



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>  
УДК (UDC) 612.284.2 + 616.12-008.331.1

# Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии

\*Михайлова О.О.<sup>1</sup>, Елфимова Е.М.<sup>1</sup>, Хачатрян Н.Т.<sup>1</sup>, Ершов А.В.<sup>1</sup>, Литвин А.Ю.<sup>1,2</sup>, Чазова И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

## Аннотация

**Цель.** Изучить частоту и степень тяжести нарушений дыхания во время сна у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) среди пациентов, направленных на диагностику в лабораторию сна.

**Материалы и методы.** Включено 113 пациентов 18–80-ти лет с АГ. Всем больным проведено ночное кардиореспираторное мониторирование, общеклиническая и лабораторно-инструментальная диагностика. За неконтролируемое течение АГ было принято превышение уровня систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. или диастолического АД >90 мм рт. ст. на фоне постоянного приема антигипертензивной терапии (АГТ) – по данным как минимум двух из трех измерений на приеме у врача в лаборатории сна.

**Результаты.** Среди всех больных с неконтролируемым течением АГ (группа 1; n=42, 37,2%) у 95,2% был выявлен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В сравнении с группой с контролируемой АГ (группа 2), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекс десатурации (ИД) были выше в группе 1 (ИАГ 28,0 соб./ч [14,8; 51,8] против 17,5 соб./ч [8,7; 39,0], p=0,03; ИД 25,3 соб./ч [14,4; 50,6] против 17,1 соб./ч [8,5; 37,0], p=0,04). Кроме того, данные показатели оказались маркерами неконтролируемого течения АГ (ИАГ >19,9 соб./ч, AUC=0,62, p=0,03; ОШ 3,23, 95%; ДИ 1,7–6,1, p=0,00; ИД >19,5 соб./ч, AUC=0,62, p=0,03; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,7–5,7, p=0,01). В свою очередь, уровень систолического АД >146 мм рт. ст. оказался маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени (AUC=0,66, p=0,00; ОШ 4,45, 95% ДИ 1,8–11,2, p=0,00).

**Заключение.** Высокая частота СОАС преимущественно средней или тяжелой степени у пациентов с неконтролируемой АГ подчеркивает важность обследования данной группы больных в лаборатории сна. Вероятно, своевременное выявление и лечение СОАС позволит лучше контролировать уровень АД и, таким образом, снизит общий сердечно-сосудистый риск.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, неконтролируемая артериальная гипертензия.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Литвин А.Ю. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Хачатрян Н.Т., Ершов А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2023;20(3):47-54. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>

**Статья поступила в редакцию/ The article received:** 28.09.2023

**Рецензия получена/ Revision Received:** 05.10.2023

**Статья принята к печати/ The article approved for publication:** 16.10.2023

## Сведения об авторах:

\***Автор, ответственный за переписку: Михайлова Оксана Олеговна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. академика Чазова, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: ox.mik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Елфимова Евгения Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Хачатрян Нарине Тиграновна**, к.м.н., младший научный сотрудник отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-53-08, ORCID: 0000-0002-0945-9665

**Ершов Алексей Владиславович**, аспирант отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0009-0003-2781-1196

**Литвин Александр Юрьевич**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гипертонии, руководитель лаборатории апноэ сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

**Чазова Ирина Евгеньевна**, академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела гипертонии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-83-62, ORCID: 0000-0002-9822-4357

# Obstructive sleep apnea syndrome in the continuum of uncontrolled hypertension

\*Oksana O. Mikhailova<sup>1</sup>, Evgeniya M. Elfimova<sup>1</sup>, Narine T. Khachatryan<sup>1</sup>, Aleksei V. Ershov<sup>1</sup>, Alexandr Yu. Litvin<sup>1,2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, acad. Chazova str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

## Abstract

**Aim.** To assess frequency and severity of sleep breathing disorders in patients with uncontrolled hypertension among patients referred to a sleep laboratory.

**Materials and methods.** 113 patients aged 18-80 years with arterial hypertension (AH) were included. All patients underwent sleep cardiorespiratory monitoring, general clinical and laboratory diagnostics. Uncontrolled hypertension was defined as systolic blood pressure (BP) >140 mm Hg, or diastolic BP >90 mm Hg. in case of permanent antihypertensive therapy (AHT) taking.

