**На правах рукописи**

**Аксенова Анна Владимировна**

**ПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

**14. 01. 05 – кардиология**

**14.01.13 –лучевая диагностика и лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва-2012**

Работа выполнена в отделе системных гипертензий и отделе радионуклидных методов исследований Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

**Научные руководители:**

Член. – корр. РАМН, доктор медицинских наук,

профессор Чазова Ирина Евгеньевна

Доктор медицинских наук,

профессор Сергиенко Владимир Борисович

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ Ощепкова Елена Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор

Руководитель лаборатории радиоизотопной диагностики ФГБУ РАМН

«Российский научный центр хирургии

им. акад. Б. В. Петровского» Свирщевский Евгений Брониславович

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Защита состоится « » в 2013г. в 13.30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (121552, г. Москва,3-я Черепковская, д. 15-а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ Автореферат разослан «….»…………2013г

Ученый секретарь диссертационного совета

Кандидат медицинских наук Полевая Татьяна Юльевна

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы**

Проблемы нарушения дыхания во время сна тесно связаны с сопутствующими патологиями, в том числе нервной и сердечно-сосудистой систем.

Важность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАС) для пациентов с кардиологической патологией продемонстрирована объединением 26 европейских стран для проведения программы European Union COST ACTION B 26 с 2005г. по 2011г., посвященной проблеме СОАС. Программа была инициирована Европейским Респираторным Обществом и Европейским Обществом по Артериальной Гипертензии. Ее целью являлось создание рекомендаций, направленных на уточнение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СОАС и высоким АД, а также повышение внимания врачей к проблеме частоты возникновения АГ у больных с нарушениями дыхания во время сна (ParatiG.et al., 2012).

Впервые наличие тяжелых осложнений СОАС, зачастую приводящих к смерти больных было наиболее полно отражено в исследовании Sleep Health Heart Study (6120 больных). Увеличение риска смертности от всех причин в 1,5 раза было выявлено в группе пациентов, имеющих тяжелую степень синдрома обструктивного апноэ/гипопоноэ сна по сравнению со группой без СОАС. (Nieto F.J. et al., JAMA 2000).

Инсульт – вторая по частоте причина смертности во всем мире. Наиболее часто наблюдается инсульт ишемического генеза как результат снижения перфузии головного мозга. Несмотря на новые методы лечения, в т.ч. тромболизис, тромбэкстракцию, процент смертности от инсульта остается неизменным в течение последних лет (Goldstein L.B. et al., 2006). Агрессивное лечение всех факторов риска развития инсульта, включая АГ, мерцание-трепетание предсердий, стенозы брахиоцефальных артерий, признано во всем мире. В настоящее время считается доказанным, что СОАС увеличивает риск всех вышеперечисленных факторов и, собственно инсульта (Bradley T.D., 2009). Лечение СОАС тяжелой степени приводит как к снижению уровня смертности от инсультов, так и уменьшению риска их возникновения (Summers D., 2009).

Около четверти взрослого населения имеют высокий риск наличия нарушений дыхания во время сна. По оценкам крупных регистров и международных исследований - 4% мужчин и 2% женщин имеют, по крайней мере, пять эпизодов нарушения дыхания в виде апноэ или гипопноэ в каждый час сна, которые сопровождаются дневной сонливостью (Young T., et al., 1993, 2002). Из них от 3 до 7 % мужчин и от 2 до 5 % женщин имеют СОАС (Punjabi N.M., 2008). Наличие ожирения драматически увеличивает риск СОАС: ожирение 1 степени ассоциировано с 4-х кратным его увеличением, в то время как при повышении индекса массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м² риск наличия СОАС возрастает до 40-90% (Young T., 1993, Frey W.C., 2003).

СОАС является одним из этиологических факторов развития АГ симптоматического генеза, зачастую приводя к формированию рефрактерной АГ. Распространенность АГ у пациентов с СОАС колеблется от 35 до 80% и зависит от степени тяжести синдрома апноэ сна. При наличии тяжелой степени СОАС приблизительно 60% пациентов имеют повышенный уровень АД. С другой стороны, приблизительно у 40% больных АГ диагностируется СОАС (Calhoun D.A., 2010).

Таким образом, больные с АГ, МС, СОАС являются группой высокого риска поражения головного мозга как органа-мишени. В связи с чем, представляется важной оценка состояния и динамики перфузии головного мозга у пациентов с различной степенью выраженности СОАС исходно и на фоне проводимой терапии.

**Цель работы**: изучить состояние перфузии головного мозга и суточного профиля артериального давления у больных с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией в сочетании и без СОАС, а также их динамику на фоне лечения иАПФ цилазаприлом, диуретиком индапамидом ретард с и без СИПАП-терапии.

**Задачи исследования:**

1. Оценить исходный профиль суточного АД у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией 1-2 степени без СОАС и в сочетании с ним.
2. Изучить состояние перфузии головного мозга у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией 1-2 степени без СОАС и в сочетании с ним.
3. Провести сравнительную оценку состояния перфузии головного мозга у больных с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией 1-2 степени без СОАС и в сочетании с ним.
4. Изучить влияние терапии цилазаприлом, индапамидом ретард в течение шести месяцев на профиль АД, состояние перфузии головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией 1-2 степени без СОАС и в сочетании с ним.
5. Изучить совместное влияние терапии цилазаприлом, индапамидом ретард и СИПАП терапии в течение шести месяцев на профиль АД и состояние перфузии головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией 1-2 степени в сочетании с СОАС.

