

3. *Arnbruster, D. A.* Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation // *Clin. Biochem. Rev.* 2008, Vol. 29, P. 49—52.

4. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology / Recommendations of International Conference for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — Geneva, Switzerland, 2006.

5. *Jacob M.* Urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase in the Prediction of Preeclampsia and Pregnancy-induced Hypertension // *ANZJOG.* 2008, Vol. 10, P. 28—31.

5. *Marshall T.* Total protein determination in urine: aminoglycoside interference // *Clin. Chem.* 2003, Vol. 49, P. 202—203.

6. Patent 997 Japan. Reagents for determining blood serum N-acetyl- β -D-glucosaminidase / K. Sato, S. Sawaki, H. Matsunaga, T. Okamura, 1979.

7. *Ronco C.* Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? // *Critical Care.* 2014, Vol. 6, P. 680.

Контактная информация

Трифоновна Александра Николаевна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: Aleksandra-ok@rambler.ru

УДК 616.2-008.331.1

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

М. Е. Стаценко, С. В. Талагаев

*Волгоградский государственный медицинский университет,
Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-I ОАО «РЖД»*

В статье содержатся результаты собственных наблюдений за 20 больными артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна средней тяжести и тяжелого течения. Данной подгруппе пациентов проводилась CPAP-терапия средней продолжительности (1,5 мес). Изучено влияние CPAP-терапии на суточный профиль артериального давления и функцию почек. Установлено, что CPAP-лечение достоверно уменьшает выраженность ночного апноэ, цифры АД в течение суток, экскрецию альбумина с мочой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, суточное мониторирование артериального давления, показатели функции почек, CPAP-терапия.

EFFECT OF ASSISTED VENTILATION WITH POSITIVE PRESSURE ON THE DAILY BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND HYPERTENSION

M. E. Statsenko, S. V. Talagayev

The article provides the results of the clinical follow-up of 20 patients with arterial hypertension and moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. The patients received CPAP treatment for 1.5 months. We studied the effects of CPAP therapy on circadian blood pressure profile and renal function. We found that CPAP treatment significantly reduced the severity of sleep apnea. Additionally, CPAP therapy has been shown to significantly lower blood pressure during the day, and decrease urinary albumin excretion.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea, ambulatory blood pressure monitoring, renal function parameters, CPAP therapy.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) широко ассоциируется с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями. Связь между СОАС и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно показана в нескольких исследованиях [6].

С 80-х годов ведущим методом лечения СОАС является респираторная поддержка (вспомогательная вентиляция легких) положительным давлением (CPAP-терапия) — аббревиатура от английских слов Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное

давление в дыхательных путях) [10]. В настоящее время CPAP-терапия считается основным методом лечения среднетяжелых форм СОАС согласно рекомендациям по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у взрослых [3].

В исследованиях средней продолжительности (от 4 недель до 3 месяцев) и длительного курса (6 месяцев и больше) по влиянию CPAP-терапии на АД получены следующие данные: 1. У пациентов с АГ и СОАС эффективное CPAP лечение существенно

снижает АД в течение суток, хотя многие из этих пациентов нуждаются в антигипертензивной терапии; 2. У пациентов без АГ или в случаях с хорошо контролируемой гипертензией СРАР-терапия снижает ночные показатели АД и в незначительной степени либо вообще не влияет на цифры АД в дневное время [8]; 3. Эффективность СРАР-терапии достигается более легко при тяжелом СОАС по сравнению с легким течением и средней тяжестью [4]; 4. Отмечено более значимое снижение цифр АД в случаях рефрактерной гипертензии, что объясняется положительным влиянием СРАР лечения в большей степени на ночные показатели и при выраженном СОАС; 5. Эффект СРАР лечения усиливается при высокой приверженности к терапии, то есть при продолжительности более 5,6 часов за одну ночь [2]; 6. СРАР-терапия эффективно снижает АД у сонливых пациентов и могла не влиять на цифры АД у обследуемых без ЧДС [9]; 7. При длительном курсе СРАР терапии АД дополнительно снижалось за счет уменьшения массы тела [7].