**Results.** Among all patients with uncontrolled hypertension (Group 1; n=42, 37,2%), 95,2% had obstructive sleep apnea syndrome (OSA). Compared with the controlled hypertension group (Group 2), AHI and ODI were higher in Group 1 (AHI 28,0 events/hour [14,8; 51,8] vs. 17,5 events/hour [8,7; 39,0], p=0,03; ODI 25,3 events/hour [14,4; 50,6] versus 17,1 events/hour [8,5; 37,0], p=0,04). In addition, these parameters turned out to be markers of uncontrolled hypertension (AHI >19,9 events/hour, AUC=0,62, p=0,03; OR 3,23, 95% CI 1,7-6,1, p=0,00; ODI >19,5 events/hour, AUC=0,62, p=0,03; OR 3,07, 95% CI 1,7-5,7, p=0,01). The level of systolic BP >146 mm Hg. turned out to be a marker of the moderate or severe OSA (AUC=0,66, p=0,00; OR 4,45, 95% CI 1,811,2, p=0,00).

**Conclusion.** High incidence of moderate or severe OSA in patients with uncontrolled hypertension emphasizes the importance of sleep breathing disorders examining in these patients. Timely diagnostics and treatment of OSA probably will allow to provide better BP levels control and thus will lead to reducing of cardiovascular risk.

**Key words.** Obstructive sleep apnea, uncontrolled arterial hypertension.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Founding source.** The authors declare that there is no sponsorship for the study.

**Conflict of interests.** Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" and the author of the article Alexandr Yu. Litvin is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**For citation:** Oksana O. Mikhailova, Evgeniya M. Elfimova, Narine T. Khachatryan, Aleksei V. Ershov, Alexandr Yu. Litvin, Irina E. Chazova. Obstructive sleep apnea syndrome in the continuum of uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):47-54 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>

## Information about authors:

\***Corresponding author: Oksana O. Mikhailova**, Cand. Of Sci. (Med.), Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, acad. Chazova str., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: ox.mik@mail.ru, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Evgeniya M. Elfimova**, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Narine T. Khachatryan**, Cand. Of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-53-08, ORCID: 0000-0002-0945-9665

**Aleksei V. Ershov**, postgraduate student of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0009-0003-2781-1196

**Alexandr Yu. Litvin**, Dr. Of Sci. (Med.), Prof., Chief of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; Professor of the department, Pirogov Russian National Research Medical University, 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

**Irina E. Chazova**, Dr. Of Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Chief of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: c34h@yandex.ru, 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Введение

Неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) является давно известной, серьезной и до сих пор нерешенной проблемой – как в развитых, так и в развивающихся странах [1, 2, 3, 4]. В настоящее время, несмотря на наличие и продолжающееся улучшение возможностей диагностики и лечения АГ, процент контроля артериального давления (АД) неадекватен даже среди тех, у кого АГ диагностирована и кто принимает антигипертензивную терапию (АГТ) [5, 6]. Во всем мире около одного миллиарда человек живут с неконтролируемой АГ [7], что существенно повышает вероятность возникновения ассоциированных клинических состояний и сердечно-сосудистой смертности [8, 9, 10, 11].

В последние годы был выделен ряд общих факторов, способствующих неконтролируемому течению АГ. К таковым относят: низкую приверженность к лечению, несоблюдение диетических рекомендаций (диета DASH), высокое потребление соли, употребление алкоголя, курение, отсутствие физической активности и избыточный вес/ожирение [12, 13]. Другие факторы, такие как пол, возраст, продолжительность заболевания и сопутствующие заболевания, также связаны с неконтролируемой АГ [14].

Отдельного внимания заслуживает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который является одним из предрасполагающих факторов развития гипертонии [15], в том числе – неконтролируемого течения. Распространенность СОАС у пациентов с АГ составляет 30-80%, а по данным ряда исследований может достигать 64-83% у пациентов с резистентной АГ [16, 17, 18, 19, 20] и 100% у пациентов с рефрактерной гипертонией [21, 22, 23]. Помимо этого, лечение СОАС с помощью постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (от англ. Positive Airway Pressure (РАР), ПАП-терапия) может способствовать снижению уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Данная взаимосвязь объясняется рядом патогенетических механизмов [30]. Отрицательное внутригрудное давление и повторяющаяся интермиттирующая гипоксия во время сна вызывают активацию почечных, надпочечниковых и периферических хеморецепторов. Это приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС) и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Данные процессы в совокупности с развивающейся эндотелиальной дисфункцией на фоне гипоксемии и воспаления [31, 32, 33, 34, 35, 36] приводят к прогрессирующему возрастанию общего периферического сосудистого сопротивления [37, 38]. В 1988 г. [39] в одном из исследований было проведено прямое измерение мышечной симпатической активности у пациентов с СОАС. Результаты показали возрастание тонуса СНС во время эпизодов апноэ. Кроме того, было выявлено, что повышенная симпатическая активность сохраняется и при пробуждении [40]. Другими словами, эффекты активации СНС ночью сохраняются даже после прекращения эпизодов апноэ/гипопноэ и гипоксии, что является фоновым состоянием для поддержания повышенного АД в дневное время.