**Научная новизна:**

В работе впервые проведена оценка и изучение динамики перфузии ГМ у больных с АГ, МС и СОАС различной степени тяжести в течение 6 месяцев на фоне антигипертензивной терапии и СИПАП- терапии. Показано, что при исходно сниженном уровне перфузии головного мозга у больных с АГ, МС и СОАС различной степени выраженности, СИПАП - терапия вносит дополнительный положительный вклад в улучшение перфузии головного мозга на фоне проведения антигипертензивной терапии. Данная работа делает возможным предположение о более выраженном воздействии АГ и МС на перфузию коры головного мозга исходно, чем СОАС. Продемонстрированы возможности метода однофотонной эмиссионной томографии для диагностики и динамической оценки диффузных нарушений церебрального кровообращения у больных с МС, АГ и СОАС.

**Практическая значимость:**

В ходе работы показано, что у больных АГ в сочетании с МС и СОАС при назначении антигипертензивной терапии следует отдавать предпочтение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента цилазаприла и диуретика индапамида ретард 1,5мг как эффективной комбинации для снижения уровня АД. Пациентам с наличием тяжелой степени СОАС должна проводиться СИПАП - терапия.

Проведение ОЭКТ может быть рекомендовано для изучения состояния перфузии головного мозга у пациентов с АГ, МС, СОАС и динамической оценки на фоне проводимой терапии.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую и научную деятельность Отдела системных гипертензий Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

**Апробация диссертации** состоялась 9 июля 2012г. На межотделенческой конференции Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикация результатов исследования**. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Основные положения работы докладывались на конгрессе Общероссийской общественной организации общества специалистов по сердечной недостаточности "Сердечная недостаточность" (Москва, 2007), конференции Европейского общества кардиологов (Вена, 2007), на ежегодных международных конференциях Европейского общества по гипертензии (Милан, 2007, 2009, 2011; Берлин, 2008, Осло, 2010; выполнен устный доклад в Лондоне 2012). Разработана и запантентована новая медицинская технология.

**Объем и структура диссертации.** Общий объем работы составляет 159 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 38 рисунками. Библиографический указатель содержит 304 отечественных и иностранных источника.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Клиническая характеристика больных и дизайн исследования**

В исследование были включены 49 пациентов с АГ и МС. К критериям исключения из исследования относились: острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимые (более 70%) стенозы экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет I и II типов, прием адреномиметических, психотропных средств, в частности антидепрессантов, эфедрина и других стимуляторов симпатоадреналовой системы, а также транквилизаторов и снотворных средств, нестабильность веса тела (указание на его снижение или повышение на 4,5 кг и более в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, или участие в программах по снижению веса тела с помощью диеты либо медикаментов), апноэ во время сна, имеющее центральное происхождение, алкоголизм, беременность и лактация, симптоматическая АГ, АГ 3 степени.

Основным критерием при формировании групп наблюдения была степень нарушения дыхания во время сна (рис 1). Пациенты были разделены на две группы: основную группу составили пациенты с ИАГ более 30 соб./час ((тяжелая степень СОАС), n=28) и группу сравнения – пациенты с ИАГ менее 30 соб./час (n=21). Далее основная группа подразделялась на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения. Первая подгруппа (n=17) получала как антигипертензивную терапию, так и терапию постоянным положительным давлением (СИПАП-терапию), вторая (n= 11) находилась только на антигипертензивной терапии.

Группа сравнения (ИАГ < 30 соб./час) была также разделена на две подгруппы в зависимости от степени тяжести: на группу больных со средней и легкой степенями тяжести СОАС и группу без СОАС (ИАГ < 5 соб./час)

***Рис 1. Дизайн исследования:***

**Методы исследования:**

**Общеклинические методы:**

Перед включением в исследование всем больным проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование (объективный осмотр с аускультацией сердца и магистральных сосудов, легких, измерение АД по методу Короткова, измерение антропометрических показателей), определение показателей углеводного и липидного обменов.

**Инструментальные методы исследования**

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью приборов SpaceLabs 90207 (США), полисомнографическое и кардиореспираторное исследования (Embla/Somnologica, Grass-Telefactor/Astro-Med Inc.), ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (iU 22, Philips), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ). Методом ОЭКТ определяли перфузию головного мозга на двухдетекторной гамма-камере SKYLight фирмы Philips. Каждому пациенту непосредственно перед проведением исследования проводилось внутривенное введение радиофармпрепарата (РФП) 99mTc- HMPAO (Сeretek, Nycomed Amersham, Великобритания) в активности до 25мКи (925 МБк). При записи томограммы использовался параллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий. Томографию осуществляли способом ротации по нециркулярной орбите на 360° в 128 проекциях. Томосцинтиграммы головного мозга обрабатывались программой «NeuroGAM» в комплексе Jet STREAM Work Space, позволяющей определить распределение активности РФП по отделам головного мозга. При получении первичных томографических срезов использовали программу AutoSPECT+ с применением фильтра Хемминга (cutoff 5,0 от частоты Найквиста, order 10). Оценку перфузии производили в обоих полушариях головного мозга с выделением зон интересов в симметричных долях: лобных, височных, теменных и затылочных. Перфузия в долях мозга рассчитывалась в процентах от контрольной (база данных здоровых добровольцев, заложенная в программе для сравнения).

**Характеристика методов лечения**

Все больные получали антигипертензивную терапию препаратом из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента цилазаприлом (торговое название инхибейс, Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)), и диуретиком индапамидом ретард 1,5мг (торговое название арифон ретард (Лаборатория Сервье Индастри, Франция). На первом визите назначалась антигипертензивная терапия цилазаприлом 5 мг. Через 2 недели наблюдения у всех больных оценивался уровень АД при офисном измерении. При достижении целевых цифр АД (≤140/90 мм рт.ст.) терапия оставалась неизменной. При неадекватном контроле АД к терапии добавлялся диуретик индапамид ретард 1,5 мг. Пациентам из первой группы (больные с АГ, МС и СОАС тяжелой степени) на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии проводилась также СИПАП-терапия. Механизмом действия СИПАП-терапии является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях, что приводит к предотвращению их спадения во время сна. Использовались приборы Auto Set Spirit фирмы ResMed (Исландия). Аппараты оснащены увлажнителями, что дополнительно облегчало переносимость СИПАП- терапии и снижало количество побочных явлений. Критерием эффективности проводимой СИПАП-терапии считалось достижение ИАГ<5 при использовании аппарата не менее 5 часов в сутки, не менее 5 дней в неделю. Данные считывались из памяти СИПАП -аппарата.

