто лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах було ефективнішим у зниженні ЦСАТ у жінок, та його ефективність зменшувалась у хворих з вищими рівнями креатиніну та сечової кислоти крові на початку дослідження.

При проведенні регресійного аналізу було встановлено, що з динамікою ЦСАТ на тлі АГТ та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах незалежно корелювали показники, наведені в Таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Показники, які незалежно корелювали з динамікою ЦСАТ при лікуванні постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах

Показники, одиниці	Коефіцієнт регресії, достовірність
Δ САТ, мм рт. ст.	$\beta = 0,603; p < 0,001$
Δ Аут, мм рт. ст.	$\beta = 0,266; p < 0,001$

Продовження Таблиці 5.11

Показники, одиниці	Коефіцієнт регресії, достовірність
Сечова кислота, мкмоль/л	$\beta = -0,347; p = 0,028$
Стать (1 – чоловіки, 0 – жінки)	$\beta = -0,584; p = 0,001$
САТ повторний, мм рт. ст.	$\beta = -0,508; p = 0,002$
Aix75, % на початку	$\beta = 0,667; p = 0,001$

Таким чином, динаміка ЦСАТ при лікуванні постійним позитивним тиском в дихальних шляхах незалежно корелювала з абсолютними величинами зменшення офісного САТ та АуТ, рівнем офісного САТ при повторному обстеженні, Aix75 на початку дослідження, а також зі статтю хворих та вихідним рівнем сечової кислоти крові. Таким чином, лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах в поєднанні з АГТ у хворих з АГ та СОАС сприяло зниженню офісного АТ із досягненням цільових рівнів, зниженню ЦАТ та покращенню показників еластичності артерій.

5.4. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну без лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Хворі з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів, які відмовились від лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, отримували стандартизовану АГТ. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій таких хворих наведена в Таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з АГ та СОАС, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах ($M \pm m$).

Показник, одиниці	На початку (n=29)	Повтор (n=29)	Δ
САТ, мм рт. ст.	151,07 $\pm$ 4,59	141,86 $\pm$ 4,12	-9,21 $\pm$ 4,10*
ДАТ, мм рт. ст.	95,14 $\pm$ 2,73	91,24 $\pm$ 2,53	-3,90 $\pm$ 3,02
ЧСС, уд/хв	65,55 $\pm$ 1,78	65,76 $\pm$ 1,70	0,21 $\pm$ 2,01
ШППХел, м/с	11,17 $\pm$ 0,47	12,15 $\pm$ 0,49	1,06 $\pm$ 0,48*
ШППХм, м/с	9,03 $\pm$ 0,29	9,16 $\pm$ 0,38	-0,14 $\pm$ 0,42
ЦСАТ, мм рт. ст.	140,21 $\pm$ 4,52	132,00 $\pm$ 3,97	-8,21 $\pm$ 4,27
ЦДАТ, мм рт. ст.	95,39 $\pm$ 2,78	92,07 $\pm$ 2,54	-2,93 $\pm$ 2,97
ЦПАТ, мм рт. ст.	44,46 $\pm$ 3,24	39,93 $\pm$ 2,98	-5,32 $\pm$ 2,63
АуТ, мм рт. ст.	12,21 $\pm$ 1,46	11,48 $\pm$ 1,69	-1,69 $\pm$ 1,55
Aix, %	26,54 $\pm$ 2,28	27,59 $\pm$ 2,49	0,18 $\pm$ 2,94
Aix75, %	21,60 $\pm$ 2,47	23,63 $\pm$ 2,29	3,07 $\pm$ 2,81
ED, %	34,42 $\pm$ 0,79	33,81 $\pm$ 0,75	-0,23 $\pm$ 0,95
SEVR, %	163,88 $\pm$ 5,59	171,04 $\pm$ 6,66	2,59 $\pm$ 6,13

Примітка: * – достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

У підгрупі хворих з АГ та СОАС, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, на відміну від хворих підгрупи лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, впродовж періода спостереження відбулось достовірне зниження офісного САТ (на 9,21 $\pm$ 4,10 мм рт.ст.; $p=0,033$), але його середнє значення перевищувало цільовий рівень (<140 мм рт. ст.). Цільового рівня САТ досягло 17 (58,6 %) хворих, ДАТ – 13 (44,8 %) хворих. Щодо показників еластичності артерій, динаміка ШППХел була протилежною хворим підгрупи лікування

постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах: спостерігалось достовірне підвищення ШППХел (на $1,06 \pm 0,48$ м/с; $p=0,036$), і її величина при повторному дослідженні перевищувала нормальне значення у 21 (75,9 %) хворого. Достовірної динаміки інших показників виявлено не було.

Фактори, які корелювали з динамікою ШППХел, наведено в Таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Фактори, які корелювали з динамікою ШППХел у хворих з АГ та СОАС, які не отримували лікування постійним позитивним тиском в дихальних шляхах (за Спірменом).

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
ШППХел, м/с на початку	$r = 0,392$; $p = 0,039$
Креатинін, мкмоль/л	$r = -0,446$; $p = 0,036$
Δ ШППХм	$r = 0,400$; $p = 0,029$
ШППХел повтор	$r = -0,567$; $p = 0,002$

Таким чином, динаміка ШППХел (Δ ШППХел) у групі хворих з АГ та СОАС, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, позитивно корелювала з рівнем ШППХел на початку і різницею ШППХм, та зворотно корелювала з рівнем креатиніну сироватки крові та ШППХел при повторному вимірюванні. Таким чином, у хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, на тлі прийому АГТ відбулось достовірне зростання ШППХел. Ефективність АГП у цих пацієнтів виявилась недостатньою, адже досягнення цільових рівнів офісних САТ і ДАТ не відбулось. При проведенні регресійного аналізу незалежна кореляція динаміки ШППХел спостерігалась лише зі значеннями ШППХел на початку дослідження ($\beta=1,098$; $p<0,001$) та в кінці дослідження ($\beta=-1,074$; $p<0,001$), тобто ШППХел зростала швидшими темпами у тих хворих, у кого вона була початково вищою.

5.5. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну легкого ступеня.

Окремо було проаналізовано динаміку показників пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня. Адже за клінічними характеристиками ці хворі не відрізнялись від хворих підгрупи контролю. Тому ми вважали за доцільне простежити вплив СОАС легкого ступеня на показники еластичності артерій у хворих з СОАС легкого ступеня, які, як і хворі підгрупи контролю, приймали стандартизовану АГТ. До цієї підгрупи було включено 29 пацієнтів: жінки – 8 (27,6 %), чоловіки – 21 (72,4 %). Середній вік становив $53,69 \pm 2,14$ роки. У Таблиці 5.14 представлена характеристика АГТ, яку приймали хворі підгрупи СОАС легкого ступеня.

Таблиця 5.14

Характеристика АГТ, яку приймали хворі підгрупи АГ та СОАС легкого ступеня

Показник	Значення
Середня кількість груп АГП у 1-го хворого	$3,14 \pm 0,21$
Прийом 1 препарату	4 (13,8 %)
Прийом 2 препаратів	1 (3,4 %)
Прийом 3 препаратів	14 (48,3 %)
Прийом 4 препаратів	7 (24,1 %)
Прийом 5 препаратів	3 (10,3 %)
ІАПФ	16 (55,2 %)
АК	15 (51,7 %)
БАБ	22 (75,9 %)
Діуретики	24 (82,8 %)
БРА	12 (41,4 %)
Препарати центральної дії	1 (3,4 %)
АА	2 (6,9 %)

Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з АГ та СОАС легкого ступеня представлена в Таблиці 5.15.

Таблиця 5.15

Динаміка показників контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі хворих підгрупи СОАС легкого ступеня ($M \pm m$).

Показник, одиниці	На початку (n=29)	Повтор (n=29)	Δ
САТ, мм рт. ст.	143,45 $\pm$ 3,77	145,93 $\pm$ 3,20	2,48 $\pm$ 4,43
ДАТ, мм рт. ст.	89,03 $\pm$ 2,70	90,31 $\pm$ 2,68	1,28 $\pm$ 3,13
ЧСС, уд/хв	65,69 $\pm$ 1,81	67,79 $\pm$ 1,89	2,10 $\pm$ 2,52
ШППХел, м/с	10,94 $\pm$ 0,37	12,18 $\pm$ 0,49	1,14 $\pm$ 0,44*
ШППХм, м/с	9,00 $\pm$ 0,24	9,33 $\pm$ 0,27	0,37 $\pm$ 0,33
АуТ, мм рт. ст.	9,90 $\pm$ 1,28	10,50 $\pm$ 1,30	0,50 $\pm$ 1,58
ЦСАТ, мм рт. ст.	132,83 $\pm$ 3,65	133,24 $\pm$ 3,18	0,41 $\pm$ 4,22
ЦДАТ, мм рт. ст.	90,21 $\pm$ 2,73	91,28 $\pm$ 2,70	1,07 $\pm$ 3,18
ЦПАТ, мм рт. ст.	42,62 $\pm$ 2,16	41,79 $\pm$ 1,81	-0,66 $\pm$ 2,35
Aix, %	22,17 $\pm$ 2,37	22,71 $\pm$ 2,68	0,54 $\pm$ 2,89
Aix75, %	18,19 $\pm$ 2,48	19,86 $\pm$ 2,10	1,65 $\pm$ 2,48
ED, %	33,92 $\pm$ 0,77	33,46 $\pm$ 6,92	-0,27 $\pm$ 1,58
SEVR, %	166,19 $\pm$ 6,21	159,63 $\pm$ 4,10	-7,60 $\pm$ 5,85

Примітка: * – достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

У хворих підгрупи АГ та СОАС легкого ступеня при повторному обстеженні достовірної динаміки рівнів офісного АТ та ЧСС не спостерігалось. Офісний АТ перевищував цільові рівні у 18 (62,1 %) хворих для САТ та у 17 (58,6 %) хворих для ДАТ. При цьому відбулось достовірне підвищення ШППХел (на 1,14 $\pm$ 0,44 м/с; $p=0,015$). Достовірної динаміки інших показників не спостерігалась.

При подальшому дослідженні було проведено кореляційний аналіз для визначення факторів, з якими корелювала динаміка ШППХел. Результати представлені у Таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Фактори, з якими корелювала повторна ШППХел у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня (за Спірменом).

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
ШППХел на початку, м/с	$r=0,589$; $p=0,001$
ЦПАТ на початку, мм рт. ст.	$r=0,419$; $p=0,026$
АуТ на початку, мм рт. ст.	$r=0,546$; $p=0,003$
ХС, ммоль/л	$r=0,474$; $p=0,012$
Вік, роки	$r=0,615$; $p=0,001$
МШП, см	$r=0,440$; $p=0,019$
ЗСЛШ, см	$r=0,391$, $p=0,040$
ІММЛШ, г/м ²	$r=0,519$; $p=0,005$
САТ повт, мм рт. ст.	$r=0,376$; $p=0,048$
АуТ повторний, мм рт. ст.	$r=0,466$; $p=0,014$
ЦСАТ повторний, мм рт. ст.	$r=0,428$; $p=0,023$
Аіх на початку, %	$r=0,468$; $p=0,023$
Аіх повторний, %	$r=0,519$; $p=0,005$
Аіх75 повторний, %	$r=0,454$; $p=0,017$

Таким чином, у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня на підвищення ШППХел у процесі спостереження впливали, окрім ШППХел та показників контурного аналізу пульсової хвилі на початку дослідження, також вік (позитивна кореляція) та рівень холестерину крові (позитивна кореляція).

Отже, при тривалому спостереженні пацієнтів з АГ та СОАС легкого ступеня відзначалась негативна динаміка показників артеріальної жорсткості та незадовільний контроль АТ в амбулаторних умовах. Слід зауважити, що

зв'язок змін офісного САТ при повторному обстеженні у групі хворих із СОАС легкого ступеня виявився найвищим у порівнянні з хворими підгрупи СОАС важкого ступеня, що іще раз підкреслює необхідність тривалого контролю АТ для попередження прогресування ураження артерій.

Для визначення факторів, які незалежно корелювали з повторною ШППХел, було проведено регресійний аналіз, результати представлені в Таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Фактори, з якими незалежно корелювала повторна ШППХел у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня.

Показники, одиниці	Коефіцієнт регресії, достовірність
АуТ на початку, мм рт. ст.	$\beta=1,774$; $p=0,031$
Вік, роки	$\beta=0,867$; $p=0,003$
Аіх на початку, %	$\beta=-1,507$; $p=0,043$

Таким чином, у хворих з АГ та СОАС легкого ступеня величина ШППХел на тлі тривалого прийому АГТ незалежно корелювала з віком та вихідними рівнями АуТ ($\beta=1,774$; $p=0,031$) та Аіх ($\beta=-1,507$; $p=0,043$), тобто найбільше зростання ШППХел відбувалось у хворих старшого віку.

5.6. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей артерій хворих з артеріальною гіпертензією без порушень дихання під час сну.

Ми також повторно досліджували показники пружно-еластичних артерій у хворих підгрупи контролю через 10 місяців прийому АГТ, динаміка яких представлена в Таблиці 5.18.

Таблиця 5.18

Динаміка показників контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі пацієнтів підгрупи контролю ($M \pm m$).