Цель нашего исследования – изучить частоту и степень тяжести нарушений дыхания во время сна у больных с неконтролируемой АГ среди пациентов, направленных на диагностику в лабораторию сна.

## Материалы и методы

В исследование было включено 113 пациентов 18-80-ти лет с АГ, направленных кардиологом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» на диагностику в лабораторию сна по различным показаниям. Все участники на момент включения в исследование принимали ранее назначенную АГТ, а характер течения АГ не имел принципиального значения.

Критериями исключения стали: наличие показаний для дообследования или диагностированная вторичная форма АГ (за исключением СОАС), использование ПАП-аппарата, наличие диагностированного сахарного диабета 2 типа или прием ранее рекомендованных сахароснижающих препаратов, беременность, отсутствие подписанного информированного согласия.

В ходе наблюдения каждому пациенту проведена объективная и лабораторно-инструментальная диагностика в следующем объеме: опрос, физикальное обследование, биохимический анализ крови на липидный профиль и уровень глюкозы, оценка клинического АД посредством трехкратного офисного измерения аускультативным методом, ночное кардиореспираторное мониторирование (прибор КТ-07-3/12Р – «ИНКАРТ», Россия). На основании данных последнего исследования определялась степень тяжести СОАС: легкая степень – при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) 5-14 соб./ч, средняя степень – ИАГ 15-29 соб./ч, тяжелая степень – ИАГ 30 соб./ч и более.

Диагноз дислипидемии на основании значения липидных параметров устанавливался в соответствии с критериями, приведенными в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества [41], или при условии длительного продолжающегося приема статинов, назначенных ранее вследствие выявления дислипидемии.

За критерии гипергликемии принято значение уровня глюкозы плазмы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л [42] при условии отсутствия приема сахароснижающих препаратов. При наличии показаний для дообследования на предмет сахарного диабета 2 типа больные исключались из дальнейшего исследования с рекомендацией консультации эндокринологом.

За неконтролируемое течение АГ были приняты все случаи недостижения целевого уровня АД на фоне постоянного приема АГТ, а именно – САД >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. – по данным как минимум двух из трех измерений на приеме у врача в лаборатории сна [42, 43].

Приверженность к терапии оценивалась путем подсчета количества принятых таблеток и числа дней с полным соблюдением назначений (верные дозировка и количество принятых препаратов). Полученные данные использовали для расчета процентного отношения количества дней с правильным приемом препаратов к общему количеству дней наблюдения (2 недели после первичного посещения лаборатории сна).

## Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Данные непрерывных величин представлены в виде медианы, низшего и высшего квартилей. Проверка гипотез о различии групп проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При анализе таблиц

сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для всех критериев  $p$ -значения приведены с точностью до 2-й значащей цифры после запятой.

С целью выявления показателей-маркеров построены ROC-кривые с определением пороговых значений показателей и дальнейшее построение моделей логистической регрессии.

## Результаты

В анализ было включено 113 пациентов. Средний возраст участников – 57 лет [48,0; 66,0], 72,6 % мужчин ( $n=82$ ) и 27,4% женщин ( $n=31$ ). Среди всех пациентов, направленных в лабораторию сна, 37,2% ( $n=42$ ) имели уровень клинического САД  $>140$  мм рт. ст. или ДАД  $>90$  мм рт. ст. на фоне постоянного приема АГТ. По данному критерию выборка больных была разделена на 2 группы: группа 1 с неконтролируемым течением АГ ( $n=42$ ), группа 2 с контролируемой АГ ( $n=71$ ). Стандартизации по группам антигипертензивных препаратов (АГП) и количеству принимаемых таблеток (в т.ч. не относящихся к АГП) на этапе включения не проводилось, в связи с чем данные показатели были оценены на этапе статистической обработки данных. Выявлено, что пациентам с неконтролируемой АГ (группа 1) была подобрана схема лечения из большего числа различных групп АГП, также они имели большее количество ежедневно принимаемых таблеток. В то же время, по уровню приверженности группы не различались (табл. 1).

По группам АГП были выявлены следующие различия. Пациенты с неконтролируемым течением АГ чаще принимали такие препараты, как: антагонисты кальция, диуретики (петлевые, тиазидные и тиазидоподобные); имели тенденцию к более частому приему спиронолактона, а также препарата центрального действия (моксонидин) (табл. 2).

## Факторы сердечно-сосудистого риска

Группы значимо не различались ( $p > 0,05$ ) по гендерному признаку (29 мужчин против 53 мужчин для групп 1 и 2 соответственно), возрасту (56,0 [48,0; 65,0] лет против 59,0 [48,0; 67,0] лет соответственно), степеням АГ (для 3-й степени АГ – 50,0% против 31,0% соответственно). Не выявлено статистически значимых различий и по таким характеристикам, как: индекс массы тела (34,0 [29,7; 39,7] кг/м<sup>2</sup> против 33,6 [30,0; 37,2] кг/м<sup>2</sup> соответственно), наличие дислипидемии (87,1% против 77,9% соотв.) и гипергликемии натощак (21,4% против 18,3% соотв.). Процентное соотношение пациентов с нормальной массой тела также оказалось сопоставимым (0% против 5,6% соотв.).

## Нарушения дыхания во время сна

При сравнении процентного отношения наличия СОАС разных степеней тяжести группы не различались (95,2% против 90,1% соотв.,  $p=0,48$ ).

Однако в группе 1 отмечены более высокие показатели нарушений дыхания во время сна, такие как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекс десатурации (ИД) (ИАГ 28,0 соб./ч [14,8; 51,8] против 17,5 соб./ч [8,7; 39,0],  $p=0,034$ ; ИД 25,3 соб./ч [14,4; 50,6] против 17,1 соб./ч [8,5; 37,0],  $p=0,041$ ). Последнее свидетельствует о преобладании средней и тяжелой степени СОАС в группе с неконтролируемым течением АГ.

В то же время, уровень дневной сонливости по шкале Эпфорта (7,0 баллов [5,0; 11,0] против 6,5 баллов [5,0; 11,0] соотв.) и минимальная сатурация во время сна (78,6% [70,0; 84,0] против 81,0% [68,0; 85,9] соотв.) значимо не различались между группами ( $p > 0,05$ ).

По различающимся параметрам были построены ROC-кривые и модели логистических регрессий.

ИАГ  $>19,9$  соб./ч оказался маркером наличия неконтролируемой АГ (AUC=0,62,  $p=0,026$ ; ОШ 3,23, 95% ДИ 1,7-6,1,  $p=0,004$ ) (рис. 1)

Таблица 1. Уровень клинического АД и характер терапии

Table 1. Level of clinical blood pressure and nature of therapy

	группа 1 (n=42)	группа 2 (n=71)	p
САД, мм рт. ст.	154,5 [150,0; 160,0]	130,0 [120,0; 140,0]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	100,0 [90,0; 100,0]	80,0 [75,0; 80,0]	<0,001
Количество АГП, n	3,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,005
Количество таблеток, n	4,5 [3,0; 6,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,04
Приверженность, %	94,0 [91,0; 99,0]	93,0 [89,0; 98,0]	0,38

Таблица 2. Группы антигипертензивных препаратов

Table 2. Groups of antihypertensive drugs

	группа 1 (n=42)	группа 2 (n=71)	p
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, %	42,9	47,9	0,69
Антагонисты рецепторов ангиотензина-II, %	50,0	43,7	0,56
$\beta$ -адреноблокаторы, %	57,1	50,7	0,56
Антагонисты кальция, %	52,4	28,2	0,015
Диуретики, %	50,0	26,8	0,015
Спиронолактон, %	19,0	5,6	0,05
Центрального действия, %	14,3	4,2	0,07

Аналогичные результаты получены и в отношении ИД: ИД >19,5 соб./ч также оказался маркером АГ с недостижимыми целевыми цифрами АД (AUC=0,62, p=0,033; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,7-5,7, p=0,006) (рис. 2).

В свою очередь, уровень САД >146 мм рт. ст. на фоне приема АГТ оказался маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени (ИАГ>19,9 соб./ч) (AUC=0,66, p=0,001; ОШ 4,45, 95% ДИ 1,8-11,2, p=0,001) (рис. 3). Уровень ДАД не имел прогностического значения.

## Обсуждение

По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [44], в России принимают АГП не более 60,9% пациентов с диагностированной АГ, из них доля эффективного контроля АД составляет не более 53,5%. Иными словами – в общей популяции страны доля контроля АГ среди пациентов с установленным диагнозом не превышает 33%.

По результатам нашей работы было выявлено, что среди всех пациентов с АГ, обратившихся в лабораторию сна, только 37,2% имели уровень АД, превышающий целевые значения. Такой высокий процент достижения целевых цифр АД в нашей работе очевидно связан с посещением врача-кардиолога непосредственно перед исследованием в лаборатории сна и включением в наблюдение. Таким образом, полученный процент неконтролируемой АГ в исследованной выборке репрезентативен только для пациентов, находящихся в настоящее время под наблюдением врачей и в связи с этим имеющих высокую приверженность к лечению. Тем не менее, представленная выборка больных тем лучше позволяет оценить роль именно СОАС, а не приверженности к терапии – в континууме неконтролируемой АГ.

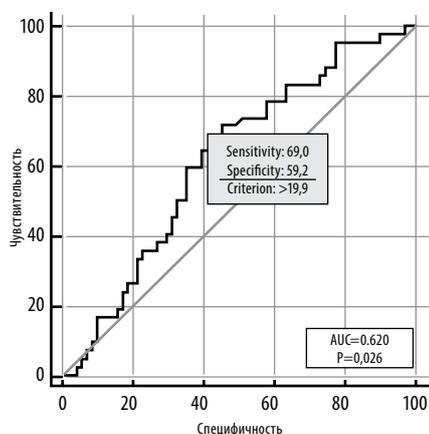
Известно, что повышенный уровень АД является одним из основных факторов сердечно-сосудистой смертности во всем мире [45,46]. В связи с этим, одной из глобальных целей по борьбе с неинфекционными заболеваниями, принятых Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2013 году, было снижение распространенности повышенного артериального давления на 25% к 2025 году – по сравнению

с уровнем 2010 года [47]. В свою очередь, улучшение лечения и контроля гипертонии требует понимания причин, способствующих плохому контролю артериального давления. Как было описано выше, в последние годы выделен ряд факторов, предрасполагающих к неконтролируемому течению АГ. И если классические модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, как и приверженность к лечению, чаще всего находятся под пристальным вниманием врачей-кардиологов, проблеме нарушений дыхания во время сна в рутинной клинической практике уделяется мало внимания: более чем в 80% случаев СОАС остается недиагностированным [48].

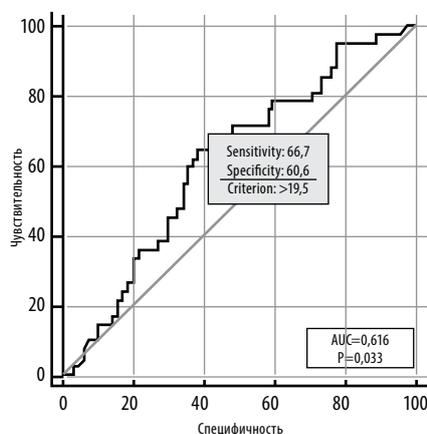
Согласно результатам нашей работы, из всех больных с неконтролируемой АГ, включенных в исследование, 95,2% имели СОАС средней или тяжелой степени. В то время как в группе сравнения выборка представлена пациентами с контролируемой АГ и СОАС преимущественно легкой или средней степени тяжести. При проведении однофакторных логистических регрессионных анализов выявлено, что ИАГ >19,9соб./ч и ИД >19,5 соб./ч являются маркерами наличия неконтролируемой АГ, а САД >146 мм рт. ст. на фоне приема АГТ является маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени.

В настоящее время много других работ также свидетельствуют о негативном влиянии СОАС на течение АГ. Так, в одном из рандомизированных клинических исследований было показано, что нелеченый СОАС тяжелой степени связан с более высокой распространенностью трудно контролируемой АГ в сравнении с пациентами со средней степенью тяжести СОАС [49]. В ряде других исследований также получены результаты о том, что СОАС является одной из самых частых причин рефрактерной АГ [16, 17]. В недавно опубликованном мета-анализе (n=2541) после поправки на связанные отягощающие факторы было также выявлено, что пациенты с СОАС имеют более высокий риск развития неконтролируемой АГ в сравнении с пациентами без СОАС (ОШ 3,34 [2,44; 4,58]; I2:0%) [50].

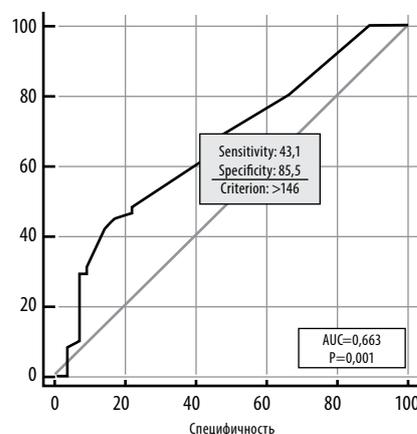
Кроме того, в Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению вторичных форм АГ подробно описана роль СОАС как возможного фактора вторичной АГ, трудно поддающейся медикаментозному лечению



**Рисунок 1. ROC-кривая по показателю ИАГ у пациентов с АГ**  
Figure 1. ROC curve for AHI in patients with hypertension



**Рисунок 2. ROC-кривая по показателю индекса десатурации у пациентов с АГ**  
Figure 2. ROC curve for the desaturation index in patients with hypertension



**Рисунок 3. ROC-кривая по показателю САД у пациентов с АГ**  
Figure 3. ROC curve for SBP in patients with hypertension

без ПАП-терапии [51]. Стоит отметить, что у пациентов с нормальным АД или АГ 1-2 степени лечение СОАС с помощью ПАП-терапии дает очень умеренный, но клинически значимый эффект. Так, по результатам одного мета-анализа (n=794) было обнаружено снижение как САД, так и ДАД на 2-3 мм рт. ст. после назначения ПАП-терапии пациентам с АГ 1-2 степени [52]. Данные суточного мониторирования АД в других исследованиях продемонстрировали аналогичное умеренное снижение средних значений САД, ДАД и вариабельности АД при инициации ПАП-терапии [28, 53, 54, 55]. В то же время, такое небольшое снижение АД у пациентов с АГ 1-2 степени привлекло внимание к потенциальным преимуществам ПАП-терапии для пациентов с СОАС и АГ более тяжелого течения [56]. Антигипертензивный эффект ПАП-терапии у пациентов с 3 степенью АГ действительно выражен немного выше, при этом САД и ДАД по данным разных исследований снижаются примерно на 6-7 мм рт. ст. и 4-5 мм рт. ст. соответственно [28, 57]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что специфическое лечение СОАС у пациентов с неконтролируемой АГ может способствовать лучшему снижению АД на фоне приема стандартной АГТ [58].

По результатам нашего исследования, в группе неконтролируемого течения АГ пациенты имели СОАС преимущественно средней и тяжелой степени, а терапия зачастую соответствовала лечению резистентной гипертонии: больные группы 1 принимали в среднем три АГП (3,0 [1,0; 4,0] против 2,0 [1,0; 3,0],  $p=0,00$ ), включая более частое назначение диуретика – по сравнению с группой 2 (50,0% против 26,8%,  $p=0,01$ ). Таким образом, несмотря на более интенсивный характер терапии в группе 1, пациенты не достигли целевых цифр АД, что, учитывая результаты ROC-анализов, может быть объяснено наличием СОАС средней или тяжелой степени и отсутствием его лечения.

Нельзя не сказать про роль избыточной массы тела и ожирения в контексте взаимосвязи СОАС и неконтролируемой АГ. Известно что ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> повышает вероятность развития АГ [59], а ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> является фактором сердечно-сосудистого риска, повышающим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе за счет более тяжелого течения АГ [60, 61]. В свою очередь, с увеличением ИМТ прогрессивно возрастает и тяжесть СОАС [62, 63, 64, 65]. На основании этих данных логично предположить, что у больных с неконтролируемой АГ наиболее важной проблемой является избыточная масса тела или ожирение, а не СОАС. И тем не менее, рассуждать о том, что влияет на уровень АД в большей степени – повышенный ИМТ или нарушения дыхания во время сна – неравномерно, поскольку эти два фактора связаны патофизиологическими процессами по типу «порочного круга» [30, 56, 66]. Так, в продольном исследовании пациентов с

нормальной массой тела увеличение веса на 10% было связано с шестикратным возрастанием риска развития СОАС, а потеря веса на 10% приводила к снижению ИАГ на 26%. [64]. Другими словами, ожирение является не только сердечно-сосудистым фактором риска, но и предрасполагает к развитию СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей за счет жировой клетчатки [67]. В то же время, существует и обратная взаимосвязь – апноэ во сне может предрасполагать к увеличению веса и ожирению. Действительно, по данным ряда исследований, пациенты с впервые диагностированным СОАС имели в анамнезе недавнее увеличение веса в период, предшествующий диагнозу [68, 69]. Кроме того, было показано, что постоянная ПАП-терапия уменьшает накопление подкожного и висцерального жира у пациентов с СОАС [70], что еще больше усиливает доказательства этиологической связи между СОАС и массой тела. Механизмы этой взаимосвязи вероятно, многофакторны. Во-первых, вследствие избыточной дневной сонливости снижается физическая активность. Во-вторых, увеличение веса при СОАС связано с эндокринной дисрегуляцией. Так, в одном из исследований было показано, что у пациентов мужского пола с СОАС уровень лептина приблизительно на 50% выше по сравнению с контрольной группой с сопоставимым ИМТ, но без нарушений дыхания во сне [69]. Таким образом, СОАС сопровождается повышенной резистентностью к лептину (которая и так наблюдается при ожирении), вследствие чего влияние лептина на снижение веса еще менее выражено при СОАС. Последнее предрасполагает к увеличению веса и увеличению степени тяжести СОАС, формируя «порочный круг» патогенетической взаимосвязи. Тем не менее, в нашей работе ИМТ оказался сопоставим у обеих групп, что в данном исследовании отодвигает избыточную массу тела и ожирение, как предиктор неконтролируемого течения АГ, на второй план.

В настоящее время появляется все больше методов диагностики и лечения АГ, накапливаются знания и клинический опыт ведения пациентов с трудно контролируемой формой течения данного заболевания. И тем не менее, проблема неэффективного лечения остается актуальной во всем мире. В описанном нами исследовании фокус внимания направлен в сторону поиска еще одной причины неконтролируемого течения АГ, а именно – диагностики нарушений дыхания во время сна. Высокая частота СОАС средней и тяжелой степени у пациентов с неконтролируемой АГ еще раз подчеркивает важность обследования данной группы больных в лаборатории сна. Вероятно, своевременное выявление и лечение СОАС позволит лучше контролировать уровень АД и таким образом, снизит общий сердечно-сосудистый риск.

## Список литературы:

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018;12(8):579.e571-579.e573.
- Kingue S, Ngoc CN, Menanga AP, Jingi AM, Noubiap JN, Fesuh B, et al. Prevalence and risk factors of hypertension in urban areas of Cameroon: a nationwide population-based cross-sectional study. *J Clin Hypertens*. 2015;17(10):819–24. <https://doi.org/10.1111/jch.12604>
- Dzudie A, Kengne AP, Muna WF, Ba H, Menanga A, Kouam CK, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a self-selected sub-Saharan African urban population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001217. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001217>
- Iloh GU, Ofoedu JN, Njoku PU, Amadi AN, Godswill-Uko EU. Medication adherence and blood pressure control amongst adults with primary hypertension attending a tertiary hospital primary care clinic in eastern Nigeria. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2013;5(1):446. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01741-5>
- Elder K, Ramamonjarivelo Z, Wiltshire J, Piper C, Horn WS, Gilbert KL, et al. Trust, medication adherence, and hypertension control in southern African American men. *Am J Public Health*. 2012;102(12):2242–5. <https://doi.org/10.2105/ajph.2012.300777>
- Hill MN, Miller NH, DeGeest S, Group ASoHW. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(1):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.01.001>
- Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease

- prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res.* 2000;48(6):593–601. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00142-2)
  9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000132>
  10. Floras JS. Hypertension and sleep apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):889–897. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.003>
  11. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):705–712. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>
  12. Tesfaye B, Haile D, Lake B, Belachew T, Tesfaye T, Abera H. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients on follow-up at Jimma University teaching and specialized hospital: cross-sectional study. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2017;8:21–9. <http://dx.doi.org/10.2147/RRCC.S132126>
  13. Bowman T, Gaziano J, Buring J, Sesso H. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Risk of Incident Hypertension in Women. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(21):2085–2092. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.017>
  14. Olomu AB, Gourinien V, Huang JL, Pandya N, Efevbokhan N, Samaraweera J, et al. Rate and predictors of blood pressure control in a federal qualified health center in Michigan: a huge concern? *J Clin Hypertens.* 2013;15(4):254–63. <https://doi.org/10.1111/jch.12067>
  15. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med* 1997; 157:1746–1752. PMID: 9250236
  16. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.179788>
  17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00022>
  18. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra J, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858–1862. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1170>
  19. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1069–1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
  20. Florczak E, Prejbisz A, Szwencz-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieliński P, Klisiewicz A, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27:678–685. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.32>
  21. Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al.; on behalf of the Spanish Sleep Network. Beyond resistant hypertension. *Hypertension* 2018;72:618–624. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11170>
  22. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017;3:e430. PMID: 29034321, PMCID: PMC5640321
  23. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2016;67:1085–1092. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.06587>
  24. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al.; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407–2415. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
  25. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015;65:736–742. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04852>
  26. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28:2161–2168.
  27. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:153–158. <https://doi.org/10.1111/jch.12639>
  28. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt CRA, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2341–2350. (Discussion, p. 2350. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000372>
  29. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8:587–596. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>
  30. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М. и др. Синдром obstructive sleep apnea и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):34–39. (Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):34–39. (in Russ.)) [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2015.10.34-39](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.34-39)
  31. Khalyfa A, Zhang C, Khalyfa AA, Foster GE, Beaudin AE, Andrade J, et al. Effect on intermittent hypoxia on plasma exosomal micro RNA signature and endothelial function in healthy adults. *Sleep.* 2016;39(12):2077–90. <https://doi.org/10.5665/sleep.6302>
  32. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial dysfunction in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):354–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.200306-756oc>
  33. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2166–71. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2002126>
  34. Munoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122091>
  35. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69(2):221–6. <https://doi.org/10.1253/circj.69.221>
  36. Kheirandish-Gozal I, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 22;20(3):459. <https://doi.org/10.3390/ijms20030459>
  37. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003;26(1):15–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.15>
  38. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(4):333–43. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020>
  39. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):S529–S531. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00166>
  40. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897–904. <https://doi.org/10.1172/jci118235>
  41. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б. и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.)) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
  42. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31.]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
  43. Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения. Системные гипертензии. 2023;20(1):21–28. [Solntseva T.D., Sivakova O.A., Chazova I.E. Clinical and diagnostic features of uncontrolled hypertension and including hypertensive crisis. Systemic Hypertension. 2023;20(1):21–28. (In Russ.)) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-21-28>
  44. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. (In Russ.)) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
  45. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 634–647 (2014). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0)
  46. Kontis V, et al. Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25 × 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet Glob. Health* 3, e746–e757 (2015). [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00179-5)
  47. World Health Organization. NCD global monitoring framework (WHO, 2013).
  48. Pang KP, Terris DJ. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(2):112–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.09.002>
  49. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* (2014) 10:835–43. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3946>
  50. Ahmed AM, Nur SM, Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 2;10:1200952. PMID: 37332747; PMCID: PMC10272746. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1200952>
  51. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я., Свириденко Н.Ю., Швецов В.А., Азизов В.А., Григоренко Е.А., Митковская Н.П., Мустафаев И.И., Полупанов А.Г., Сарыбаев А.Ш., Хамидуллаева Г.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(1):6–65. [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Z.E., Danilov N.M., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Rozhinskaya L.Y., Sviridenko N.Yu., Shvetsov M.Yu., Azizov V.A., Grigorenko E.A., Mit'kovskaja N.P., Mustafaev I.I., Polupanov A.G., Sarybaev A.S., Hamidullaeva G.A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal.* 2023;(1):6–65. (In Russ.)) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>
  52. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(3):215–222. <https://doi.org/10.1111/jch.12472>
  53. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000a;342(19):1378–84. <https://doi.org/10.1056/nejm200005113421901>
  54. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417–23. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.106.085175>
  55. Pengo MF, Ratneswaran C, Berry M, Kent BD, Kohler M, Rossi GP, et al. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1180–4. <https://doi.org/10.1111/jch.12845>
  56. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.47>
  57. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest.* 2013;144(5):1487–94. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0085>
  58. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):906–12. <https://doi.org/10.1183/09031936.00011311>
  59. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–90. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200303>
  60. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309:71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
  61. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1000367>
  62. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive

- sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar;137(3):711-9. PMID: 20202954; PMCID: PMC3021364. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0360>
63. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29517065; PMCID: PMC5836788.
  64. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000b; 284: 3015–3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
  65. Fattal D, Hester S, Wendt L. Body weight and obstructive sleep apnea: a mathematical relationship between body mass index and apnea-hypopnea index in veterans. *J Clin Sleep Med*. 2022 Dec 1;18(12):2723-2729. PMID: 35929587; PMCID: PMC9713905. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10190>
  66. Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *JAmDiet Assoc*. 1997;97(8):896–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(97\)00220-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(97)00220-4)
  67. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):249–54. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.246>
  68. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers VK. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 1999; 17: 1297–1300. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917090-00009>
  69. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol*. 2000; 279:H234–H237. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.1.h234>
  70. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100: 706–712. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.7.706>