Проблема влияния СРАР-терапии на показатели функции почек считается не изученной. В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение исследования по влиянию СРАР терапии на суточный профиль АД, метаболические показатели и функцию почек у пациентов с АГ и СОАС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния СРАР терапии на суточный профиль АД и функцию почек у пациентов с АГ и СОАС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 75 пациентов (все мужчины) АГ в возрасте 35—50 лет. Из этих больных легкое течение СОАС отмечалось у 34 % (45,3 %), средней тяжести — у 31 % (41,3 %), тяжелое течение — у 10 % (13,4 %) человек. СРАР-терапия проводилась 20 пациентам, имеющим нарушения дыхания во сне средней тяжести ($n = 13,65$ %) и тяжелое течение ($n = 7,35$ %). Набор обследуемых для проведения терапии осуществлялся согласно рекомендациям по диагностике и лечению СОАС [3]. Продолжительность СРАР лечения составила 1,5 месяца (средний курс).

Все пациенты до проведения СРАР-терапии находились на постоянной комбинированной антигипертензивной терапии, включающей следующие классы препаратов: 1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [эналаприл ($24,3 \pm 2,4$) мг/сут.] или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (телмисартан 80 мг/сут); 2. Дигидроперидиновые антагонисты кальция [амлодипин ($96,8 \pm 1,80$) мг/сут.].

Критериями исключения в исследовании были: 1. Симптоматические (вторичные) АГ; 2. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; 3. Хроническая болезнь почек IIIб — V стадий [5]; 4. Сахарный диабет (СД) I и II типа и другие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

До проведения исследования пациентам предлагалось ответить на вопросы анкеты, разработанной Stradling J. R. в 1991 г. Анкета включает в себя вопросы, на основании которых можно предположить наличие нарушений дыхания во сне.

Для диагностики нарушений дыхания во сне проводили кардиореспираторное мониторирование при помощи портативной диагностической системы Somnolab 2 (PG) фирмы Weinmann (Германия). Основным критерием степени тяжести СОАС является частота эпизодов апноэ/гипопноэ в час — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Гипопноэ определяли как снижение амплитуды рото-носового потока на 50 % и более, апноэ — как полное прекращение воздушного потока на уровне ротоглотки в течение 10 с и более. ИАГ вычислялся по формуле: (количество апноэ + количество гипопноэ) / длительность сна в часах. Степень тяжести СОАС определяли на основании критериев Американской академии медицины сна, предложенных в 1999 г. [2]. Согласно этим критериям, показатели ИАГ от ≥ 5 до <15 оценивали как легкое течение, от ≥ 15 до 30 — средней тяжести, ≥ 30 — тяжелое течение.

Для проведения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) использовали неинвазивную портативную систему Schiller BR-102 plus (Швейцария). Рассчитывали среднее значение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за 24 часа, день и ночь, как отношения всех единичных измерений к числу измерений. Нагрузку давлением или индекс времени (ИВ) определяли процентом измерений, при которых значения АД превышали 125/80 мм рт. ст. в целом за сутки, 135/85 мм рт.ст. в дневные часы и 120/75 мм рт. ст. в ночные часы. Вариабельность суточного ритма или суточный индекс (СИ) АД оценивали по степени ночного снижения САД и ДАД как разность между средними значениями АД в дневное и ночное время, отнесенная к средним дневным значениям АД (норма 10—22 %). Скорость утреннего подъема (СУП) АД рассчитывалась по соотношению величины и времени подъема АД.

С целью диагностики нарушения функции почек у больных рассчитывали уровень креатинина крови (КК) биохимическим методом с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 США.

Фильтрационную функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую выявляли расчетным методом по формулам MDRD (СКФ (мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) = $186 \times (\text{Кр}/\text{сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$; EPI (СКФ(мл/мин- $1,73\text{м}^2$) = $ax (\text{креатинин плазмы/мкмоль/л})/b^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$, а мужчин — 141, в — 79,6, с — при уровне креатинина ≤ 62 мкмоль/л составляет -0,411, при уровне креатинина >62 мкмоль/л — -1,209.