**Статистический анализ данных.**

Для проведения статистического анализа использовался программный пакет GraphPad Prism v5.0.4.533 (разработчик GraphPad Software). Во всех группах проводили тесты Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения. Для проверки наличия выбросов в величинах средних арифметических значений результатов применялся критерий Граббса. Для групповых сравнений применялся дисперсионный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений в зависимости от сравниваемых данных. Попарные множественные сравнения проводились при использовании поправки Бонферрони. Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD), качественные данные – в виде процентов от общего числа случаев.

**Результаты исследования.**

**Характеристика пациентов, включенных в исследование**

В исследование было включено 49 пациентов. Из которых 69 % (34 человека) составили мужчины и 31 % (15) женщины. По степени тяжести СОАС больные были разделены на четыре группы: I и II группы имели тяжелую степень СОАС, III – среднюю и легкую степени и IV группа – без СОАС (табл.1).

***Табл. 1 Сравнение исходных характеристик групп больных***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| Возраст, лет | 50,8 ± 9,3 | 52,7 ± 4,9 | 54,1 ± 9,1 | 52,5± 6,2 |
| Вес, кг | 111,3± 18,5 | 103,6± 19,2 | 94,5 ± 11,4 | 102,3±23 |
| ИМТ, кг/м2 | 37,0 ± 4,4 | 34,6 ± 7, 2 | 33,3 ± 3,8 | 36,3±5,4 |
| Окружность талии, см | 117,2±12,5 | 111,6±14,9 | 109,4±9,8 | 101,0±16,0\* |
| САД, мм рт.ст. | 153,7 ± 9,7 | 148,1±15,7 | 158,7±11,41 | 157,8±8,6 |
| ДАД, мм рт.ст. | 91,2 ±8,3 | 93,4 ± 11,3 | 95,5 ± 8,7 | 96 ± 9,9 |
| Степень АГ | 1,6 ±0,6 | 1,1 ± 0,6 | 1,7 ± 0,6 | 1,5 ± 0,5 |
| Длительность АГ, гг | 5,8 ±5,4 | 8,3 ±7,6 | 5,4 ±4,5 | 3,5 ±1,8 |
| ИАГ, соб./час | 69,0±27,8 | 40,8±10,9\* | 14,2 ±4,1\* # | 3,7 ±0,9\* # |
| ИА, соб./час | 53,9±24,7 | 30,1±15,5\* | 6,9 ±3,1\* # | 2,0 ±1,4\* # |
| ИГ, соб./час | 14,7±11,7 | 11,2±7,2\*# | 10,7 ±7,8\* # | 1,7 ±0,7# ¤ |
| Индекс десатурации,соб./час | 65,9±28,3 | 40,5±10,3\* | 15,5 ±9,9\*# | 3,4 ±0,8\* # |

*Примечание к таблице: ns - р>0,05*

*\* - достоверные различия (р < 0,05) vs I гр., # - достоверные различия (р < 0,05) vs II гр., ¤ - достоверные различия (р < 0,05) vs III гр. Проводилось сравнение всех групп между собой.*

Возраст, вес и индекс массы тела, уровень систолического и диастолического давления, а также степень и длительность АГ у участников исследования в различных группах статически значимо не отличались. Различия окружности талии между средними показателями I и IV групп были статистически значимыми.

Статистически достоверная разница значений ИАГ отмечалась между всеми группами (р<0,05), кроме III и IV групп. Статистический анализ ИА и индексов десатурации имел сходную картину: статистически значимыми были различия между всеми группами наблюдения, кроме III и IV групп. Разница средних значений ИГ была статистически значима только между I и IV группами.

***I группа.*** В эту группу были включены 17 пациентов (13 мужчин и 4 женщины) с АГ и МС, имеющих ИАГ более 30 соб./час (тяжелая степень СОАС). Средний ИАГ составил 69,0±27,8 соб./час. Длительность АГ в среднем составила 5,8 ±5,4года, при этом средние цифры АД 153,7±9,7/91,2±8,3 мм рт.ст. Средний возраст больных - 50,8±9,3 лет. Все пациенты страдали ожирением (ИМТ) – 37,0 ±4,4 кг/м². Данной группе больных, наряду с антигипертензивной терапией, проводилась СИПАП – терапия.

***II группа*** В эту группу также вошли пациенты с тяжелой степенью СОАС (ИАГ составил 40,8±10,9 соб./час (более 30соб./час)) с АГ и МС. 11 больных (9 мужчин и 2 женщины), возраст которых составил 52,7±4,9 года, длительность АГ в среднем 8,3 ±7,6 года; средние цифры АД 148,1±15,7/93,4±11.3 мм рт.ст.; индекс массы тела 34,6±7,2 кг/м². Данная группа больных находилась только на антигипертензивной терапии.

***III группа*** 13 больных (8 мужчин и 5 женщин) с АГ, МС с ИАГ менее 30 соб./час (средняя и легкая степени СОАС) также получали только антигипертензивную терапию. Средний возраст больных составил 54,1±9,1 года, длительность существования АГ – 5,4±4,5 года и средние цифры АД 158,7±11,41/95,5±8,7 мм рт.ст. ИМТ был также повышенным – 33,3±3,8 кг/м². Индекс апноэ/гипопноэ 14,2±4,1соб/час.

***IV группа*** К этой группе отнесены 8 больных (5 мужчин и 3 женщины) с ИАГ в пределах нормальных значений, т.е. – менее 5 событий в час. Средний ИАГ составил 3,7±0,9 соб./час. Возраст пациентов – 52,5±6,2 года. Длительность существования АГ у этой категории больных была 3,5 ±1,8 года. Средние цифры АД в группе составляли 157,8±8,6/96±9,9 мм рт.ст. ИМТ – 36,3±5,4 кг/м². Больные этой группы с АГ и МС получали только антигипертензивную терапию.

**Суточное мониторирование артериального давления**

При суточном мониторировании артериального давления (СМАД) сравнение профилей проводилось по следующим параметрам: среднесуточный уровень САД (ср. сут. САД), среднесуточный уровень ДАД (ср.сут. ДАД), среднедневной уровень САД (ср. дн. САД), среднедневной уровень ДАД (ср.дн. ДАД), средненочной уровень САД (ср.н.САД), средненочной уровень ДАД (ср.н. ДАД), индекс времени САД и ДАД за сутки (ИВ САДсут.,% и ИВ ДАДсут.,%), за дневное и ночное время ( ИВ САДд.,% ИВ ДАД д.,% и ИВ САДн., %, ИВ ДАДн.,% соответственно), степень ночного снижения САД и ДАД (СНС САД, % и СНС ДАД,%). ( табл. 2)

***Табл. 2. Данные исходного профиля суточного давления по данным суточного мониторирования.***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели СМАД | I группа | II группа | III группа | IV группа | р |
| ср.сут САД | 137,8±11,6 | 140,8±10,9 | 139,5±10,8 | 139,8±9,5 | ns |
| ср.сут ДАД | 83,1±7,1 | 91,4±10,0 | 83,4±6,7 | 80,5±7,6 | ns |
| ИВ САД, % | 57,2±20,7 | 67,1±19,9 | 70,7±22,9 | 70,3±22,1 | ns |
| ИВ ДАД, % | 47,8±22,7 | 66,9±22,3 | 57,6±22,8 | 49,4±29,7 | ns |
| ср.дн САД | 138,8±11,5 | 143,7±11,2 | 143,2±10,4 | 145,0±5,9 | ns |
| ИВ САДд,% | 49,1±23,4 | 61,4±18,8 | 70,3±20,4 | 73,6±17,1 | ns |
| ср дн.ДАД | 84,4±6,3 | 90,4±6,0 | 86,4±6,2 | 85,0±8,2 | ns |
| ИВ ДАДд,% | 40,2±21,8 | 62,1±21,9 | 54,3±23,2 | 47,9±33,8 | ns |
| ср.н САД | 133,6±11,6 | 134,1±12,3 | 129,8±12,9 | 128,3±17,6 | ns |
| ИВ САДн,% | 75,4±20,6 | 74,6±31,1 | 70,3±20,4 | 73,6±17,1 | ns |
| ср н.ДАД | 80,4±10,3 | 85,6±10,7 | 75,5±8,4 | 70,5±10,0 | ns |
| ИВ ДАДн,% | 64,5±31,6 | 75,8±24,3 | 65,8±26,4 | 49,9±36,5 | ns |
| СНС САД,% | 3,5±6,3 | 6,6±5,9 | 9,3±5,2 | 10,8±6,2 | ns |
| СНС ДАД,% | 4,8±8,6 | 5,4±7,6 | 12,7±6,8 | 15,5±8,5 | \*1и 4 |

*Примечание к таблице: Проводилось сравнение всех групп между собой.*

*ns - р>0,05, \*- достоверные различия (р < 0,05)*

При сравнении данных показателей были выявлены статистически значимые различия только при анализе показателей степени ночного снижения ДАД между I и IV группами. Однако у данных категорий больных статистически значимых различий СНС САД между различными группами в зависимости от степени выраженности СОАС выявлено не было и имеет место лишь тенденция к без статистической достоверности.

***Корреляционный анализ.***

При проведении корреляционного анализа были выявлены отрицательные корреляции между степенью СНС ДАД и ИАГ и СНС САД и ИАГ.(рис.2,3)

***Рис. 2. Корреляционная зависимость Рис. 3. Корреляционная зависимость***

***между СНС ДАД и ИАГ между СНС ДАД и ИАГ***

**Сравнение перфузии головного мозга у больных с МС и АГ без СОАС и в сочетании с ним.**

При изучении перфузии головного мозга исходно у больных с АГ 1-2 степени, МС и СОАС отмечалось выраженное снижение показателей во всех долях коры головного мозга по отношению к показателям нормативной референтной группы. (табл.3)

***Табл. 3. Сравнение исходных показателей перфузии головного мозга между группами.***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доли мозга | I группа | II группа | III группа | IV группа | р |
| левая лобная доля, %, | 69,3±5,1 | 70,6±5,0 | 70,5±7,2 | 73,9±5,2 | ns |
| правая лобная доля, % | 69,4±5,8 | 69,5±4,6 | 68,6±7,3 | 72,5±2,0 | ns |
| левая затылочная доля, % | 65,4±7,5 | 64,8±7,0 | 68,1±9,6 | 68,4±5,6 | ns |
| правая затылочная доля, % | 65,4±7,9 | 62,9±7,8 | 64,9±8,7 | 65,4±5,6 | ns |
| левая теменная доля, % | 78,7±5,5 | 74,2±4,4 | 77,6±4,3 | 79,0±3,3 | ns |
| правая теменная доля, % | 81,4±3,9 | 79,7±6,3 | 81,74,7± | 83,4±2,4 | ns |
| левая височная доля, % | 75,9±4,0 | 76,7±2,9 | 75,1±8,4 | 76,1±4,1 | ns |
| правая височная доля, % | 75,8±4,9 | 78,7±3,7 | 76,7±7,5 | 78,3±4,4 | ns |

*Примечание к таблице: данные представлены в виде M ±SD.*

*Проводилось сравнение всех групп между собой. ns – р>0,05*

При сравнении показателей перфузии головного мозга между различными группами наблюдения не наблюдалось статистически значимых различий.