Показник, одиниці	На початку (n=24)	Повтор (n=24)	Δ
САТ, мм рт. ст.	140,29 $\pm$ 4,92	138,50 $\pm$ 4,31	-1,79 $\pm$ 3,81
ДАТ, мм рт. ст.	90,59 $\pm$ 2,79	90,92 $\pm$ 2,99	0,04 $\pm$ 3,15
ЧСС, уд/хв	64,79 $\pm$ 1,89	66,33 $\pm$ 1,98	1,54 $\pm$ 1,97
ШППХел, м/с	10,29 $\pm$ 0,37	9,80 $\pm$ 0,45	-0,49 $\pm$ 0,40
ШППХм, м/с	8,91 $\pm$ 0,36	8,44 $\pm$ 0,31	-0,47 $\pm$ 0,36
АуТ, мм рт. ст.	8,71 $\pm$ 1,39	7,13 $\pm$ 1,46	-1,58 $\pm$ 1,26
ЦСАТ, мм рт. ст.	128,38 $\pm$ 4,66	126,21 $\pm$ 4,40	-2,17 $\pm$ 3,98
ЦДАТ, мм рт. ст.	92,00 $\pm$ 2,89	92,00 $\pm$ 3,03	0,00 $\pm$ 3,20
ЦПАТ, мм рт. ст.	36,38 $\pm$ 2,77	34,21 $\pm$ 1,93	-2,17 $\pm$ 2,06
Aix, %	22,28 $\pm$ 2,16	18,79 $\pm$ 2,85	-3,49 $\pm$ 2,22
Aix75, %	16,87 $\pm$ 1,98	14,67 $\pm$ 2,90	-2,61 $\pm$ 2,06
ED, %	33,43 $\pm$ 0,74	38,08 $\pm$ 3,40	4,52 $\pm$ 3,65
SEVR, %	175,70 $\pm$ 5,85	166,50 $\pm$ 5,41	-7,35 $\pm$ 5,84

Як видно із Таблиці 5.18, у пацієнтів підгрупи контролю при повторному обстеженні достовірної динаміки офісного АТ не спостерігалось, і середній рівень САТ відповідав цільовим значенням (<140 мм рт. ст.), а середній рівень ДАТ дещо перевищував цільові значення (<90 мм рт. ст.). Цільові рівні офісного САТ було досягнуто у 15 (62,5 %) хворих, ДАТ – у 13 (54,2 %) хворих. Достовірної динаміки показників пульсової хвилі не спостерігалось, але відбулось зменшення ШППХел у середньому в групі нижче 10 м/с. Рівень ШППХел нижче 10 м/с реєструвався у 14 (58,3 %) хворих.

Для визначення факторів, з якими корелював рівень ШППХел наприкінці періоду спостереження, було проведено кореляційний аналіз, результати якого наведені у Таблиці 5.19.

Таблиця 5.19

Фактори, з якими корелював рівень ШППХел у пацієнтів підгрупи контролю при повторному обстеженні (за Спірменом).

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Вік, роки	$r=0,423$; $p=0,039$
ФВ, %	$r=0,535$; $p=0,007$
ШППХел на початку, м/с	$r=0,490$, $p=0,015$
ЦПАТ на початку, мм рт. ст.	$r=0,632$; $p=0,001$
АуТ на початку, мм рт. ст.	$r=0,469$; $p=0,021$
ШППХм повтор, м/с	$r=0,407$; $p=0,048$
ЦПАТ повтор, мм рт.ст	$r=0,412$; $p=0,045$
Δ ЧСС, уд/хв	$r=-0,436$; $p=0,033$

Таким чином, величина ШППХел через 10 місяців лікування позитивно корелювала з віком, ШППХел на початку дослідження, ЦПАТ на початку дослідження, ЦПАТ в кінці дослідження та ШППХм при повторному обстеженні, та зворотно корелювала з Δ ЧСС. При проведенні регресійного аналізу достовірної кореляції з жодним із показників у пацієнтів підгрупи контролю виявлено не було.

Фактори, з якимим корелював ЦСАТ, визначений при повторному обстеженні, представлені в Таблиці 5.20.

Таблиця 5.20

Фактори, які корелювали з ЦСАТ у пацієнтів підгрупи контролю при повторному обстеженні.

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
24гСАТ день на початку, мм рт. ст.	$r=0,430$; $p=0,036$

Продовження Таблиці 5.20

Показники, одиниці	Коефіцієнт кореляції, достовірність
Вік, роки	$r = 0,407; p = 0,049$
Сечова кислота, мкмоль/л	$r = 0,616; p = 0,003$
МШП, см	$r = 0,464; p = 0,022$
ЗСЛШ, см	$r = 0,436; p = 0,033$
ІММЛШ, г/м ²	$r = 0,455; p = 0,025$
САТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,521; p = 0,009$
ЦСАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,434; p = 0,034$
ЦПАТ на початку, мм рт. ст.	$r = 0,568; p = 0,004$
ЦДАТ повтор, мм рт. ст.	$r = 0,914; p < 0,001$
ЦПАТ повтор, мм рт. ст.	$r = 0,666; p < 0,001$
Δ ЦДАТ, мм рт. ст.	$r = -0,564; p = 0,004$
АуТ повтор, мм рт. ст.	$r = 0,441; p = 0,031$
Кількість груп АГП, застосовуваних у одного пацієнта	$r = -0,923; p < 0,001$
САТ повтор, мм рт. ст.	$r = 0,822; p < 0,001$
ДАТ повтор, мм рт. ст.	$r = 0,916; p < 0,001$
ЧСС повтор, уд/хв	$r = 0,503; p = 0,012$
ШППХм повтор, м/с	$r = 0,601; p = 0,002$
SEVR на початку, %	$r = -0,512; p = 0,013$
Aix75 повтор, %	$r = 0,418; p = 0,042$
SEVR повтор, %	$r = -0,500; p = 0,013$
Δ ДАТ, мм рт. ст.	$r = -0,606; p = 0,002$
Δ Aix75, %	$r = -0,485; p = 0,019$

Таким чином, рівень ЦСАТ при повторному дослідженні позитивно корелював з такими вихідними показниками, як вік хворих, рівень сечової кислоти крові, товщина МШП, ЗСЛШ та ІММЛШ, а також рівень САТ,

ЦСАТ, ЦПАТ і SEVR. Позитивна кореляція спостерігалась з показниками, отриманими при повторному дослідженні: офісні САТ та ДАТ, ЧСС, ЦДАТ, ЦПАТ та АуТ, ШППХм та Aіx75. Негативна кореляція спостерігалась з повторним SEVR, ΔДАТ, ΔAіx75 та, відповідно, ΔЦДАТ.

Таким чином, у хворих підгрупи контролю на тлі АГТ достовірної динаміки офісного АТ не спостерігалось. Але відзначалось зниження ШППХел з досягненням нормального значення. У даній підгрупі хворих зміни показників жорсткості артерій залежали від початкового рівня, а також від ефективності контролю АТ наприкінці періоду спостереження. У той же час, при наявності СОАС, навіть легкого ступеня, на тлі прийому АГТ не спостерігалось нормалізації ані офісних рівнів АТ, ані показників еластичності артерій.

При проведенні регресійного аналізу незалежна кореляція ШППХел в кінці дослідження спостерігалась лише з показником офісного ДАТ, визначеним при повторному дослідженні ($\beta=0,618$; $p=0,018$), що є цілком закономірним, оскільки під час дослідження ЦАТ калібрується за рівнем периферійного АТ.

Результати дослідження, наведені в Розділі 5, були надруковані в наступних статтях:

1. Крушинська Н.А. Динаміка стану пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну. / Крушинська Н.А., Сіренко Ю.М. // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – №1(45). – С.37-44. *(Дисертант самостійно проводила обстеження та спостереження пацієнтів груп порівняння, здійснювала статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).*

2. Крушинська Н.А. Можливості СРАР-терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну. / Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко. // Український кардіологічний журнал – 2016. – №3. – С.55-63. *(Дисертант*

самостійно проводила обстеження пацієнтів, здійснювала спостереження та статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті).

3. Крушинська Н.А. Можливості СРАР-терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та синдромом обструктивного апное сну. / Н.А. Крушинська. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Дод. 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, 21-23 вересня 2016 р. – С.52. *(Дисертантом самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, виконано статистичний аналіз).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна жорсткість є складним показником здоров'я артерій та асоціюється з атеросклерозом різних частин артеріального дерева [183]. Вона зумовлена структурними змінами судинної стінки, такими як фіброз, некроз посмугованих м'язових клітин середньої оболонки, руйнування еластичних волокон, кальцифікація та дифузія макромолекул у судинну стінку [143, 144, 183].

Артеріальна жорсткість – стан, що асоціюється з системним субклінічним ураженням органів-мішеней, таким як ниркова дисфункція, ураження сітківки, гіперперфузія скелетних м'язів [184-186]. Найбільше з артеріальною жорсткістю корелюють вік та АТ [187], а також інші традиційні фактори серцево-судинного ризику [188]. Артеріальна жорсткість є предиктором несприятливих серцево-судинних подій [140, 144, 189-192], таких як ІМ, інсульт, СН незалежно від традиційних факторів ризику (в тому числі АГ) [189, 193]. Показники артеріальної жорсткості допомагають віддиференціювати пацієнтів низького та високого серцево-судинного ризику при додаванні до звичайних факторів ризику [192], і виявляти осіб із ризиком субклінічного ураження органів-мішеней [194-196], тому її рання діагностика дозволить попереджати клінічне пошкодження органів-мішеней завдяки модифікації факторів серцево-судинного ризику.

Так, зміни артеріальної жорсткості передують наступному підвищенню АТ та розвитку АГ [197, 198]. Навіть при корекції АТ за допомогою препаратів артеріальна жорсткість залишається показником маси ЛШ у гіпертензивних пацієнтів, що дозволяє використовувати її в якості маркера ураження органів-мішеней та міри судинного післянавантаження у відповідь на лікування [199].

Підвищення артеріальної жорсткості є одним із механізмів, через які реалізується несприятливий вплив СОАС. Враховуючи зростаючу поширеність СОАС в популяції, а також значну поширеність АГ, яка є важливою медико-соціальною проблемою, нагальним є вивчення частоти поєднання цих станів та патофізіологічних механізмів, які їх пов'язують.

У наше дослідження було включено 185 хворих з АГ середнім віком $49,79 \pm 0,80$ років: жінок – 36 (19,5 %), чоловіків – 149 (80,5 %). Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 148 хворих із діагностованим СОАС та 37 хворих без порушень дихання під час сну, які увійшли до групи контролю. Групи пацієнтів було сформовано із хворих, які лікувались стаціонарно або спостерігались амбулаторно у відділенні симптоматичних гіпертензій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. У групі хворих з АГ та СОАС жінок було 29 (19,6 %), чоловіків 119 (80,4 %), у групі контролю: жінок – 7 (18,9 %), чоловіків – 30 (81,1 %) (різниця між групами недостовірна). Середній вік хворих з АГ та СОАС – $50,55 \pm 0,84$ років, пацієнтів групи контролю – $46,76 \pm 2,10$ років (різниця між групами недостовірна).

Для подальшого аналізу хворих групи СОАС було розподілено на три підгрупи в залежності від ступеня тяжкості СОАС:

1. СОАС легкого ступеня (ІАГ від 5 до < 15 подій/годину) – 41 пацієнт;
2. СОАС середнього ступеня (ІАГ ≥ 15 та < 30 подій/годину) – 43 пацієнти;
3. СОАС важкого ступеня (ІАГ ≥ 30 подій/годину) – 64 пацієнти.

У підгрупі СОАС легкого ступеня: жінок – 11 (26,8 %), чоловіків – 30 (73,2 %), наявність ЦД – у 8-х пацієнтів (19,5 %), наявність ІХС – у 15 хворих (36,6 %) ($p=0,034$ при порівнянні з групою контролю). У підгрупі СОАС середнього ступеня тяжкості: жінок – 12 (27,9 %), чоловіків – 31 (72,1 %). ЦД був діагностований у 4 (9,3 %) хворих, ІХС – у 8 (18,6 %) хворих. У підгрупі хворих із СОАС важкого ступеня: жінок 6 (9,4 %), чоловіків – 58 (90,6 %); ЦД був наявний у 13 (20,3 %) ($p=0,041$ у порівнянні з групою контролю) хворих, ІХС – у 14 (21,9 %) хворих. За поширеністю ЦД та ІХС різниця між підгрупами була недостовірна.

Функція нирок вивчалась у 152 хворих: жінки – 32 (21,1 %), чоловіки – 120 (78,9 %). Середній вік становив $49,76 \pm 0,84$ роки. Середній офісний АТ $143,25 \pm 1,68/92,21 \pm 1,13$ мм рт. ст. Хворі були розподілені на 2 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю – хворі з АГ без порушень дихання уві сні – 31 пацієнт (ІАГ < 5 подій/годину). Жінок – 6 (19,4 %), чоловіків – 25 (80,6 %). Наявність ЦД – 1 хворий (3,2 %), ІХС – 5 хворих (16,1 %).

2 підгрупа – хворі з АГ та діагнованим СОАС – 121 пацієнт. Жінок – 26 (21,5 %), чоловіків – 95 (78,5 %) ($p=0,797$ між групами). Наявність ЦД – 24 (19,8 %) хворих, ІХС – 29 (24,0 %) хворих. Підгрупи достовірно не відрізнялись за частотою ІХС ($p=0,353$), але в підгрупі СОАС достовірно вищою була поширеність ЦД ($p=0,026$).

Для оцінки поширеності СОАС та стану пружно-еластичних властивостей артерій у хворих із РАГ було відібрано 145 хворих середнім віком $50,20 \pm 0,86$ років, які приймали АГТ. Жінки – 32 (22,1 %), чоловіки – 113 (77,9 %). Хворих було розподілено на 2 підгрупи:

- підгрупа медикаментозно-контрольованої АГ – включала пацієнтів, у яких на фоні прийому від 1-го до 3-х АГП офісний АТ був < 140/90 мм рт. ст. – 47 хворих. Середній вік $47,30 \pm 1,51$ роки. Жінки – 9 (19,1 %), чоловіки – 38 (80,9 %);
- підгрупа РАГ – включала хворих, у яких на тлі прийому трьох АГП, включаючи діуретик, офісний АТ не досяг рівня < 140/90 мм рт. ст., або хворі приймали більше 3-х АГП – 98 пацієнтів. Середній вік $51,59 \pm 1,01$ роки, жінки – 23 (23,5 %), чоловіки – 75 (76,5 %).

Усім хворим із діагнованим за допомогою ПМ СОАС середнього та важкого ступенів було рекомендовано проведення повноцінної ПСГ для уточнення діагнозу та підбору режиму лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Для визначення ефективності лікування постійним позитивним тиском в дихальних шляхах у корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС для тривалого спостереження було відібрано 105 хворих середнім віком $51,96 \pm 1,04$ років, жінки – 22 (21 %), чоловіки – 83 (79 %), яких було розподілено на 4 підгрупи:

1 підгрупа – підгрупа контролю (ІАГ < 5 подій/годину) – 24 пацієнти;

2 підгрупа – хворі з СОАС середнього та важкого ступенів, які отримували лікування постійним позитивним тиском повітря у дихальних шляхах – 23 пацієнти;

3 підгрупа – хворі з СОАС середнього та важкого ступенів, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря у дихальних шляхах – 29 пацієнтів;

4 підгрупа – хворі з СОАС легкого ступеня – 29 пацієнтів.

Критеріями включення у дослідження були: вік хворих 20-80 років, наявність есенціальної АГ (діагноз встановлювався при виявленні офісного САТ>140 мм рт. ст. та/або ДАТ>90 мм рт. ст. або прийом АГТ), згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв невключення.

Критеріями невключення у дослідження були: вік молодше 20 та старше 80 років; діагностована симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; груба патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна СН $\geq$ ІІА стадії; ГПМК або ІМ, перенесені < 3 місяців тому; ЦД у стані декомпенсації; постійна або персистуюча форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі ШКФ < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

У процесі виконання дослідження хворим проводились наступні обстеження: загальноклінічні дослідження, вимірювання маси тіла та зросту з наступним розрахунком ІМТ, вимірювання офісних САТ і ДАТ, ДМАТ, вимірювання ЦАТ, визначення ШППХ по артеріях еластичного (ШППХел) та м'язового (ШППХм) типів, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня креатиніну сироватки крові з наступним розрахунком ШКФ, ЕхоКГ з оцінкою ознак ГЛШ та його функції, оцінка денної сонливості методом опитування за шкалою сонливості Епворта та сомнологічне дослідження за допомогою ПМ.

Лікування АГ здійснювалось згідно Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. [1]. Усі пацієнти приймали стандартизовану медикаментозну

АГТ, що включала групи АГП, рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для лікування хворих з АГ [166]. Призначення препаратів здійснювалось відповідно до клінічних показів у кожного пацієнта та з урахуванням індивідуальної переносимості кожного препарату. Лікування відбувалось у режимі «реального життя»: після призначення АГТ хворі самостійно продовжували амбулаторний прийом АГП, і їм не проводили корекції терапії впродовж періоду між обстеженнями. Хворим із діагнованим СОАС середнього та важкого ступенів було рекомендовано виконання ПСГ та подальше лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

У доступній літературі є результати ряду проведених досліджень, в яких оцінювали показники артеріальної жорсткості у хворих із СОАС, але їхні результати мають суперечливий характер.

Так, у дослідженні A. Noda та ін. було показано, що пацієнти із СОАС мають вищі АуТ та Аіх порівняно з пацієнтами без СОАС (АуТ: $9,0 \pm 4,1$ мм рт. ст. проти $6,4 \pm 3,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$; Аіх: $23,5 \% \pm 8,7 \%$ проти $18,6 \% \pm 9,0 \%$, $p = 0,020$). Але в те дослідження включались пацієнти без анамнезу АГ, і в результаті було виявлено достовірно вищі показники офісних САТ, ДАТ і ЦАТ [160].

На відміну від роботи A. Noda та ін., в наше дослідження включались хворі з діагнованою АГ. При дослідженні пружно-еластичних властивостей артерій достовірної різниці АуТ та Аіх між хворими груп СОАС та контролю виявлено не було, проте у хворих з АГ та СОАС було виявлено достовірно вищу ШППХел ($11,19 \pm 0,20$ м/с проти $10,10 \pm 0,41$ м/с; $p = 0,014$) та ЦСАТ ($133,43 \pm 1,67$ мм рт. ст. проти $125,22 \pm 3,41$ мм рт. ст.; $p = 0,027$). Слід зазначити, що хворі групи контролю також мали ШППХел, що перевищувала нормальне значення (< 10 м/с), що підтверджувало наявність у них підвищеного серцево-судинного ризику.

До додаткових факторів серцево-судинного ризику хворих групи АГ та СОАС, які збільшували тяжкість стану та погіршували прогноз хворих, належали:

- ожиріння з середнім значенням ІМТ $35,23 \pm 0,57$ кг/м², що відповідає ожирінню II ступеня;

- підвищений рівень глюкози крові натще ($5,95 \pm 0,12$ ммоль/л проти $5,44 \pm 0,14$ ммоль/л, $p=0,045$ у порівнянні з групою контролю), що може свідчити про підвищений ризик розвитку ЦД;

- підвищений рівень сечової кислоти крові ($367,16 \pm 8,45$ мкмоль/л проти $329,79 \pm 17,70$ мкмоль/л; $p=0,048$).

Таким чином, можна зробити висновок, що хворі з АГ та СОАС належать до категорії високого серцево-судинного ризику та потребують активних заходів для його зниження. Слід зауважити, що пацієнти групи контролю також мали надлишкову вагу, а середній ІМТ відповідав ожирінню I ступеня, але ІМТ у хворих групи СОАС був достовірно вищим.

У дослідженні Claudia E. Korcarz та ін. при обстеженні пацієнтів віком 45-77 років було виявлено, що хворі із СОАС мали вище середнє значення ІАГ ($17,6 \pm 16,2$ проти $2,2 \pm 1,3$ подій/годину), нижче середнє значення нічної SpO₂ ($91,5 \pm 2,1$ проти $93,0 \pm 1,4$ %; $p < 0,001$) та більшу окружність талії ($102,5 \pm 13,2$ проти $92,5 \pm 12,5$ см; $p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без СОАС, але вони мали подібний ЦСАТ ($122,8 \pm 15,1$ проти $119,1 \pm 11,8$ мм рт. ст.; $p = 0,100$), ЦДАТ ($77,1 \pm 9,4$ проти $77,4 \pm 8,6$ мм рт. ст.; $p=0,834$) та ШППХ ($9,06 \pm 2,15$ проти $8,51 \pm 1,88$ м/с; всі $p > 0,10$). А пацієнти із СОАС достовірно частіше приймали АГТ [200].

У цьому дослідженні, на відміну від нашого, не було виявлено різниці показників ЦАТ. Але хворі групи СОАС приймали АГТ, і, можливо, з цим пов'язані невисокі цифри ЦАТ. Рівень ШППХ також не перевищував нормальних значень, але з усіх обстежених хворих лише частина мала АГ.

Так, у дослідженні А.У. Litvin та ін., в яке було включено 44 пацієнти із АГ II-III стадії та СОАС важкого ступеня (ІАГ більше 30 подій/годину), що

отримували стандартну АГТ та ефективне або плацебо лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах (*англ.* CPAP-терапію), було виявлено покращення показників еластичності артерій при досягненні цільових цифр АТ на фоні медикаментозної терапії при відсутності впливу плацебо-(*англ.*)CPAP-терапії на ці показники. При цьому в кінці дослідження підвищення ШППХел (>12 м/с) спостерігалось у 35 % пацієнтів на АГТ у поєднанні з ефективною (*англ.*) CPAP-терапією, у 56 % пацієнтів, які отримували медикаментозну терапію та у 53 % на плацебо-(*англ.*)CPAP-терапії [201].

Наявність достовірно вищих показників ШППХел у хворих з АГ та СОАС свідчить про вищий серцево-судинний ризик таких хворих у порівнянні з хворими без СОАС. І самої лише АГТ недостатньо для корекції порушень еластичності артерій у хворих з АГ та СОАС при відсутності специфічного лікування порушень дихання під час сну. На сьогодні розлади дихання під час сну розглядають у числі «модифікованих» факторів ризику серцево-судинних захворювань, і їх лікування є найпростішим шляхом до зниження серцево-судинного ризику таких хворих.

За результатами дослідження розладів дихання Wisconsin Sleep Cohort встановлено, що головними факторами, які сприяють прогресуванню захворювання, є ожиріння, похилий вік та наявність хропіння [4]. Це дослідження показало, що в осіб із СОАС легкого ступеня (ІАГ від 5 до 15 подій/годину) збільшення маси тіла на 10 % в 6 разів підвищує ризик розвитку СОАС середнього або важкого ступеня. У нашому дослідженні було встановлено, що хворі з СОАС важкого ступеня мали достовірно більший ІМТ, що узгоджується з даними, наведеними в літературі.

У Framingham Heart Study було показано, що вища ШППХао асоціювалась з підвищенням серцево-судинного ризику на 48 % (95 % ДІ, 1,16 – 1,91 на стандартне відхилення, $p=0,002$) [144]. Тому зниження ШППХел на 1,21 м/с при лікуванні СОАС постійним позитивним тиском повітря, визначене при мета-аналізі I.T. Vlachantoni, є клінічно значущим [158].

У дослідження A.D. Protogerou та ін. було включено 74 пацієнти з СОАС середнього та важкого ступенів. Метою дослідження було визначити, як тяжкість СОАС асоціюється з погіршенням властивостей артерій незалежно від класичних факторів серцево-судинного ризику. Було виявлено, що індекс респіраторних розладів був незалежним предиктором потовщення КІМ та підвищення ШППХел, але не діаметру та розтяжності сонної артерії, Аіх або ЦАТ. Кілька параметрів нічної гіпоксемії незалежно корелювали з товщиною КІМ та ШППХ. Було зроблено висновки, що артеріальна жорсткість та потовщення КІМ корелюють з тяжкістю СОАС, незалежно від кардіоваскулярних факторів ризику [89].

Кілька перехресних досліджень [202-204] та РКД [205] вказують на сильний зв'язок між артеріальною жорсткістю та ремоделюванням ЛШ та ЛП. Нижча еластичність артерій підвищує пульсовий тиск в аорті та навантаження на серце, що призводить до розвитку ГЛШ та його дисфункції. Так, K. Nitta та співавт. виявили достовірну кореляцію між ГЛШ та ШППХ ($r=0,44$; $p=0,0014$) в невеликому дослідженні 49 пацієнтів, які підлягали діалізу. У нашому дослідженні також було виявлено пряму кореляцію між ШППХел та ІММЛШ ($r=0,219$; $p=0,015$), причому лише в групі хворих з АГ та СОАС, у пацієнтів групи контролю такої кореляції виявлено не було [202].

Показовою є робота L.F. Drager та ін., в якій досліджували вплив лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на показники артеріальної жорсткості. У те дослідження було включено 24 пацієнти з СОАС важкого ступеня без супутніх захворювань, які не отримували лікування (група контролю, $n=12$) або отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах впродовж 4 місяців ($n=12$). У результаті дослідження було встановлено, що у групі лікування відбулось достовірне зменшення товщини КІМ (від 707 ± 105 до 645 ± 95 нм, $p=0,04$), ШППХел (від $10,4\pm1,0$ до $9,3\pm0,9$ м/с; $p<0,001$), СРБ (від $3,7\pm1,8$ до $2,0\pm1,2$ мг/л; $p=0,001$) та катехоламінів (від 365 ± 125 до 205 ± 51 нг/мл; $p<0,001$). Діаметр сонної артерії достовірно не змінився. Зміни

ШППХел корелювали зі змінами рівня СРБ ($r=0,58$; $p<0,01$) та катехоламінів ($r=0,54$; $p<0,01$) [206]. Таке зменшення ШППХел порівнюване з результатами, що спостерігались при 3-х місячній статинотерапії [207].

На відміну від пацієнтів, включених у дослідження L.F. Drager, наше дослідження включало хворих зі звичайної популяції, які мали АГ та супутню патологію, і, очевидно, завдяки цьому вищими були вихідні рівні ШППХел, а також на тлі прийому АГТ та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах не відбулось зниження цього показника до нормальних значень (<10 м/с), хоча спостерігалось достовірне зниження його в динаміці (від $12,22\pm0,63$ до $10,05\pm0,43$ м/с; $p=0,009$), на відміну від хворих із СОАС, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Вкрай важливим є те, що на фоні прийому АГТ та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у наших хворих вдалось досягти достовірного зменшення офісних САТ на $11,09\pm4,47$ мм рт. ст. (від $143,83\pm4,10$ мм рт. ст. до $132,83\pm3,06$ мм рт. ст., $p=0,021$) та ДАТ на $7,74\pm2,81$ мм рт. ст. (від $93,78\pm3,31$ мм рт. ст. до $86,46\pm2,27$ мм рт. ст., $p=0,012$) із досягненням цільових цифр ($<140/90$ мм рт. ст.).

За даними літератури, зниження ШППХел на 1,6 м/с еквівалентне функціональному «омолодженню» судин на 15 років [208].

У РКД М. Kohler та ін. у хворих із СОАС середнього та важкого ступенів після 4 тижнів лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах спостерігалось достовірне зниження A_{ix} з 14,5 % до 9,1 %, у порівнянні з хворими з плацебо-лікуванням, у яких спостерігалась тенденція до збільшення A_{ix} з 12,2 % до 14,2 % (різниця між групами $p=0,001$) [156]. Таке значне зниження A_{ix} , що відбулось на фоні лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, порівнюване за розміром з ефектом, який спостерігався після 12 тижнів тренувань у хворих з ІХС або після 6 тижнів лікування епросартаном (600 мг на день) у хворих із раніше нелікованою АГ [209].

У дослідженні C.L. Phillips та ін. [91] після 2 місяців лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах ($n=20$) було виявлено зниження A_{ix} на 2,5 % ($p=0,015$) та ЦАТ на 4,2 мм рт. ст. ($p=0,043$) без супутнього зниження периферійного АТ. Було зроблено висновок, що ефективне лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах при СОАС спричинює клінічно важливі зміни ЦАТ без паралельних змін периферійного АТ. На противагу таким даним, в інших РКД [206, 210] не було виявлено статистично достовірного впливу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на A_{ix} ($-1,4$ %; 95 % ДІ від $-3,6$ до $0,9$; $p<0,23$), що може бути поясненим включенням у ці дослідження пацієнтів без сонливості та хворих із СОАС легшого ступеня.

У нашому дослідженні також не було виявлено достовірного впливу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на A_{ix} . Очевидно, це було пов'язано з тим, що включені у дослідження хворі мали АГ та іншу кардіоваскулярну коморбідність, яка сама по собі може підвищувати жорсткість артерій і маскувати позитивні ефекти лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Враховуючи високий серцево-судинний ризик хворих з АГ та СОАС, такі пацієнти потребують жорсткого контролю АТ. Наразі немає переконливих даних щодо більшої ефективності певних класів АГП при лікуванні хворих з АГ та СОАС [211]. Окрім того, більшість таких хворих потребує комбінованої АГТ. Тому наші пацієнти отримували АГП різних класів, які призначались з урахуванням клінічних показань та переносимості окремих препаратів.

У нашому дослідженні також було встановлено, що лише поєднання АГТ та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах дозволило досягти достовірного зменшення ШППХел та цільових рівнів офісних САТ і ДАТ.

Оцінка денної сонливості за шкалою сонливості Епворта як простий та доступний метод включена у рекомендації для скринінгу пацієнтів на предмет

можливої наявності СОАС на підставі надмірної денної сонливості [1, 166]. Однак, якщо пацієнти небагато уваги приділяють оцінці рівня своєї денної сонливості, або вірять, що зі сном у них все добре, шкала сонливості Епворта може дати невірний результат [212]. На оцінку можуть вплинути такі фактори, як когнітивний рівень пацієнтів, вік [212], час, коли здійснювалась оцінка [213] та уважність пацієнта щодо надмірної денної сонливості. Відповідно до психологічних особливостей та самоаналізу надмірної денної сонливості, визначений самостійно рівень менше 10 балів не обов'язково означає відсутність денної сонливості. Тому останнім часом було проведено ряд досліджень з оцінки об'єктивної денної сонливості та її відповідності рівню оцінки за шкалою сонливості Епворта.

Так, у роботі Yun Li та ін. [214] досліджували: 1) відповідність оцінки за шкалою Епворта, визначеною пацієнтами та їхніми близькими родичами; 2) кореляцію між об'єктивною сонливістю, оціненою за допомогою тесту з визначення епізодів прихованої сонливості з оцінкою за шкалою сонливості Епворта, визначеною самостійно та близькими родичами. Було обстежено 85 пацієнтів із СОАС (70 чоловіків, віком $46,7 \pm 12,9$ років) із ІАГ >5 подій/годину (середній $38,9 \pm 26,8$ подій/годину). Середній час засинання <8 хв оцінювали як об'єктивну денну сонливість. У результаті дослідження було встановлено, що визначений самостійно загальний бал (ESS) тісно корелював з оцінкою близьких родичів ($r=0,79$; $p<0,001$); загальний бал ESS, визначений пацієнтами, достовірно не відрізнявся від оцінки, визначеної родичами. Було встановлено, що загальний бал ESS, визначений самостійно та родичами, мав високу специфічність ($p<0,05$) при виявленні епізодів прихованої сонливості <8 хв при ESS >10 балів.

Шкала сонливості Епворта часто розглядалась як інструмент для оцінки надмірної денної сонливості в популяційних та госпітальних обстеженнях пацієнтів із СОАС [215, 216]. У популяційних дослідженнях надмірна денна сонливість, визначена за допомогою шкали сонливості Епворта, незалежно асоціювалась з ІАГ та хропінням [217]. У госпітальних дослідженнях було

встановлено, що гіпоксемія, автономні пробудження [215, 216] та фрагментація сну [218] можуть бути причинами надмірної денної сонливості. Дослідження 787 китайських пацієнтів із СОАС показало, що оцінка за шкалою сонливості Епворта достовірно асоціювалась з ІАГ, ІМТ та індексом десатурацій [215]. Таким чином, було зроблено висновки, що рівень оцінки за шкалою сонливості Епворта у хворих з СОАС може бути ефективним предиктором тяжкості СОАС, але не об'єктивної сонливості.

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівень денної сонливості, визначений за шкалою сонливості Епворта, у хворих з АГ та СОАС корелював з масою тіла ($r=0,358$; $p<0,001$) та ІМТ ($r=0,356$; $p<0,001$), що відповідає результатам, отриманим R. Chen та співавт., а також з усіма показниками САТ і ДАТ за даними офісного вимірювання та ДМАТ. Виявлено також позитивну кореляцію рівня денної сонливості у хворих групи СОАС з ІАГ, індексом десатурацій, максимальною тривалістю пауз під час сну і відсотком часу хропіння та негативну високодостовірну кореляцію з мінімальною та середньою SpO_2 крові під час сну. У пацієнтів групи контролю такої кореляції виявлено не було. У пацієнтів обох груп порівняння було виявлено кореляцію рівня денної сонливості з 7-ма питаннями шкали сонливості Епворта, причому кореляція з питанням № 8 була виявлена лише у групі СОАС [215].

У пацієнтів обох порівнюваних груп рівень денної сонливості корелював із розміром ЛП. Також у хворих групи СОАС було виявлено кореляцію ступеня денної сонливості з рівнем глюкози крові, КСР, КСО, товщиною МШП, ЗСЛШ, ФВ та із ЧСС, чого не спостерігалось у пацієнтів групи контролю. Ступінь денної сонливості також негативно корелював із SEVR, що нами вважається закономірним, адже при зниженні рівнів сатурації крові погіршується і перфузія міокарду. На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що шкала сонливості Епворта є ефективним інструментом оцінки рівня денної сонливості та скринінгової діагностики СОАС.

За даними досліджень встановлено, що СОАС та ХХН, завдяки багатьом спільним патофізіологічним механізмам, можуть бути факторами ризику один для одного.

Механізмами, завдяки яким ХХН сприяє розвитку СОАС, є:

- зміни хеморецепторної чутливості з розвитком метаболічного ацидозу та накопиченням уремічних токсинів з підвищенням хемочутливості до CO_2 і зниженням рівнів pCO_2 нижче порогу апное [219-222].

- звуження глотки за рахунок набрякання та потовщення бічної м'язової стінки внаслідок перевантаження рідиною при хронічній нирковій недостатності [223]. При цьому додавання позитивного тиску при поверненні рідини від нижніх кінцівок у горизонтальному положенні значно збільшує окружність шиї та опір глотки повітряному потоку, змінюючи повітряний потік до легень [224].

- накопичення уремічних токсинів при хронічній нирковій недостатності: уремічна міопатія та нейропатія можуть впливати на стан м'язів-дилататорів верхніх дихальних шляхів та зменшувати їхній розмір у хворих із кінцевими стадіями ХХН [225].

Із іншої сторони, СОАС є потенційним фактором ризику для розвитку ХХН. Точно дослідити вплив СОАС на ХХН неможливо, оскільки хворі з СОАС часто мають коморбідність у вигляді ожиріння, ЦД та АГ, які самі є факторами ризику для ХХН [226, 227].

Вважають, що СОАС спричинює пошкодження нирок через АГ, ендотеліальну дисфункцію, зумовлену гіпоксією активацію симпатичної нервової системи та РААС, оксидативний стрес [228-230].

Провідну роль на ранніх стадіях ураження нирок при СОАС відіграє гіпоксія нирок, у тому числі каналцевого інтерстицію [231, 232].

АГ справляє багатофакторний вплив на нирки, включаючи нефросклеротичну гломерулопатію, дифузний гломерулосклероз, нирковий інтерстиціальний фіброз, гломерулярний та перитубулярний фіброз, мезангіальну гіпертрофію та інші патологічні процеси, які призводять до

зниження ШКФ та розвитку ХХН [233], що робить АГ другою за частотою причиною ХХНКС після ЦД.

Одним із факторів, який призводить до підвищення симпатичної активності, є СОАС [48]. Оскільки нирки є значним джерелом афферентних сигналів у симпатичній нервовій системі, є дані, що симпатична гіперактивація погіршує функцію нирок та призводить до їхнього структурного пошкодження [234, 235]. Більше того, встановлено, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах зменшує зумовлену СОАС симпатичну гіперактивність [236].

СОАС призводить до дисбалансу продукції реактивних кисневих часточок та природніх антиоксидантних захисних механізмів з розвитком оксидативного стресу, який зумовлює структурні та функціональні зміни нирок. Встановлено, що лікування СОАС середнього та важкого ступенів позитивно впливає на ниркову фільтрацію завдяки мінімізації клубочкової гіперфільтрації, яка є частою при багатьох ниркових розладах [237].

У перехресному дослідженні порівнювали рівні альбумінурії у гіпертензивних пацієнтів із СОАС та без нього [238]. Усі пацієнти мали неліковану АГ (I-II стадій). Екскреція альбуміну з сечею була достовірно вище у хворих із СОАС та АГ (до 57 %), що дозволило зробити висновок про патофізіологічний зв'язок між СОАС та дисфункцією судинної системи нирок, принаймні у гіпертензивних пацієнтів. Рівень альбумінурії достовірно корелював із тяжкістю СОАС, але достовірної різниці по ШКФ між гіпертензивними пацієнтами із СОАС та без нього виявлено не було.

У нашому дослідженні, навпаки, у хворих з АГ та СОАС було виявлено достовірне зниження ШКФ ($86,62 \pm 1,71$ проти $94,32 \pm 3,22$ мл/хв/1,73м²; $p=0,042$) при порівнюваних рівнях креатиніну крові, причому достовірне зниження ШКФ відбувалось уже при СОАС легкого ступеня. Крім статі, віку та зросту хворих, рівень ШКФ у групі АГ та СОАС негативно корелював із показниками артеріальної жорсткості, такими як ЦПАТ, АуТ та Аіх, на підставі чого, на нашу думку, можна зробити висновок про зв'язок СОАС та

зниження ШКФ, опосередкованого підвищенням артеріальної жорсткості у хворих з АГ та СОАС.

За даними літератури, існують значні розбіжності щодо визначення поширеності СОАС у хворих із РАГ. Так, у дослідженні A.G. Logan та ін. було виявлено, що у пацієнтів із рефрактерною до лікування АГ вірогідність наявності СОАС, діагностованого при ІАГ ≥ 10 подій/годину, досягала 83 % [33]. Дослідниками було зроблено висновки, що СОАС відіграє роль у розвитку резистентності АГ.

У дослідження L. Grote та ін. було включено 599 пацієнтів для проведення сомнологічного дослідження, усі мали документований анамнез АГ та/або попередньо розпочатої АГТ. У результаті дослідження було встановлено, що індекс респіраторних розладів був достовірно вищим ($34,0 \pm 26,8$ проти $27,0 \pm 23,5$ подій/годину; $p < 0,01$) у хворих із неконтрольованою гіпертензією (АТ ≥ 160 та/або 95 мм рт. ст.; $n=463$). Вірогідність неконтрольованої АГ збільшувалась приблизно на 2 % на кожную одиницю індексу респіраторних розладів ($\beta=0,019$; $p=0,006$) [239]. У результаті дослідження СОАС було визнано незалежним предиктором неконтрольованої гіпертензії у пацієнтів старше 50 років.

У дослідженні S.C. Gonçalves та ін. СОАС було виявлено в 71 % випадків РАГ та у 38 % групи контролю [240]. Було зроблено висновки, що СОАС має незалежний зв'язок із РАГ (відносний ризик 4,8; 95 % ДІ, 2,0-11,7).

У дослідженні M. Gus та ін. [241] було встановлено, що ризик СОАС, оцінений за допомогою Берлінського опитувальника, був достовірно вищим у хворих із РАГ у порівнянні із хворими з медикаментозно-керованою АГ. У дослідження було включено 63 пацієнти з РАГ (САТ ≥ 140 та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при використанні мінімум 3-х АГП, включаючи діуретик). У групу контролю було включено 63 пацієнти з медикаментозно-керованою АГ. Між групами порівнювалась поширеність високого ризику СОАС за Берлінським опитувальником та шкалою сонливості Епворта (>10). У результаті дослідження було виявлено, що поширеність високого ризику СОАС в обох

групах складала 44 % за шкалою сонливості Епворта. За допомогою Берлінського опитувальника було виявлено більшу поширеність високого ризику СОАС у групі РАГ (78 % проти 48 %, $p<0,001$). У результаті аналізу було виявлено, що ризик СОАС незалежно асоціювався із РАГ. Чутливість та специфічність для діагностики СОАС складала 85,5 % та 65 % відповідно.

У подібному дослідженні D.A. Calhoun та ін. [244] у 63 % хворих клініки резистентної АГ при використанні Берлінського опитувальника було виявлено високий ризик СОАС.

У обсерваційному дослідженні 125 пацієнтів середнім віком 52 ± 10 років, 43 % чоловіки, значеннями САТ та ДАТ 176 ± 31 та 107 ± 19 мм рт. ст. відповідно, СОАС, діагностований при ІАГ >15 подій/годину, був визначений найчастішим станом, асоційованим із РАГ (64 %), за ним ішов первинний альдостеронізм (5,6 %), стеноз ниркових артерій (2,4 %), захворювання паренхіми нирок (1,6 %) та порушення функції щитоподібної залози (0,8 %) [9].

З іншої сторони, у порівнянні з пацієнтами з медикаментозно-контрольованою АГ, у хворих із РАГ спостерігається більший перерозподіл рідини від кінцівок у ростральному напрямку вночі, що спричинює більший ІАГ у таких пацієнтів [243].

У нашому дослідженні було виявлено, що у структурі сомнологічних досліджень пацієнтів із РАГ переважали значення ІАГ, що відповідають СОАС (загалом 90,8 %), в той час як у підгрупі медикаментозно-контрольованої АГ відсоток СОАС становив 61,7 %. Також у підгрупі РАГ достовірно меншим був відсоток нормальних сомнограм ($p<0,001$) та достовірно більшим був відсоток сомнограм, що відповідають СОАС важкого ступеня ($p<0,05$). Хворі підгрупи РАГ мали достовірно вищий ІАГ (на 10,83 подій/годину; $p=0,043$) та достовірно вищий рівень денної сонливості, визначений за відповідями на питання № 7 ($p=0,043$) та № 8 ($p=0,035$) ESS. При цьому, рівні мінімальної та середньої сатурації крові під час сну, індекс

десатурацій, а також відсоток часу хропіння і максимальна тривалість пауз під час сну у хворих обох підгруп достовірно не відрізнялись.

У дослідженні С.М. Chung та співавт. [244] було виявлено збільшення передплічно-гомількової ШПІХ у хворих із РАГ порівняно з хворими з керованою АГ та нормотензивними пацієнтами ($19,51 \pm 4,13$, $17,37 \pm 3,82$ та $15,59 \pm 3,04$ м/с відповідно; $p < 0,05$, $p < 0,05$ відповідно) та достовірно вищий відсоток пацієнтів із ГЛШ (15,6 % при РАГ, 9,8 % у групі керованої гіпертензії та 6,2 % у нормотензивних пацієнтів, $p = 0,018$; ІММЛШ в нормотензивній групі становив $58,0 \pm 55,9$ г/м², у групі керованої АГ $103,2 \pm 71,6$ г/м² та $112,9 \pm 51,2$ г/м² у групі РАГ, $p < 0,001$).

У нашому дослідженні у хворих із РАГ було виявлено достовірно більшу товщину ЗСЛШ та МШП ($p < 0,001$ для всіх) і, відповідно, достовірно більший ІММЛШ ($p < 0,001$) у порівнянні із хворими з медикаментозно-контрольованою АГ. Також у хворих із РАГ достовірно вищими були ШППХел ($p = 0,008$) та ШППХм ($p = 0,015$), A_{ix} ($p = 0,022$) та A_{ix75} ($p = 0,004$), A_{yT} ($p = 0,001$) та ЦПАТ ($p < 0,001$). Як і можна було очікувати, в підгрупі РАГ достовірно вищими були ЦСАТ ($p < 0,001$) та ЦДАТ ($p < 0,001$). А з резистентністю АГ до АГТ незалежно корелювали вік, товщина ЗСЛШ, рівень офісного ДАТ та ШППХел. Тому, на нашу думку, виходячи із отриманих результатів, можна зробити висновки про роль СОАС у формуванні резистентності АГ до АГТ, що реалізується через підвищення артеріальної жорсткості.

У дослідженні S.L. Daugherty та ін. [54] було показано, що хворі з РАГ мають вищий ризик кардіоваскулярних подій (таких як смерть, ІМ, СН, інсульт) та ХХН. Із 250 750 пацієнтів з АГ у 1,9 % розвинулась РАГ в середньому впродовж 1,5 років від початку лікування. Хворі із РАГ були старшими, частіше чоловічої статі, частіше мали ЦД, ніж пацієнти без РАГ. Рівень серцево-судинних подій у хворих із РАГ був доказово вищим у порівнянні з нерезистентними хворими (18 % проти 13,5 % відповідно, відносний ризик 1,47 [ДІ 1,33-1,62]; $p < 0,001$) після стандартизації за

клінічними характеристиками пацієнтів. Визначення цього прогресування є клінічно важливим, оскільки дозволяє шляхом оцінки артеріальної жорсткості здійснювати раннє виявлення пацієнтів ризику розвитку РАГ [244] та вчасно застосовувати заходи з модифікації способу життя та факторів ризику, таких як СОАС.

Так, у дослідженні з вивчення ефективності лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах саме у хворих із РАГ було доведено його ефективність щодо контролю АТ [247].

У 11 хворих із рефрактерною АГ вивчали гострий вплив лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на нічний АТ та на 24-годинне ДМАТ після 2-х місяців лікування. Впродовж 1 ночі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах сприяло зменшенню СОАС та зниженню САТ на 2 стадії сну з $138,3 \pm 6,8$ до $126,0 \pm 6,3$ мм рт. ст.; зниженню ДАТ з $77,7 \pm 4,5$ до $72,9 \pm 4,5$ мм рт. ст. Використання лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах впродовж 2 місяців супроводжувалось зниженням 24гСАТ на $11,0 \pm 4,4$ мм рт. ст. До того ж, нічний та денний САТ знизились доказово на $14,4 \pm 4,4$ та $9,3 \pm 3,9$ мм рт. ст. відповідно, ДАТ знизився доказово вночі на $7,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. Було зроблено висновки, що у пацієнтів із РАГ та СОАС застосування лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах знижує нічний АТ, а також може знижувати нічний та денний САТ при хронічному використанні.

Незважаючи на ефективність лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у зниженні АТ, покращенні показників еластичності артерій, дослідження SAVE, яке завершилось 2016 року, не показало позитивного впливу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на первинні кінцеві точки у хворих високого серцево-судинного ризику із СОАС середнього та важкого ступенів. У це дослідження було включено 2717 дорослих хворих із кардіоваскулярним або цереброваскулярним захворюванням та СОАС середнього і важкого ступенів,

які були розподілені у групу звичайної терапії та звичайної терапії в поєднанні із лікуванням постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Близько 78 % хворих мали діагностовану АГ. Первинні кінцеві точки були зафіксовані у 436 учасників — 229 (17,0 %) в групі лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах та 207 (15,4 %) в групі звичайної терапії (відношення ризиків із лікуванням постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах 1,10; 95% ДІ, 0,91 до 1,32; $p = 0,34$). Хоча відбулось достовірне зниження рівня денної сонливості (оцінка за ESS $-2,5$; 95% ДІ, $-2,8$ до $-2,2$; $p < 0,001$), вираженості тривоги і депресії та покращення якості життя. В результаті дослідження було зроблено висновок, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у поєднанні зі звичайною терапією в порівнянні лише зі звичайною терапією не попереджає серцево-судинні події у пацієнтів із СОАС важкого та середнього ступенів та встановленим серцево-судинним захворюванням [246].

У дослідженні М.А. Martinez-Garcia та ін. було показано, що у 33 пацієнтів зі складною до лікування АГ прихильність до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах зменшувала САТ, особливо вночі, та нормалізувала нічний профіль АТ [247].

У дослідженні хворих із РАГ Т.А. Dernaika та ін. з використанням когорти із СОАС та РАГ (42 особи) та медикаментозно-контрольованою АГ (56 осіб) було показано, що лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах дозволяло зменшити АГТ у 71 % осіб із РАГ та суттєво не вплинуло на режим АГТ у групі контролю [248].

Результати цих досліджень свідчать, що лікування СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у хворих із РАГ призводить до помірного зниження АТ. Це є дуже значущим результатом, адже зниження АТ навіть на кілька мм рт. ст. призводить до значного зниження серцево-судинного ризику [250].

Враховуючи високий серцево-судинний ризик, пов'язаний із СОАС та РАГ, наявні настанови із ведення АГ включають СОАС до модифікованих

причин, які мають бути скореговані у осіб із РАГ для належного ведення обох цих станів, а результат дослідження SAVE потребує ретельного ознайомлення, обговорення та осмислення. Тому підтвердження діагнозу СОАС у хворих із РАГ потребує застосування специфічних лікувальних стратегій, зокрема, лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Стандартом діагностики СОАС є ПСГ, яка показана усім особам із високою претестовою ймовірністю СОАС, визначеною за допомогою шкали сонливості Епворта, Берлінського опитувальника тощо. Обмеженням такого діагностичного стандарту, зокрема, в Україні, є низька доступність для пацієнтів ПСГ, оскільки її проведення потребує дороговартісного обладнання. Окрім того, наразі відсутні дослідження, які підтверджують економічну доцільність систематичного проведення ПСГ усім хворим із РАГ [250]. Тому портативні монітори, на нашу думку, можуть розглядатись як альтернативний, доступніший метод для діагностики СОАС, зокрема, у кардіологічних хворих.

Таким чином, СОАС є поширеним станом у хворих із АГ, який сприяє підвищенню серцево-судинного ризику таких пацієнтів, зокрема, через підвищення артеріальної жорсткості. Результати виконаного дослідження підтвердили значну поширеність СОАС серед хворих із АГ, у тому числі, резистентною, із додатковим негативним впливом на органи-мішені, такі як артерії, серце та нирки. Тому вкрай важливими є рання діагностика та лікування цього стану для попередження прогресування ураження органів-мішеней та зниження серцево-судинного ризику таких хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну з точки зору його впливу на пружно-еластичні властивості артерій. Визначено поширеність синдрому обструктивного апное сну у хворих з артеріальною гіпертензією, в тому числі, резистентною. Визначені можливості методу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну.

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

2. Виявлено, що наявність синдрому обструктивного апное сну у хворих з артеріальною гіпертензією супроводжувалась зниженням функції нирок (на 8 %), що асоціювалось з підвищенням пульсового тиску в аорті ($\beta = 0,597$; $p = 0,046$) та збільшенням індексу аугментації ($\beta = 0,713$; $p = 0,042$).

3. У хворих з артеріальною гіпертензією реєструвалась дуже висока частота синдрому обструктивного апное сну. Резистентна артеріальна гіпертензія, поряд із більшою частотою, характеризувалась більшою тяжкістю синдрому обструктивного апное сну з переважанням у структурі сомнографічних досліджень синдрому обструктивного апное сну середнього і важкого ступенів та достовірно меншим відсотком нормальних сомнограм, на

підставі чого зроблено висновок про роль синдрому обструктивного апное сну в формуванні резистентності артеріальної гіпертензії.

4. Одним із механізмів, що пов'язують синдром обструктивного апное сну та резистентну артеріальну гіпертензію, було підвищення артеріальної жорсткості, що підтверджувалося виявленням незалежної кореляції швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу з рівнем офісного систолічного артеріального тиску ($\beta = 1,042$; $p = 0,030$). Факторами, які незалежно корелювали з резистентністю артеріальної гіпертензії, були вік хворих ($\beta = 0,234$; $p = 0,002$), товщина задньої стінки лівого шлуночка ($\beta = 0,594$; $p = 0,003$), рівень офісного діастолічного артеріального тиску ($\beta = 0,234$; $p = 0,002$) та швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу ($\beta = 0,131$; $p = 0,049$).

5. Факторами, які визначали прихильність хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, були маса тіла та тяжкість синдрому обструктивного апное сну. Це підтверджувалось наявністю незалежного зв'язку прихильності до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах з масою тіла ($\beta = 0,346$; $p = 0,005$), індексом десатурацій ($\beta = 0,432$; $p = 0,010$) та тривалістю хропіння ($\beta = 0,369$; $p < 0,001$).

6. Виявлено високу ефективність лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у поєднанні з антигіпертензивною терапією у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну середнього і важкого ступенів у зниженні офісних систолічного артеріального тиску (на $11,09 \pm 4,47$ мм рт. ст.) і діастолічного артеріального тиску (на $7,74 \pm 2,81$ мм рт. ст.) з досягненням їх цільових рівнів, у зменшенні швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу (на $2,19 \pm 0,74$ м/с) з досягненням нормальних значень цього показника, а також центрального систолічного артеріального тиску (на $10,52 \pm 3,84$ мм рт.ст.) та центрального діастолічного артеріального тиску (на $7,61 \pm 2,82$ мм рт.ст.).

7. У хворих з артеріальною гіпертензією наявність синдрому обструктивного апное сну навіть легкого ступеня була обтяжливим фактором, що сприяв підвищенню артеріальної жорсткості та перешкоджав досягненню цільових цифр офісного артеріального тиску на тлі прийому антигіпертензивної терапії, причому в тісній залежності від віку хворих ($\beta = 0,867$; $p = 0,003$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи виявлену значну поширеність синдрому обструктивного апное сну у хворих з артеріальною гіпертензією, високу вартість полісомнографії та недостатню кількість в Україні лабораторій сну, оснащених полісомнографами, доцільним є проведення скринінгового обстеження хворих з артеріальною гіпертензією, особливо резистентною, з використанням шкали сонливості Епворта з наступним обстеженням за допомогою портативних моніторів для раннього виявлення та лікування синдрому обструктивного апное сну з метою попередження судинних ускладнень у таких хворих.

2. Усім хворим з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну середнього і важкого ступенів рекомендовано поєднання антигіпертензивної терапії та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах, що дозволяє досягти ефективного контролю артеріального тиску та покращення показників еластичності артерій. При цьому найбільшу користь можна очікувати у хворих із більшою масою тіла та важчим синдромом обструктивного апное сну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс] // 2012. – Режим доступу до ресурсу: https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20120524_384.html.
2. Young, T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / Terry Young, Mari Palta, Jerome Dempsey [et al.] // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – No. 17. – P. 1230-1235.
3. Peppard, P.E. Increased prevalence of Sleep-Disordered Breathing in adults / Paul E. Peppard, Terry Young, Jodi H. Barnett [et al.] // Am J Epidemiol. – 2013. – Vol. 177. – P. 1006-1014.
4. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / Terry Young, Paul E. Peppard, D.J. Gottlieb // Am J Respir Crit Care Med. — 2002. — Vol. 165. — No. 9. — P. 1217-1239.
5. Bradley, T.D. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences / T. Douglas Bradley, John S. Floras // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 82-93.
6. Kasai, T. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship / Takatoshi Kasai, John S. Floras, T. Douglas Bradley // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1495-1510.
7. Pedrosa, R.P. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy / Rodrigo P. Pedrosa, Luciano F. Drager, P.R. Genta [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 1078-1084.
8. Somers, V.K. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In Collaboration With the

National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) / Virend K. Somers, David P. White, Raouf Amin [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1080-1111.

9. Pedrosa, R.P. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension / Rodrigo P. Pedrosa, Luciano F. Drager, Carolina C. Gonzaga [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 811-817.

10. Pedrosa, R.P. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial / Rodrigo P. Pedrosa, Luciano F. Drager, Lílian K.G. de Paula [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – P. 1487-1494.

11. Floras, J.S. Sleep apnea and cardiovascular risk / John S. Floras // *Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – P. 3-8.

12. 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 / Jose M. Marin, Santiago J. Carrizo, Eugenio Vicente, Alvar G.N. Agusti // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – No. 9464. – P. 1046-1053.

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

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

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

16. Roca, G.Q. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a

Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. / G.Q. Roca, S. Redline, B. Claggett [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – No. 14. – P. 1329-1337.

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

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

19. Young, T. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / Terry Young, Laurel Finn, Paul E. Peppard [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – No. 8. – P. 1071-1078.

20. Peker, Y. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up / Yüksel Peker, Jan Hedner, Jeanette Norum [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 166. – No. 2. – P. 159-165.

21. Waller, P.C. Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review / P.C. Waller, R.S. Bhopal // *Lancet*. – 1989. – Vol. 333. – No. 8630. – P. 143-146.

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

23. Fuhrman, C. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population / Claire Fuhrman, Bernard Fleury, Xuân-Lan Nguyễn, Marie-Christine Delmas // *Sleep Med*. – 2012. – Vol. 13. – No. 7. – P. 852-858.

24. Singh, M. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea / M. Singh, P. Liao, S. Kobah [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2013. – Vol. 110. – No. 4. – P. 629-636.

25. Jhamb, M. Bidirectional relationship of hypertension with obstructive sleep apnea / M. Jhamb, M. Unruh // *Curr Opin Pulm Med.* – 2014. – Vol. 20. – No. 6. – P. 558-564.

26. Peppard, P.E. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension / Paul E. Peppard, Terry Young, Mari Palta, James Skatrud // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – No. 19. – P. 1378-1384.

27. Nieto, F.J. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study / F. Javier Nieto, Terry B. Young, Bonnie K. Lind [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – No. 14. – P. 1829-1836.

28. Marin, M. Association between treated and untreated Obstructive Sleep Apnea and risk of hypertension / Jose M. Marin, Alvar Agudti, Isabel Villar [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – No. 20. – P. 2169-2176.

29. Silverberg, D.S. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep / D.S. Silverberg, A. Oksenberg // *Sleep.* – 1997. – Vol. 20. – P. 794–806.

30. Silverberg, D.S. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated / D.S. Silverberg, A. Oksenberg, A. Iaina. // *Am J Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – No. 12. – P. 1319–1325.

31. Silverberg, D.S. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? / D.S. Silverberg, A. Oksenberg, A. Iaina // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 1998. – Vol. 7. – No. 4. – P. 353-357.

32. Lavie, P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study / Peretz Lavie, Paula Herer, Victor Hoffstein // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – No. 7233. – P. 479-482.

33. Logan, A.G. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension / A.G. Logan, S.M. Perlikowski, A. Mente [et al.] // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – No. 12. – P. 2271-2277.

34. Young, T. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension / Terry Young, Paul Peppard, Mari Palta [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1997. – Vol. 157. – No. 15. – P.1746-1752.

35. Baguet, J.P. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients / J.P. Baguet, L. Hammer, P. Lévy [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – No. 3. – P. 521-527.

36. Grote, L. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder / L. Grote, J. Hedner, J.H. Peter // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – No. 4 – P. 683-690.

37. Sharabi, Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: Lessons from periodic examination screening / Yehonatan Sharabi, Alon Scope, Natasha Chorney [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 236-239.

38. Martynowicz, H. Nocturnal Blood Pressure Variability in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome / H. Martynowicz, I. Porębska, R. Poręba [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. – Vol. 952. – P. 9-15.

39. Steinhurst, A.P. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension / Ana P. Steinhurst, Sandro C. Gonçalves, Ana T. Oliveira [et al.] // *Sleep Breath.* – 2014. – Vol. 18. – No. 2. – P. 397-401.

40. Baguet, J.-P. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives / J.-P. Baguet, G. Barone-Rochette, J.-L. Pépin // *J Hum Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 431-443.

41. Davies, C.W.H. Case-control study of 24 h ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects / Christopher W.H. Davies, Joy H. Crosby, Rebecca L. Mullins [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 736-740.

42. Hla, K.M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study /

Khin Mae Hla, Terry Young, Laurel Finn [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – P. 795-800.

43. Ben-Dov, I.Z. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep / Iddo Z. Ben-Dov, Jeremy D. Kark, Drori Ben-Ishay [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1235-1241.

44. Çiçek, D. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Heart Rate, Heart Rate Recovery and QTc and P-wave Dispersion in Newly Diagnosed Untreated Patients / Davran Çiçek, Seher Gökay, Hüseyin Lakadamyali [et al.] // *Am J Med Sci*. – 2012. – Vol. 344. – No. 3. – P. 180-185.

45. Guzik, P. Obstructive sleep apnea and heart rate asymmetry microstructure during sleep / Przemyslaw Guzik, Jaroslaw Piskorski, Kokab Awan [et al.] // *Clin Auton Res*. – 2013. – Vol. 23. – No. 2. – P. 91-100.

46. Singh, J.P. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / Jagmeet P. Singh, Martin G. Larson, Hisako Tsuji [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – No. 2. – P. 293-297.

47. Verdecchia, P. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension / Paolo Verdecchia, Fabio Angeli, Roberto Gattobigio [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2007. – Vol. 20. – No. 2. – P. 154-161.

48. Abboud, F. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity / François Abboud, Ravinder Kumar // *J Clin Invest*. – 2014. – Vol. 124. – No. 2. – P. 1454-1457.

49. Bisogni, V. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea / Valeria Bisogni, Martino F. Pengo, Giuseppe Maiolino, Gian Paolo Rossi // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8. – No. 2. – P. 243-254.

50. Di Bona, G.F. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function / Gerald F. Di Bona // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1083-1088.

51. Jelic, S. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea / Sanja Jelic, Margherita Padeletti, Steven M. Kawut [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – No. 17– P. 2270-2278.

52. Wilcox, C.S. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function / C.S. Wilcox // *Curr Hypertens Rep*. – 2002. – Vol. 4. – No. 2. – P. 160-166.

53. Wolk, R. Obesity, sleep apnea, and hypertension / Robert Wolk, Abu S.M. Shamsuzzaman, Virend K. Somers // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1067-1074.

54. Daugherty, S.L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / Stacie L. Daugherty, J. David Powers, David J. Magid // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1635-1642.

55. Persell, S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 / Stephen D. Persell // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57 – P. 1076-1080.

56. Pratt-Ubunama, M.N. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension / Monique N. Pratt-Ubunama, Mari K. Nishizaka, Robyn L. Boedefeld // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 453-459.

57. Dudenbostel, T. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone / T. Dudenbostel, D.A. Calhoun // *J Hum Hypertens*. – 2012. – Vol. 26. – No. 5. – P. 281-287.

58. Lavie, L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder / Lena Lavie // *Sleep Med Rev*. – 2003. – Vol. 7. – No. 1. – P. 35-51.

59. Calhoun, D.A. Resistent hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education of the Council for High Blood Pressure Research / David A. Calhoun,

Daniel Jones, Stephen Textor [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403-1419.

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

61. de la Sierra, A. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / Alejandro de la Sierra, Julián Segura, José R. Banegas [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – No. 5. – P. 898-902.

62. Fagard, R.H. Resistant hypertension / Robert H. Fagard // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 254-261.

63. Choi, S.I. Prevalence of resistant hypertension and associated factors for blood pressure control status with optimal medical therapy using Korean ambulatory blood pressure monitoring registry data / Sung Il Choi, Soon Kil Kim, Sungha Park [et al.] // Clin Hypertens. – 2016. – Vol. 22. – P. 8.

64. Achelrod, D. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations / Dmitriy Achelrod, Ulrich Wenzel, Simon Frey // Am J Hypertens – 2015. – Vol. 28 – No. 3. – P. 355-361.

65. Altintas, N. Relationship between obstructive sleep apnea severity index and left ventricular function and volume / Nejat Altintas, Ekrem Aslan, Aysen Helvaci, Atul Malhotra // Ann Saudi Med. – 2012. – Vol. 32. – No. 4. – P. 384-390.

66. Cloward, T.V. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure / Tom V. Cloward, James M. Walker, Robert J. Farney, Jeffrey L. Anderson // Chest. – 2003. – Vol. 124. – No. 2 – P. 594-601.

67. Sukhija, R. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Persons With and Without Obstructive Sleep Apnea / Rishi Sukhija, Wilbert S. Aronow, Rasham Sandhu [et al.] // *Cardiol Rev.* – 2006. – Vol. 14. – No. 4. – P. 170-172.

68. Hedner, J. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea / J. Hedner, H. Ejjnell, K. Caidahl // *J Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – No. 10. – P. 941-946.

69. Tanriverdi, H. Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters: relationship to left ventricular mass and function / Halil Tanriverdi, Harun Evrengul, Asuman Kaftan [et al.] // *Circ J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 737-743.

70. Tavit, Y. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension / Yusuf Tavit, Asiye Kanbay, Nihat Şen [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – No. 4. – P. 366-372.

71. Parker, J.D. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance / John D. Parker, Dina Brooks, Louise F. Koar [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1888-1896.

72. Drager, L.F. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling / Luciano F. Drager, Luiz A. Bortolotto, Adelaide C. Figueiredo [et al.] // *Chest.* – 2007. – No. 5. – Vol. 131. – P. 1379-1386.

73. Niroumand, M. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function / Mitra Niroumand, Raffael Kuperstein, Zion Sasson, Patrick J. Hanly // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – No. 7. – P. 1632–1636.

74. Zhu, H. Relationship between Nocturnal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients [Электронный ресурс] / Hang Zhu, Wei Zhang, Yajun Shi [et al.] // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 3. – No. 3. Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.4172/2167-1095.1000151>.

75. Portaluppi, F. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension / F. Portaluppi, F. Provini, P. Cortelli [et al.] // *J Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – No. 11. – P.1227-1233.

76. Dursunoglu, D. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu, H. Evrengül [et al.] // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 283-288.

77. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.

78. Shahar, E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep heart health study / E. Shahar, C.W. Whitney, S. Redline [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – No. 1. – P. 19-25.

79. Doonan, R.J. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review / Robert J Doonan, Patrick Scheffler, Marek Lalli [et al.] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – No. 1. – P. 23-32.

80. Agabiti-Rosei, E. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan, M. Salvetti // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – No. 4, Suppl 2. – P. S104-108.

81. Coutinho, T. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage / T. Coutinho, S.T. Turner, I.J. Kullo // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2011. – Vol. 4. – No.7. – P. 754-761.

82. Levy, P. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis / P. Levy, J.L. Pepin, C. Arnaud [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol. 51. – No. 5. – P. 400-410.

83. Chung, S. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea

syndrome / S. Chung, I.Y. Yoon, C.H. Lee, J.W. Kim // *Respiration*. – 2010. – Vol. 79. – No. 5. – P. 363-369.

84. Baguet, J.P. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. / J.P. Baguet, M. Nadra, G. Barone-Rochette [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. – P. 1063-1073.

85. Kaynak, D. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? / D. Kaynak, B. Göksan, H. Kaynak [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2003. – Vol. 10. – P. 487-493.

86. Baguet, J.P. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence / Jean-Philippe Baguet, Laure Hammer, Patrick Leívy [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 3407-3412.

87. Drager, L.F. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea / Luciano F. Drager, Luiz A. Bortolotto, Maria Cecília Lorenzi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 172. – No. 5. – P. 613-618.

88. Tsioufis, C. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects / C. Tsioufis, K. Thomopoulos, K. Dimitriadis [et al.] // *J Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – No. 1. – P. 141-146.

89. Protogerou, A.D. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities / A.D. Protogerou, J.P. Laaban, S. Czernichow [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2008. – Vol. 22. – P. 415-422.

90. Shiina, K. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea / Kazuki Shiina, Hirofumi Tomiyama, Yoshifumi Takata [et al.] // *Respir Med*. – 2010. – Vol. 104. – No. 6. – P. 911-916.

91. Phillips, C.L. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP / Craig L. Phillips, Brendon Yee, Qiao Yang [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 94-100.

92. Held, C. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris / C. Held, P. Hjerdal, V Eriksson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – No. 1. – P. 62-72.

93. Weber, T. Arterial stiffness, wave reflections and the risk for coronary artery disease / Thomas Weber, Johann Auer, Michael F. O'Rourke [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 184-189.

94. Phillips, C. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men / Craig Phillips, Jan Hedner, Norbert Berend, Ronald Grunstein // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – No 5. – P. 604–609.

95. Svedmyr, S. Vascular stiffness determined from a nocturnal digital pulse wave signal: association with sleep, sleep-disordered breathing, and hypertension / Sven Svedmyr, Ding Zou, Dirk Sommermeier [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 2427-2433.

96. Schulz, R. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnea / R. Schulz, W. Seeger, C. Fegbeutel [et al.] // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 69-74.

97. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease surveillance system. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services [Электронный ресурс] // Режим доступа до ресурса: <http://www.cdc.gov/ckd>. Accessed August 5, 2013.

98. Jha, V. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / Vivekanand Jha, Guillermo Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – No. 9888. – P. 260-272.

99. Hanly, P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease / Patrick Hanly // *Semin Dial.* – 2004. – Vol. 17. – No. 2. – P. 109-114.

100. Iseki, K. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD) / Kunitoshi Iseki, Kazuyo

Tohyama, Tsuyoshi Matsumoto, Hiroshi Nakamura // *Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31. – No. 2. – P. 249-255.

101. Agrawal V. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea / Agrawal Varun, Thomas E. Vanhecke, Baroon Rai [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2009. – Vol. 113. – No. 3. – P. 140-147.

102. Kinebuchi, S. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / Shin-ichi Kinebuchi, Junichiro J. Kazama, Makoto Satoh [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2004. – Vol. 107. – No. 3. – P. 317-322.

103. Koga, S. Effects of nasal continuous positive airway pressure on the glomerular filtration rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome / Seiji Koga, Satoshi Ikeda, Tomohiko Yasunaga [et al.] // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 52. – No. 3. – P. 345-349.

104. Mitchell, G.F. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik study / Gary F. Mitchell, Mark A. van Buchem, Sigurdur Sigurdsson [et al.] // *Brain.* – 2011. – Vol. 134. – No. 1. – P. 3398-3407.

105. Schultz, M.G. Exercise central (aortic) blood pressure is predominantly driven by forward traveling waves, not wave reflection / Martin G. Schultz, Justin E. Davies, Phillip Roberts-Thomson [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – No. 1. – P. 175-182.

106. Nichols, W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W.W. Nichols // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (S1). – P. 3S–10S.

107. Avolio, A.P. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data / Alberto P. Avolio, Luc M. Van Bortel, Pierre Boutouyrie [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – No. 2. – P. 375-383.

108. Heffernan, K.S. Self-reported sitting time is associated with higher pressure from wave reflections independent of physical activity levels in healthy young adults / Kevin S. Heffernan, Brendan J. Tarzia, Ari G. Kasprowicz [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol. 26. – No. 8. – P. 1017-1023.

109. Hashimoto, J. Association between wasted pressure effort and left ventricular hypertrophy in hypertension: influence of arterial wave reflection / Junichiro Hashimoto, Wilmer W. Nichols, Michael F. O'Rourke, Yutaka Imai // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – No. 3. – P. 329-333.

110. Wojciechowska, W. Age dependency of central and peripheral systolic blood pressures: crosssectional and longitudinal observations in European populations / Wiktoria Wojciechowska, Katarzyna Stolar-Skrypek, Valérie Tikhonoff [et al.] // *Blood Press.* – 2012. – Vol. 21. – No. 1. – P. 58-68.

111. McEniery, C.M. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II / Carmel M. McEniery, Yasmin, Barry McDonnell [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – No. 6. – P. 1476-1482.

112. Wykretowicz, A. Pulse pressure amplification in relation to body fatness / Andrzej Wykretowicz, Agnieszka Rutkowska, Tomasz Krauze [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73. – No. 4. – P. 546-552.

113. Nijdam, M.E. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease / Marie-Elise Nijdam, Yvonne Plantinga, Hans T. Hulsen [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – No. 4. – P. 388-392.

114. Hashimoto, J. Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass / Junichiro Hashimoto, Yutaka Imai, Michael F. O'Rourke // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – No. 11. – P. 1229-1233.

115 Benetos, A. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk / Athanase Benetos, Frédérique Thomas, Laure Joly [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – No. 10. – P. 1032-1037.

116. Wohlfahrt, P. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy / P. Wohlfahrt, D. Wichterle, J. Seidlerová [et al.] // *The*

Czech Post-MONICA Study // Journal of Human Hypertension. – 2012. – Vol. 26. – P. 14-19.

117. Cesare, R. Arterial Wave Reflection and Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction / Russo Cesare, Jin Zhezhen, Takei Yasuyoshi [et al.] // J Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – No. 3. – P. 574-582.

118. Sumeet, S. Central Aortic Pressure is Independently Associated With Diastolic Function / Subherwal Sumeet, Lisa de las Fuentes, Alan D. Waggoner [et al.] // Am Heart J. – 2010. – Vol. 159. – No. 6. – P. 1081-1088.

119. Mitchell, G.F. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation / Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J. [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 21. – P. 709-715.

120. Safar, M.E. Vascular development, pulse pressure, and the mechanisms of hypertension / Michel E. Safar, Harry Struijker Boudier // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – No. 1. – P. 205-209.

121. Safar, M. Macro- and Microcirculation in Hypertension. – London: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 151 p.

122. O'Rourke, M.F. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension / Michael F. O'Rourke, Wilmer W. Nichols // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – No. 4. – P. 652-658.

123. Nichols, W.W. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy / Wilmer W. Nichols, David G. Edwards // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2001. – Vol. 6. – No. 1. – P. 5-21.

124. Chirinos, J.A. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardial-arterial coupling in hypertension / Julio A. Chirinos, Patrick Segers, Amit Kumar Gupta [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – No. 21. – P. 2798-2807.

125. Namasivayam, M. Influence of aortic pressure wave components determined noninvasively on myocardial oxygen demand in men and women /

Mayooran Namasivayam, Audrey Adj, Michael F. O'Rourke // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – No. 2. – P. 193-200.

126. Weber, T. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction / T. Weber, J. Auer, M.F O'Rourke [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92. – No. 11. – P. 1616-1622.

127. O'Rourke, M.F. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform / M.F. O'Rourke, A.L. Pauca // Blood Press Monit. – 2004. – Vol. 9. – No. 4. – P. 179-185.

128. Weber, T. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes / Thomas Weber, Siegfried Wassertheurer, Martin Rammer [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – No. 2. – P. 534-541.

129. Mancia, G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – No. 6. – P. 1105-1187.

130. Blacher, J. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease / Jacques Blacher, Alain P. Guerin, Bruno Pannier [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 938-942.

131. Davies, J. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses / J. Davies, A.D. Struthers // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 463-472.

132. Mackenzie, I.S. Assessment of arterial stiffness in clinical practice / I.S. Mackenzie, I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft // Q. J. Med. – 2002. – Vol. 95. – P. 67-74.

133. Safar, M.E. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease / Michel E. Safar, Bernard I. Levy, Harry Struijker-Boudier // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864-2869.

134. Safar, M.E. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease / Michel E. Safar, Jacques Blacher, Bruno Pannier [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – No. 3. – P. 735-738.

135. Barenbrock, M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation / Michael Barenbrock, Markus Kosch, Elke Jöster [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 79-84.

136. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / Pierre Boutouyrie, Anne Isabelle Tropeano, Roland Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – No. 1. – P. 10-15.

137. Vlachopoulos, C. Pressure-altering agents affect central aortic pressure more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients. The role of arterial wave reflections / Charalambos Vlachopoulos, Kozo Hirata, Michael F. O'Rourke // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1456-1460.

138. Blacher, J. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease / Jacques Blacher, Alain P. Guerin, Bruno Pannier // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – No. 18. – P. 2434-2439.

139. Verbeke, F. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the Calcification Outcome in Renal Disease (CORD) study / Francis Verbeke, Wim Van Biesen, Eero Honkanen [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2011. – Vol. 6. – No. 1. – P. 153-159.

140. Roman, M.J. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / Mary J. Roman, Richard B. Devereux, Jorge R. Kizer [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – No. 1. – P. 197-203.

141. Lekakis, J.P. Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease / John P. Lekakis, Ignatios Ikonomidis, Athanasios D. Protogerou [et al.] // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2006. – Vol. 13. – No. 2. – P. 236-242.

142. Eldrup, N. Ankle brachial index, C-reactive protein, and central augmentation index to identify individuals with severe atherosclerosis / Nikolaj Eldrup, Henrik Sillesen, Eva Prescott, Børge G. Nordestgaard // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – No. 3. – P. 316-322.

143. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / Charalambos Vlachopoulos, Konstantinos Aznaouridis, Christodoulos Stefanadis // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – No. 13. – P. 1318-1327.

144. Mitchell, G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study / Gary F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, Ramachandran S. Vasan [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – No. 4. – P. 505-511.

145. Sutton-Tyrrell, K. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / Kim Sutton-Tyrrell, Samer S. Najjar, Robert M. Boudreau [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – No. 25. – P. 3384-3390.

146. Wang, K.L. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study / Kang-Ling Wang, Hao-Min Cheng, Shih-Hsien Sung [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 799-805.

147. London, G.M. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / Gérard M. London, Jacques Blacher, Bruno Pannier [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – No. 3. – P. 434-438.

148. Cruickshank, K. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / Kennedy Cruickshank, Lisa Riste, Simon G. Anderson [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – No. 16. – P. 2085-2090.

149. Kim, Y.K. Impact of the metabolic syndrome and its components on pulse wave velocity / Young-Kwon Kim // Korean J Intern Med. – 2006. – Vol. 21. – No. 2. – P. 109-115.

150. Barbé, F. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea / Ferran Barbé, Joaquín Durán-Cantolla, Francisco Capote [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 718-726.

151. Fava, C. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis / Cristiano Fava, Stefania Dorigoni, Francesco Dalle Vedove [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – No. 4. – P. 762-771.

152. Andren, A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance – a three-year follow-up / A. Andren, M. Sjoquist, A. Tegelberg // *J Oral Rehabil.* – 2009. – Vol. 36. – P. 719-725.

153. Lam, B. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea / Bing Lam, Kim Sam, Jamie C.M. Lam [et al.] // *Sleep Breath.* – 2011. – Vol. 15. – No. 2. – P. 195–201.

154. Ferguson, K.A. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review / K.A. Ferguson, R. Cartwright, R. Rogers, W. Schmidt-Nowara // *Sleep.* – 2006. – Vol. 29. – P. 244–262.

155. Kezirian, E.J. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review / Eric J. Kezirian, Andrew N. Goldberg // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 132. – P. 206–213.

156. Kohler, M. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS / M. Kohler, J.C.T. Pepperell, B. Casadei [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 2. – No. 6. – P. 1488-1496.

157. Saito, T. Effects of long-term treatment for obstructive sleep apnea on pulse wave velocity / Tsunenori Saito, Tsunehiro Saito, Shigeyuki Sugiyama // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33. – No. 8. – P. 844-849.

158. Vlachantoni, I.T. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis /

Iris-Theodora Vlachantoni, Eirini Dikaiakou, Costantine N. Antonopoulos [et al.] // Sleep Med Rev. – 2013. – Vol. 17. – P. 19-28.

159. Eryilmaz, S. Continuous positive airway pressure therapy improves arterial elasticity in patients with obstructive sleep apnea / Salih Eryilmaz, Ali Aydinlar, Tunay Senturk [et al.] // Respir Med. – 2010. – Vol. 104. – No. 10. – P. 1571-1576.

160. Noda, A. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome / Akiko Noda, Seiichi Nakata, Hiroshi Fukatsu [et al.] // Hypertens Res. – 2008. – Vol. 31. – No. 6. – P. 1109-1114.

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

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

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

164. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Inter., Suppl. – 2013. – Vol 3. – No. 1. – P.1-150.

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

166. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of

Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.]
// J Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – No. 7. – P. 1281–1357.

167. O'Rourke, M.F. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov / Michael F. O'Rourke, James B. Seward // Mayo Clin Proc. – 2006. – Vol. 81. – No. 8. – P. 1057-1068.

168. Skinner S. A clinical guide. Pulse wave analysis / Skinner S.
[Електронний ресурс] // SphygmoCor. AtCor LTD Australia // 2007.

Режим доступу до ресурсу:

https://www.ttu.ee/public/t/Tehnomedikum/Instituudid/Biomeditsiinitehnika_instituut/Oppetoo/Oppematerjalid/Sphygmocor_-_Clinical_Guide.pdf

169. O'Rourke M.F. Pulse wave analysis / Michael F O'Rourke, Alfredo Pauca, Xiong-Jing Jiang // Br J Clin Pharmacol. – 2001. – Vol. 51. – No. 6. – P.507–522.

170. Pauca, A.L. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform / Alfredo L. Pauca, Michael F. O'Rourke, Neal D. Kon // Hypertension. – 2001. – Vol.38. – P. 932–937.

171. Nichols, W.W. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4-th Edition / Wilmer W. Nichols, Michael F. O'Rourke, Craig Hartley, Donald A. McDonald // 1998. – London : Arnold. – 564 p.

172. Wilkinson, I. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans / Ian B. Wilkinson, Helen MacCallum, Laura Flint [et al.] // J Physiol. – 2000. – Vol. 525. – P. 263-270.

173. Kelly, R. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse / R. Kelly, C. Hayward, A. Avolio, M. O'Rourke //Circulation. – 1989. – Vol. 80. – No. 6. – P. 1652–1659.

174. Smulyan, H. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data / Harold Smulyan, Sylvain J. Marchais, Bruno Pannier [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – No. 5. – P. 1103–1109.

175. Gatzka, C.D. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives / Christoph D. Gatzka, James D. Cameron, Anthony M. Dart [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 573–577.

176. Kelly, R.P. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men / R.P. Kelly, S.C. Millasseau, J.M. Ritter, P.J. Chowienzyk // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1429–1433.

177. Wilkinson, I.B. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man / Ian B. Wilkinson, Helen MacCallum, Patrick C. Hupperetz [et al.] // *J Physiol.* – 2001. – Vol. 530. – P. 541–550.

178. Jatoi, N.A. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques / Noor M.A. Jatoi, Azra Mahmud, Kathleen Bennett, John Feely // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – No. 11. – P. 2186–2191.

179. Zambanini, A. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis / A. Zambanini, S.L. Cunningham, K.H. Parker [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – No. 1. – P. H270-H276.

180. Ward, K.L. A Comprehensive Evaluation of a Two-Channel Portable Monitor to "Rule in" Obstructive Sleep Apnea / Kim L. Ward, Nigel McArdle, Alan James [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2015. – Vol. 11. – No. 4. – P. 433-444.

181. Tonelli de Oliveira, A.C. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring / Ana Claudia Tonelli de Oliveira, Denis Martinez, Luiz Felipe T. Vasconcelos [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – No. 2. – P. 330-336.

182. Parati, G. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. ERS/ESH task force report / Gianfranco Parati, Carolina Lombardi, Jan Hedner [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 523–538.

183. Cruickshank, J.K. Arterial stiffness, fatness, and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? / J. Kennedy Cruickshank, Mohammadreza Rezailashkajani, Guillaume Goudot // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – No. 4. – P. 602-604.

184. Ikonomidis, I. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension / Ignatios Ikonomidis, John Lekakis, Costas Papadopoulos [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2008. – Vol. 21. – No. 7. – P. 806-813.

185. Triantafyllidi, H. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension / Helen Triantafyllidi, Chrysa Arvaniti, John Lekakis [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2009. – Vol. 22. – No. 5. – P. 525–530.

186. Mulè, G. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients / G. Mulè, S. Cottone, A. Vadalà [et al.] // *J Intern Med*. – 2004. – Vol. 256. – No. 1. – P. 22–29.

187. AlGhatrif, M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore longitudinal study of aging / Majd AlGhatrif, James B. Strait, Chris H. Morrell [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – No. 5. – P. 934–941.

188. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review / Marina Cecelja, Philip Chowienzyk // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – No. 6. – P. 1328–1336.

189. Willum-Hansen, T. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / Tine Willum Hansen, Jan A. Staessen, Christian Torp-Pedersen [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – No. 5. – P. 664-670.

190. Inoue, N. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men / Noriko Inoue, Ryo Maeda, Hideshi Kawakami [et al.] // *Circ J*. – 2009. – Vol. 73. – No. 3. – P. 549–553.

191. Laurent, S. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects / Stephane Laurent, Maureen Alivon, Helene Beausnier, Pierre Boutouyrie // *Ann Med.* – 2012. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. S93–S97.

192. Muiesan, M.L. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study / M.L. Muiesan, M. Salvetti, A. Paini [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – No. 9. – P. 1935–1943.

193. Mattace-Raso, F.U.S. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study / Francesco U.S. Mattace-Raso, Tischa J.M. van der Cammen, Albert Hofman [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – No. 5. – P. 657-663.

194. Redfield, M.M. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study / Margaret M. Redfield, Steven J. Jacobsen, Barry A. Borlaug [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – No. 15. – P. 2254–2262.

195. Ikonomidis, I. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's disease / Ignatios Ikonomidis, John Lekakis, Kimon Stamatelopoulos [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – No. 6. – P. 1075–1081.

196. Eren, M. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both / M. Eren, S. Gorgulu, N. Uslu [et al.] // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – No. 1. – P. 37–43.

197. Najjar, S.S. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / Samer S. Najjar, Angelo Scuteri, Veena Shetty [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – No. 14. – P. 1377–1383.

198. Kaess, B.M. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / Bernhard M. Kaess, Jian Rong, Martin G. Larson [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – No. 9. – P. 875–881.

199. Rabkin, S.W. Correlation of pulse wave velocity with left ventricular mass in patients with hypertension once blood pressure has been normalized / Simon W. Rabkin, Siu H. Chan // *Heart Int.* – 2012. – Vol. 7 – No. 1. – P. e5.

200. Korcarz, C.E. The Effects of Sleep-Disordered Breathing on Arterial Stiffness are Modulated by Age / Claudia E. Korcarz, Adam D. Gepner, Paul E. Peppard [et al.] // *Sleep.* – 2010. – Vol. 33. – No. 8. – P. 1081–1085.

201. Litvin, A. Y. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension / A.Y. Litvin, Z.N. Sukmarova, E.M. Elfimova [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2013. – Vol. 9 – P. 229-235.

202. Nitta, K. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients / Kosaku Nitta, Takashi Akiba, Keiko Uchida [et al.] // *Hypertens Res.* – 2004. – Vol. 27. – No. 1. – P. 47–52.

203. Wang, M. C. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease / Ming-Cheng Wang, Wei-Chuan Tsai, Ju-Yi Chen [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2007. – Vol. 12. – No. 6. – P. 591–597.

204. London, G.M. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients / G.M. London, S.J. Marchais, A.P. Guerin [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 2003. – Vol. 63. – No. 84. – P. S88–S93.

205. Edwards, N.C. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial / Nicola C. Edwards, Richard P. Steeds, Paul M. Stewart [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – No. 6. – P. 505–512.

206. Drager, L.F. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea / Luciano F. Drager, Luiz A. Bortolotto, Adelaide C. Figueiredo [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – No. 7. – P. 706-712.

207. Matsuo, T. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia / Takashi Matsuo, Kazunori Iwade, Naomi Hirata [et al.] // Heart Vessels. – 2005. – Vol. 20. – No. 1. – P. 8–12.

208. Nichols, W.W. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 5th ed. / Wilmer W. Nichols, Michael F. O'Rourke, Donald A. McDonald // 2005. – London, UK: Hodder Arnold. – 607 p.

209. Dhakam, Z. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity / Zahid Dhakam, Carmel M. McEniery, Yasmin [et al.] // Am J Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – No. 2. – P. 214–219.

210. Bakker, J.P. Pulse wave analysis in a pilot randomised controlled trial of auto-adjusting and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea / Jessie P. Bakker, Angela J. Campbell, Alister M. Neill // Sleep Breath. – 2011. – Vol. 15. – No. 3. – P. 325–332.

211. Ziegler, M.G. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea / M.G. Ziegler, M. Milic, P. Sun // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2011. – Vol. 20. – No. 1. – P. 50–55.

212. Onen, F. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults / F. Onen, T. Moreau , N.S. Gooneratne [et al.] // Sleep Breath. – 2013. – Vol. 17. – No. 1. – P. 343–350.

213. Martinez, D. Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful / D. Martinez, T.C. Breitenbach, M.S. Lumertz [et al.] // Sleep Breath. – 2011. – Vol. 15. – No. 4. – P. 763–773.

214. Li Y. Self-evaluated and Close Relative-Evaluated Epworth Sleepiness Scale vs. Multiple Sleep Latency Test in Patients with Obstructive Sleep Apnea / Yun Li, Jihui Zhang, Fei Lei [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2014. – Vol. 10. – No. 2. – P. 171–176.

215. Chen, R. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients / R. Chen, K.P. Xiong, Y.X. Lian [et al.] // *Sleep Breath.* – 2011. – Vol. 15. – No. 1. – P. 129-135.

216. Castiglioni, P. What are the causes of excessive daytime sleepiness in patients with sleep-disordered breathing? / P. Castiglioni, C. Lombardi, M. Di Rienzo [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 32. – No. 2. – P. 526-527.

217. Gottlieb, D.J. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? / Daniel J. Gottlieb, Qing Yao, Susan Redline [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – No. 4. – P. 1512-1517.

118. Fong, S.Y. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome / S.Y.Y. Fong, C.K.W. Ho, Y.K. Wing // *J Psychosom Res.* – 2005. – Vol. 58. – No. 1. – P. 55-60.

219. Perl, J. Sleep disorders in end-stage renal disease: 'Markers of inadequate dialysis?' / J. Perl, M.L. Unruh, C.T. Chan // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – No. 10. – P. 1687–1693.

220. Beecroft, J. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease / J. Beecroft, J. Duffin, A. Pierratos [et al.] // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 28. – No. 1. – P. 151–158.

221. Tang, S.C.W. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance / Sydney C. W. Tang, Bing Lam, Andrew S. H. Lai [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 410–418.

222. Dempsey, J.A. The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep / Jerome A. Dempsey, Curtis A. Smith, Tadeusz Przybylowski [et al.] // *J Physiol.* – 2004. – Vol. 560. – P. 1–11.

223. Mavanur, M. Sleep disordered breathing in patients with chronic kidney disease / Manju Mavanur, Mark Sanders, Mark Unruh // *Indian J Med Res.* – 2010. – Vol. 131. – P. 277–284.

224. Chiu, K.L. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects / Kuo-Liang Chiu, Clodagh M. Ryan, Satomi Shiota [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1378–1383.

225. Kimoff, R.J. Upper airway myopathy is important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea / R. John Kimoff // *J Clin Sleep Med.* – 2007. – Vol. 3. – No. 3. – P. 567–569.

226. Tada, T. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients / Takeshi Tada, Kengo Fukushima Kusano, Aiko Ogawa [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – No. 4. – P. 1190–1197.

227. Wolf, J. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences / Jacek Wolf, Joanna Lewicka, Krzysztof Narkiewicz // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2007. – Vol. 17. – No. 3. – P. 233–240.

228. Carpio, C. Epidemiological and pathogenic relationship between sleep apnea and ischemic heart disease / Carlos Carpio, Rodolfo Álvarez-Sala, Francisco García-Río [Электронный ресурс] // *Pulm Med.* – Vol. 2013. – P.8. Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/405827>

229. Abdel-Kader, K. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease / Khaled Abdel-Kader, Sheena Dohar, Nirav Shah [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – No. 5. – P. 960–966.

230. Parati, G. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension / Gianfranco Parati, Juan Eugenio Ochoa, Grzegorz Bilo [et al.] // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37. – No. 7. – P. 601–613.

231. Evans, R.G. Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia / Roger G. Evans, Duncan Goddard, Gabriela A. Eppel, Paul M. O'Connor // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – No. 4. – P. 931–940.

232. Palm, F. Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction / Fredrik Palm, Lina Nordquist // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2011. – Vol. 38. – No. 7. – P. 474–480.

233. López-Novoa, J.M. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives / José M. López-Novoa, Carlos Martínez-Salgado, Ana B. Rodríguez-Peña, Francisco J. López Hernández // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 128. – No. 1. – P. 61–81.

234. Schlaich, M.P. Sympathetic activation in chronic renal failure / Markus P. Schlaich, Flora Socratous, Sarah Hennebry [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – No. 5. – P. 933–939.

235. Neumann, J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment / Jutta Neumann, Gerry Ligtenberg, Inge I. Klein [et al.] // *Kidney International.* – 2004. – Vol. 65. – No. 5. – P. 1568–1576.

236. Narkiewicz, K. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea / Krzysztof Narkiewicz, Masahiko Kato, Bradley G. Phillips [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – No. 23. – P. 2332–2335.

237. Helal, I. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications / Imed Helal, Godela M. Fick-Brosnahan, Berenice Reed-Gitomer, Robert W. Schrier // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – Vol. 8. – No. 5. – P. 293–300.

238. Tsioufis, C. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a crosssectional study / Costas Tsioufis, Costas Thomopoulos, Kyriakos Dimitriadis [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – No. 2. – P. 285–293.

239. Grote, L. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension / L. Grote, J. Hedner, J.H. Peter // *J Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – No. 6. – P. 679–685.

240. Gonçalves, S.C. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study / Sandro Cadaval Gonçalves, Denis Martinez, Miguel Gus [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – No. 6. – P. 1858–1862.

241. Gus, M. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study / Miguel Gus, Sandro C. Gonçalves, Denis Martinez [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – No. 7. – P. 832-835.

242. Calhoun, D.A. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea / David A. Calhoun, Mari K. Nishizaka, Mohammad A. Zaman, Susan M. Harding // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – No. 1. – P. 112–117.

243. Friedman, O. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension / Oded Friedman, T. Douglas Bradley, Christopher T. Chan [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – No. 6. – P. 1077–1082.

244. Chung, C.M. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patients / Chang-Min Chung, Hui-Wen Cheng, Jung-Jung Chang [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1495-1502.

245. Logan, A.G. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex / A.G. Logan, R. Tkacova, S.M. Perlikowski // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 21. – No. 2. – P. 241–247.

246. McEvoy, R.D. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea / R. Doug McEvoy, Nick A. Antic, Emma Heeley [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – No. 10. – P.919-931.

247. Martínez-García, M.A. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension / M.A. Martínez-García, R. Gómez-Aldaraví, J-J. Soler-Cataluña [et al.] // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 29. – No. 5. – P. 951-957.

248. Dernaika, T.A. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea / Tarek A. Dernaika, Gary T. Kinasewitz, Maroun M. Tawak // *J Clin Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5. – No. 2. – P. 103-107.

249. Chobanian, A.V. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – No. 19. – P. 2560–2572.

250. Parati, G. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COOperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea / G. Parati, C. Lombardi, J. Hedner [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol 30. – No. 4. – P. 633-646.