Клубочковое поражение почек определяли по уровню экскреции альбумина в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных наборов

(ЗАО НВО «Иммунотех»). Количественное обнаружение микроальбуминурии проводили на автоматическом микропланшетном ридере «Униплан».

Работу дистальных отделов нефрона оценивали по относительной плотности в утренней порции мочи (ОПМ).

СРАР-терапию проводили на автоматическом аппарате Respiroics REM Star auto (США).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Применяли стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$), достоверность различий определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне СРАР-терапии наблюдалось статистически значимое снижение ИАГ с ($28,3 \pm 3,2$) до ($5,5 \pm 0,8$) событий в час ($p < 0,001$). Это свидетельствует о правильно подобранном режиме лечения, который обеспечивает практически полное устранение нарушений дыхания во сне вне зависимости от исходной тяжести СОАС.

При проведении СРАР-терапии показатели офисного САД и ДАД существенно не изменились (табл. 1).

Таблица 1

Влияние СРАР-терапии на показатели суточного мониторинга АД у пациентов с АГ и СОАС

Показатели	Исходные	После терапии
САД офисное, мм рт. ст.	155,5 ± 2,8	150,2 ± 2,5
ДАД офисное, мм рт. ст.	99,3 ± 2,7	92,4 ± 2,5
САД (24 часа), мм рт. ст.	141,8 ± 2,2	133,2 ± 2,1*
ДАД (24 часа), мм рт. ст.	90,0 ± 1,5	84,5 ± 1,7*
ИВ САД (24 часа), %	63,8,6 ± 4,0	57,6 ± 4,1
ИВ ДАД (24 часа), %	60,8 ± 4,0*	52,4 ± 4,0
САД (день), мм рт. ст.	146,3 ± 2,3	138,1 ± 2,1*
ДАД (день), мм рт. ст.	91,7 ± 1,4	86,7 ± 1,5*
ИВ САД (день), %	51,5 ± 4,2	46,6 ± 4,2
ИВ ДАД (день), %	50,8 ± 4,1	44,3 ± 4,0
САД (ночь), мм рт. ст.	137,2 ± 2,4	124,1 ± 1,9 **
ДАД (ночь), мм рт. ст.	86,0 ± 1,6*	76,2 ± 1,5 ***
ИВ САД (ночь), %	77,9 ± 4,5	64,7 ± 4,2 *
ИВ ДАД (ночь), %	78,1 ± 4,7	61,7 ± 4,4*
СИ САД, %	6,3 ± 0,6	10,2 ± 0,4***
СИ ДАД, %	6,2 ± 0,5	12,6 ± 0,7***
СИ САД <10%, абс. числа (%)	18 (90)	9 (45)**
СИ ДАД <10%, абс. числа (%)	18 (90)	5 (25)***
СУП САД, мм рт. ст./ч	50,5 ± 4,5	37,3 ± 4,1*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	40,1 ± 4,6	22,9 ± 3,1 **

Достоверность различия между показателями до и после СРАР-терапии * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД в дневное ($p < 0,05$), ночное время ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) соответственно, а также в целом за сутки ($p < 0,05$). Обращает внимание более значительное снижение АД в ночное время, причем в большей степени за счет ДАД по сравнению с САД. Больше снижение ночных цифр АД может быть обусловлено непосредственным влиянием СРАР-терапии, так как сопутствующая антигипертензивная терапия оставалась без изменений. В результате отмечалось достоверное повышение СИ САД и ДАД ($p < 0,001$) и снижение СУП САД ($p < 0,05$) и в большей степени — СУП ДАД ($p < 0,01$). Существенно улучшился суточный профиль АД за счет уменьшения количества пациентов с недостаточным снижением цифр АД в ночное время (non-dipper), в результате чего наблюдалось достоверное возрастание количества больных с нормальными показателями СИ (dipper) в большей степени за счет ДАД по сравнению с САД ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Достоверно снизились ИВ САД и ДАД в ночные часы ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными показателями в дневное время и в целом за сутки.