**Динамика показателей перфузии головного мозга на фоне терапии**

***I группа ( ИАГ >30 соб./час. АГТ + СИПАП-терапия)***

При проведении анализа перфузии головного мозга в группе пациентов страдающих АГ, имеющих МС, СОАС тяжелой степени и получающих наряду с антигипертензивной терапией терапию путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях через 3 месяца во всех зонах интереса было отмечено статистически значимое улучшение показателей (рис. 4,5). Отмеченный рост значений продолжился и в последующем.

***Рис. 4 Динамика изменений показателей перфузии левого полушария головного мозга в группе I***

***Рис. 5 Динамика изменений показателей перфузии правого полушария головного мозга в группе I***

*Примечание к рисункам: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями # - достоверные различия ( р< 0,05) vs значениями через 3 месяца*

Выявленная динамика свидетельствует о значительном дополнительном положительном влиянии проводимой СИПАП-терапии на перфузию головного мозга. Через 6 месяцев статистически значимые изменения по сравнению с предыдущими значениями перфузии головного мозга также отмечались во всех долях головного мозга, исключая затылочные. Показатели перфузии затылочных долей также последовательно возрастали от начального визита до визита через 6 месяцев. Следует отметить отсутствие статистической значимости между показателями 2 и 3 визитов.

***Группа II. ( ИАГ >30. АГТ без СИПАП-терапии).***

Во II группе больных, не получавших лечение СИПАП и находившихся только на антигипертензивной терапии через 3 месяца отмечалось статистически значимое повышение значений перфузии левой височной доли с 76,7±2,9 % исходно до 79,9±3,2% на 2 визите (рис.6).

***Рис. 6 Динамика изменений показателей перфузии головного мозга в левых височной и теменной областях в группе II***

*Примечание к рисунку: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями # - достоверные различия ( р< 0,05) vs значениями через 3 месяца*

Через 6 месяцев статистически значимыми были уже изменения и левой височной доли и левой теменной доли.

***Группа III. (30>ИАГ>15. АГТ, без СИПАП- терапии)*** В III группе пациентов были выявлены статистически значимые изменения перфузии правой лобной доли между 1 и 3 визитами (р< 0,05) и височных долей как между исходным визитом, так и визитом через 3 месяца и исходным визитом и визитом через 6 месяцев (р<0,05). (рис.7)

***Рис. 7. Динамика изменений показателей перфузии височных и правой лобной долей головного мозга в группе III***

*Примечание к рисунку: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями*

***Группа IV. (ИАГ<5. АГT)***

Интересно, что в IV группе изменения перфузии головного мозга имели схожий характер с предыдущей группой – изменения статистически значимыми были только в височных долях. (рис.8)

***Рис. 8 Динамика изменений показателей перфузии височных долей головного мозга в группе IV***

*Примечание к рисунку: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями*

Таким образом, очевидно преимущество проводимой сочетанной терапии антигипертензивными препаратами и СИПАП-терапии в первой группе больных.

**Характеристика динамики артериального давления в группах.**

***I группа*** Профиль АД в группе пациентов с тяжелой степенью СОАС и находящихся на антигипертнзивной терапии в сочетании с СИПАП-терапией изменялся следующим образом: данные значений ср.сут.САД, ср.дн.САД, ср.н.САД, ИВ САДсут., ИВ САДд., ИВ САДн. в группе, получавшей СИПАП-терапию статистически значимо отличались между 1 визитом (исходно) и 2 (через 3 месяца терапии), а также между 1 визитом и 3 (через 6 месяцев лечения). Значения ср.сут.ДАД статистически значимо отличались между 1 и 2, и 1 и 3 визитами. Изменения ИВ ДАДсут. статистически значимыми становились только к 3 визиту. ИВ ДАДд. статистически значимо не изменился. ИВ ДАДн. статистически значимо уменьшился только к 3 визиту (6 месяцев). Отмечалось статистически значимое увеличение СНС САД от 1 ко 2 и к 3 визиту и тенденция к увеличению СНС ДАД на 1, 2 и 3 визите соответственно, но статистически значимыми эти изменения не были. (табл. 4)

***Табл. 4 Данные профиля суточного давления по данным суточного мониторирования в динамике в I группе***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | исходно | 3 месяца терапии | 6 месяцев терапии |
| ср.сут САД | 137,8±11,6 | 125,4±8,6\* | 124,1±9,5\* |
| ср.сут ДАД | 83,1±7,1 | 75,9±6,8\* | 76,4±6,5 |
| ИВ САДсут, % | 57,2±20,7 | 39,3±20,7\* | 31,9±16,4\* |
| ИВ ДАДсут, % | 47,8±22,7 | 37,6±22,6 | 36,3±18,8\* |
| ср.дн.САД | 138,8±11,5 | 129,5±10,1\* | 125,8±9,3\* |
| ИВ САДд,% | 49,1±23,4 | 36,1±22,4\* | 26,1±18,6\* |
| ср дн.ДАД | 84,3±6,3 | 78,5±6,4\* | 78,0±6,5\* |
| ИВ ДАДд,% | 40,2±21, 8 | 31,3±23,8 | 30,2±21,3 |
| ср.н.САД | 133,6±11,6 | 118,6±9,9\* | 114,7±7,4\* |
| ИВ САДн,% | 75,4±20,6 | 45,4±29,4\* | 43,6±21,6\* |
| ср н.ДАД | 80,4±10,3 | 71,5±8,6\* | 71,5±5,9\* |
| ИВ ДАДн,% | 64,5±31,6 | 51,7±32,1 | 47,6±21,6\* |
| СНС САД,% | 3,5±6,3 | 8,1±6,7\* | 8,4±7,3\* |
| СНС ДАД,% | 4,8±8,6 | 9,0±6,5 | 8,2±4,2 |

*Примечание к таблице: \* - достоверные различия (р< 0,05) vs исходными значениями*

***II группа*** Были оценены и показателипрофиля АД во II группе (с тяжелой степенью СОАС, находящиеся только на антигипертензивной терапии без добавления СИПАП-терапии) между 1 и 2, 1 и 3 визитами (табл. 5).

***Табл. 5 Данные профиля суточного давления по данным суточного мониторирования в динамике в II группе***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | исходно | 3 месяца терапии | 6 месяцев терапии |
| ср.сут САД | 140,8±10,9 | 125,0±11,8\* | 122,3 ±9,9\* |
| ср.сут ДАД | 91,4±10,0 | 77,7±6,3\* | 76,3±5,6\* |
| ИВ САДсут, % | 67,0±19,9 | 26,7±26,3\* | 24,8±24,7\* |
| ИВ ДАДсут, % | 66,9±22,2 | 39,0±23,9\* | 37,3±21,5\* |
| ср.дн САД | 143,7±11, 2 | 127,7±13,1\* | 126,1±11,0\* |
| ИВ САДд,% | 61,4±18,8 | 18,4±26,5\* | 19,7±22,2\* |
| ср дн.ДАД | 92,7±8,2 | 80,6±6,2\* | 78,8±5,3\* |
| ИВ ДАДд,% | 62,1±21,9 | 27,5±23,7\* | 31,7±18,9\* |
| ср.н САД | 134,1±12,3 | 117,8±11,7\* | 114,5±9,4\* |
| ИВ САДн,% | 74,6±31,1 | 40,1±29,5\* | 28,9±28,8\* |
| ср н.ДАД | 85,6±10,6 | 73,9±7,0\* | 70,9±7,4\* |
| ИВ ДАДн,% | 75,8±24,3 | 59,2±30,7 | 39,1±29,3\* |
| СНС САД,% | 6,6±5,9 | 7,6±5,2 | 9,0±6,2 |
| СНС ДАД,% | 7,8±6,0 | 8,3 ±5,1 | 10,1±6,9 |

*Примечание к таблице: \* - достоверные различия (р< 0,05) vs I исходными значениями*

Отмечалось статистически значимое снижение ср.сут.САД, ср.дн.САД, ср.н.САД, ИВ САД, ИВ САДд., ИВ САДн., ср.сут.ДАД, ср.дн.САД, ср.н.САД, ИВ ДАД, ИВ ДАДдн. ИВ ДАДн. статистически значимо снизился только к 3 визиту. СНС САД и ДАД статистически значимо не отличались.

***III группа*** Изменения показателей профиля суточного АД в III группе (больные со средней степенью СОАС, находящиеся только на антигипертензивной терапии без добавления СИПАП-терапии) между 1 и 2, 1 и 3 визитами были статистически значимы, так же как и в предыдущей группе. (табл. 6 )

***Табл. 6 Данные профиля суточного давления по данным суточного мониторирования в динамике в III группе***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | исходно | 3 месяца терапии | 6 месяцев терапии |
| ср.сут САД | 139,5±10,8 | 127,5±9,9\* | 123,3±9,7\* |
| ср.сут ДАД | 83,4±6,6 | 76,8±5,9\* | 75,2±5,9\* |
| ИВ САД, % | 70,6±22,9 | 40,2±25,4\* | 33,70±23,6\* |
| ИВ ДАД, % | 57,6±22,8 | 36,3±20,9\* | 32,8±19,3\* |
| ср.дн САД | 143,2±10,4 | 132,1±9,5\* | 126,8±10,9\* |
| ИВ САДд,% | 70,3±20,4 | 40,3±23,4\* | 30,8±26,4\* |
| ср дн.ДАД | 86,4±6,2 | 80,1±4,5\* | 77,8±5,6\* |
| ИВ ДАДд,% | 54,2±23,2 | 34,1±20,3\* | 27,4±21,7\* |
| ср.н САД | 129,8±12,9 | 117,2±13,2\* | 110,0±7,8\* |
| ИВ САДн,% | 70,3±20,4 | 40,3±23,4\* | 30,8±26,4\* |
| ср н.ДАД | 75,5±8,4 | 67,9±8,7\* | 69,0±8,1\* |
| ИВ ДАДн,% | 65,8±26,4 | 40,6±28,3\* | 51,3±26,2 |
| СНС САД,% | 9,3±5,2 | 11,3±7,0 | 13,0±4,7 |
| СНС ДАД,% | 12,7±6,8 | 15,4±8,9 | 11,4±7,8 |

*Примечание к таблице: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями*

Снижение ср.сут.САД, ср.дн.САД, ср.н.САД, ИВ САДсут, ИВ САДд, ИВ САДн, ср.сут.ДАД, ср.дн.ДАД, ср.н.ДАД, ИВ ДАД сут, ИВ ДАДд. ИВ ДАДн. статистически значимо отличался между 1 и 2 визитами. Имела место тенденция к повышению СНС САД и СНС ДАД, хотя статистически значимыми эти изменения не были.

***IV группа*** Не смотря на небольшое количество пациентов этой группы, отмечалось снижение практически всех показателей профиля суточного АД, статистически значимыми являлось снижение ср.сут.САД, ср.сут.ДАД, ср.дн.САД, ИВ САД сут., ИВ САДд., ИВ САДд., ИВ САДн. (табл.7)

***Табл.7. Данные профиля суточного давления по данным суточного мониторирования в динамике в IV группе***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели СМАД | исходно | 3 месяца терапии | 6 месяцев терапии |
| ср.сут САД | 139,8±9,5 | 124,0±8,8\* | 125,5±7,8\* |
| ср.сут ДАД | 80,5±7,5 | 74,2±7,3\* | 75,0±8,2\* |
| ИВ САДсут, % | 70,2±22,1 | 30,8±24,2\* | 36,4±21,1\* |
| ИВ ДАДсут, % | 49,4±29,6 | 27,8±28,1 | 34,3±30,7 |
| ср.дн САД | 145,0±5,9 | 129,8±8,1\* | 129,0±7,7\* |
| ИВ САДд,% | 73,6±17,1 | 30,3±22,2\* | 30,8±21, 9\* |
| ср дн.ДАД | 85,0±8,3 | 79,0±7,4 | 78,2±8,9 |
| ИВ ДАДд,% | 47,9±33, 8 | 23,0±24,3 | 29,8±34,7 |
| ср.н САД | 128,3±17,6 | 113,8±12,0 | 104,8±6,6 |
| ИВ САДн,% | 73,6±17,1 | 30,3±22,2\* | 30,8±21,9\* |
| ср н.ДАД | 70,5±9,9 | 65,7±8,6 | 68,7±8,7 |
| ИВ ДАДн,% | 49,9±36,5 | 32,1±30,6 | 41,7±34,7 |
| СНС САД,% | 10,7±6,2 | 11,2±4,8 | 15,3±8,3 |
| СНС ДАД,% | 15,5±8,5 | 15,1±6,6 | 11,3±7,4 |

*Примечание к таблице: \* - достоверные различия ( р< 0,05) vs исходными значениями*

Показатели биохимического анализа крови оценивались дважды: при включении всех пациентов в исследование и через 6 месяцев после проведения терапии. Статистически значимых изменений у пациентов наблюдаемых групп в уровнях глюкозы, АСТ, АЛТ, калия, натрия, общего холестерина, холестерина низкой плотности и холестерина высокой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевины выявлено не было.

**Достижение целевых значений АД на фоне антигипетензивной терапии инхибейсом и индапамидом ретард в группах наблюдения.**

На фоне терапии к 6 месяцу терапии целевых значений клинического АД достигли 76% пациентов из группы I, 72 % из группы II, 100% пациентов III группы и 100% пациентов IV группы. Необходимо отметить, что в первой группе 41,1% больных находились на монотерапии, 59,9% на двухкомпонентной антигипертензивной терапии, в группе номер II – 40% больных получали один препарат, 60% - два.

В группе III 61,5% - получали монотерапию и 38,5% -двухкомпонентную терапию. В группе IV все пациенты достигли целевых уровней АД на фоне монотерапии (рис. 9).

***Рис. 9. Достижение целевого уровня АД в группах с различной степенью выраженности СОАС на фоне антигипертензивной монотерапии и двухкомпонентной терапии в сочетании и без СИПАП-терапии.***

Полученные данные свидетельствуют о возникновении больших трудностей контроля АД при наличии тяжелой степени СОАС, что требует назначения комбинированной терапии пациентам с тяжелой степенью СОАС для достижения целевого уровня АД.

**ВЫВОДЫ:**

1. Исходный профиль суточного АД у больных с артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом в сочетании с обструктивным апноэ в отличие от суточного профиля больных, не имеющих нарушений дыхания во время сна, характеризовался недостаточной степенью ночного снижения артериального давления.
2. Исходно отмечалось снижение уровня перфузии во всех областях коры головного мозга по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом без синдрома обструктивного апноэ сна и в сочетании с ним по сравнению со значениями перфузии нормативной референтной группы и не отличалось между различными группами пациентов.
3. Терапия цилазаприлом, индапамидом ретард в течение 6 месяцев у больных с артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом без синдрома обструктивного апноэ сна и в сочетании с ним оказала выраженный антигипертензивный эффект. Перфузия головного мозга улучшилась в височных долях, правой лобной доле и левой теменной доле.
4. Комбинированная терапия цилазаприлом, индапамидом ретард в сочетании с СИПАП-терапией в течение 6 месяцев у больных с артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна также оказала выраженный антигипертензивный эффект. В группе больных, использующих СИПАП-терапию, отмечалось достижение целевого уровня АД на более раннем этапе по сравнению с группой больных, также имеющих тяжелую степень апноэ сна, но находящихся только на антигипертензивной терапии. Перфузия ГМ улучшилась во всех долях головного мозга.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При выборе антигипертензивной терапии больным с 1-2 степенью артериальной гипертензии, метаболическим синдромом вне зависимости от наличия или отсутствия синдрома обструктивного апноэ сна возможно проведение комбинированной антигипертензивной терапии препаратами группы иАПФ и индапамида ретард. Эта комбинация является метаболически нейтральной и эффективной для снижения уровня АД.
2. Больным с артериальной гипертензией 1-2 степени, метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени рекомендовано, в дополнение к лекарственному лечению, применение СИПАП – терапии, как терапии дополнительно улучшающей перфузию головного мозга.

**Список работ опубликованный по теме диссертации**

1. А. Ю. Литвин, А. В. Аксенова, И.П. Колос, И.Е. Чазова. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в госпитальных условиях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, № 8, с 17-22

2. Aksenova A. V., Litvin A.Yu., Kolos I. P., Chazova I. E. Fixed-dose perindopril and indapamide combination: in-hospital effectiveness in arterial hypertension patients with obstructive sleep apnoea syndrome. В кн.Proc.Of 17th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) Milan, Italy, on June 15-19, 2007. P. 1154

3. Aksenova A. V., Litvin A.Yu., Kolos I. P., Chazova I. E. Efficacy and safety of fixed-dose perindopril and indapamide combination in patients with arterial hypertension, obstructive sleep apnoea syndrome and obesity. В кн.Proc.Of ESC Congress 2007, 01-05 September 2007, Vienna, Austria.P.435.

4. Е.А.Белявский, А.В.Аксенова, М.Н. Болотова, П.В. Галицин, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, В.Ю. Мареев. Распространенность апноэ сна у больных с ХСН и эффективность CPAP-терапии в дополнение к стандартной медикаментозной терапии у таких больных. Тез. Докл. II конгресс (VIII конференция) Общероссийской общественной организации общества специалистов по сердечной недостаточности "Сердечная недостаточность 2007", г. Москва, 5-7 декабря 2007 г С. 25

5. Е.А Белявский, А.В Аксенова, М.Н Болотова, П.В. Галицин, А.Ю. Литвин, И.Е., Чазова, В.Ю. Мареев. Сравнение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) у больных с ХСН и апноэ сна до и после компенсации. Тез. Докл. II конгресс (VIII конференция) Общероссийской общественной организации общества специалистов по сердечной недостаточности "Сердечная недостаточность 2007", г. Москва, 5-7 декабря 2007 г. С.26

6. М.Н. Болотова, П.В. Галицин, И.П. Колос, А.В. Аксенова, А.Ю. Литвин, И.Е.Чазова. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and moderate-to-severe оbstructive sleep apnoea syndrome (OSAS)Вкн. Proc.Of 18th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) Berlin, Germany, on June 14-19, 2008.P. PS35

7. М.Н. Болотова, П.В. Галицин, И.П. Колос, А.В. Аксенова., А.Ю. Литвин, И.Е.Чазова. Obstructive sleep apnoea is not associated with an increased prevalence of cardiovascular morbidity and mortality in patients with arterial hypertension. Вкн. Proc.Of ERS Annual Congress 2008, 04 - 08 October, Berlin, Germany. P.881

8. П.В. Галицин, А.В. Аксенова, М.Н. Болотова, З.Н. Сукмарова, А. Ю. Литвин, И.Е. Чазова. Клинический случай: применение постоянного положительного давления в дыхательных путях при синдроме обструктивного апноэ сна. Системные Гипертензии, 2008. № 3.С. 59-63.

9. М. Н. Болотова, А.Ю. Литвин, П.В. Галицын, А.В. Аксенова, И.П.Колос, И.Е.Чазова. Обструктивное апноэ сна и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. Вестник рентгенологии и радиологии № 2-3 2008, С. 40-45.

10. Aksenova A. V., Litvin A.Yu., Galitsin P.V., M.U. Bugrii, V.S. Sergienko, Chazova I. E. The impact of continuous airway positive pressure therapy after 6 months on regional cerebral blood flow in patients with moderate hypertension and obesity with or without obstructive sleep apnoea syndrome. Abstract book Of 19th European Meeting on Hypertension. European Society of Hypertension (ESH) Milan, June 12-16, 2009. P38.228 S407

11. Bolotova M.N., Litvin A; Galitsin P., Aksenova A; Kolos I.P., Chazova I. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular morbidity and mortality in patients with Arterial Hypertension.Abstract book Of 19th European Meeting on Hypertension. European Society of Hypertension (ESH) Milan, June 12-16, 2009. P8.226 S100

12. Galitsin P; Litvin A; Balakhonova T; Aksenova A; Elfimova E; Chazova I. Endothelial Function in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnoe Syndrome. Journal of Hypertension Volume 28 - e--Supplement A e535-e536. June 2010.

13. Aksenova A; Litvin A; Galitsin P; Bugriy M; Elfimova E; Bolotova M; Sergienko V; Chazova I. Features of Continuous Positive Airway Pressure Therapy To Improve Cerebral Blood Flow in Patients With Moderate Hypertension and Obesity. Journal of Hypertension. Volume 28 - e--Supplement A e534, June 2010.

14. P. Galitsin, A. Litvin, T. Balakhonova, O. Pogorelova, E. Ellfimova, A. Aksenova, M. Tripoten, I. Chazova. Endothelial function and blood pressure in patients with moderate/severe hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome. European Meeting on Hypertension. European Society of Hypertension (ESH) Milan, June 17-20, 2011. [PP.10.272]

15. A. Aksenova, A. Litvin, P. Galitsin, M. Bugriy, E. Elfimova, M. Bolotova, V. Sergienko, I. Chazova. Effect on cerebral blood flow of the therapy of continuous positive airway pressure in patients with moderate hypertension and obesity.European Meeting on Hypertension.European Society of Hypertension (ESH) Milan, June 17-20, 2011. PP.10.275

16. И.Е. Чазова, T.B. Мартынюк, Д.В. Небиеридзе, Л.Г. Ратова, А.В. Аксенова, O.O. Матвиенко, Е.А. Кобаль, А.С. Сафарян, Ш.Б. Гориева. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, № 9 (4), 2010, с. 25-31.

17. А.Ю. Литвин, А.В. Певзнер,А.В. Аксенова, С.П. Голицин, И.Е. Чазова. Алгоритм диагностики и лечения больных с ночными брадиаритмиями и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Новая медицинская технология ФС № 2011/409 от 20 декабря 2011 г.

18. A. Aksenova, A. Litvin, P. Galitsin, M. Bugriy, E. Elfimova, M. Bolotova, V. Sergienko, I. Chazova.3 and 6 months effect of CPAP-therapy on blood pressure and cerebral blood flow in patients with Arterial Hypertension and Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome.22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention Journal of Hypertension. Vol. 30, e-Supplement A 8B.04 ( London 26-29 April)

19. И.Е.Чазова, А.Ю.Литвин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Гaлицин. Достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг ииндапамида 2,5 мг у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией 2–3-й степени. Системные Гипертензии, 2012. № 1.С. 5 –11

**Список сокращений.**

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АДср. — среднее артериальное давление

ДАД — диастолическое артериальное давление

ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ

ИА — индекс апноэ

ИГ — индекс гипопноэ

ИМТ — индекс массы тела

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МС — метаболический синдром

ОЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПСГ – полисомнография

САД — систолическое артериальное давление

СНС — степень ночного снижения АД

СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна

ТГ — триглицериды

ЦНС — центральная нервная система

СИПАП (continuous positive airways pressure) — постоянное положительное

давление воздуха в дыхательных путях.

ECD – димер этилцистеината

HMPAO - гексаметилпропиленамин-оксим