Средние показатели, характеризующие работу дистальных отделов нефрона (ОПМ), достоверно не изменились (табл. 2).

Таблица 2

Влияние СРАР-терапии на функциональное состояние почек у пациентов с АГ и СОАС

Показатели	Исходные	После терапии
Относительная плотность мочи в утренней порции, у. е.	1020,0 ± 1,3	1021,0 ± 1,3
Относительная плотность мочи <1018, абс. числа (%)	9(45)	9(45)
МАУ, мг/сут.	84,9 ± 8,0	63,1 ± 7,1*
Креатинин крови, мкмоль/л	115,2 ± 2,8	111,8 ± 2,8
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м ²	64,5 ± 2,1	67,1 ± 2,2
СКФ MDRD 60-89, абс. числа (%)	12 (60)	16 (80)*
СКФ MDRD <60, абс. числа (%)	8 (40)	4 (20)*
СКФ EPI, мл/мин/1,73м ²	67,1 ± 2,3	69,9 ± 2,4
СКФ EPI ?90, абс. числа (%)	0	1 (5)
СКФ EPI 60-89, абс. числа (%)	13 (65)	18 (90)*
СКФ EPI <60, абс. числа (%)	7 (35)	1 (5)*

*Достоверность различия между показателями до и после СРАР-терапии.

Также существенно не изменился уровень креатинина крови. Наблюдалось достоверное снижение уровня МАУ на фоне СРАР-лечения. МАУ является маркером клубочкового поражения почек. Среди различных механизмов, вовлеченных в патогенез ночных подъемов АД, ассоциированная с СОАС интермиттирующая гипоксия, вероятно, играет важную роль. Изменения суточного профиля АД и, в частности ДАД,

ассоциируются с нарушением функции почек. На фоне проводимой СРАР-терапии в большей степени снизились ночные цифры АД и более достоверно ДАД. Тем самым уменьшение периферической вазоконстрикции и снижение в большей степени ДАД ведет к снижению внутриклубочковой гипертензии и улучшению клубочковой функции почек. В результате, меньшее количество альбуминов теряется с мочой. СКФ в ходе СРАР-терапии достоверно не увеличилась. Тем не менее существенно снизилось количество случаев с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проводимая СРАР-терапия клинически значительно уменьшает выраженность СОАС у пациентов с АГ.

2. На фоне проводимого СРАР-лечения у пациентов с АГ и СОАС достоверно чаще наблюдалось снижение АД в целом за сутки, днем и, в большей степени, в ночные часы, а также СУП. Возросло количество больных с нормальными показателями СИ (dipper) и уменьшилась доля обследуемых с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper).

3. На фоне СРАР-лечения у больных с АГ и СОАС достоверно уменьшается экскреция альбумина с мочой и количество пациентов с клинически значимым снижением СКФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research // *Sleep*. — 1999. — Vol. 22. — P. 667—689.

2. Barbe F., Dura'n-Cantolla J., Capote F., et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 718—726.

3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults // Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2008, Jun.

4. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A., et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Arch Intern Med*. 2007; 167: 757—765.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int (Suppl.)*. 2013, Vol. 3, P.1—150.

6. Le'vy P., Pe'pin J. L., Arnaud C., et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives // *Eur Respir J*. 2008; 32: 1082—1095.

7. Malik J., Drake C. L., Hudgel D. W. Variables affecting the change in systemic blood pressure in response to nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients // *Sleep Breath* 2008; 12: 47—52.

8. Norman D., Lored J. S., Nelesen R. A., et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure // *Hypertension*. 2006; 47: 840—845.

9. Robinson G. V., Smith D. M., Langford B. A., et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients // *Eur Respir J*. 2006; 27: 1229—1235.

10. Sullivan C. E., Issa F. G., Berthon-Jones M., et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet*. 1981; 1: 862—865.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru