

УДК 616.12-008.331:616-24-008.444:616-008.9

## **СОСТОЯНИЕ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА, ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ / ГИПОПНОЭ СНА**

**С.К. Заподовников<sup>1</sup>, Т.М. Рипп<sup>2</sup>, В.Ф. Мордовин<sup>2</sup>, Л.И. Волкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

<sup>2</sup>НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

E-mail: swrzap@mail.ru

## **THE STATE OF AUTOREGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW, ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND SYNDROME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA / HYPOPNEA**

**S.K. Zapodovnikov<sup>1</sup>, T.M. Ripp<sup>2</sup>, V.F. Mordovin<sup>2</sup>, L.I. Volkova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Цель: провести сравнительное исследование показателей тонуса церебральных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и пациентов с ГБ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в условиях стимуляции мозгового кровотока естественными раздражителями с использованием методов гиперкапнии и гипероксии, а также изучение жесткости периферических артерий. Обследованы 32 пациента в возрасте 28–60 лет (11 женщин и 21 мужчина) с ГБ I–II стадий, 1-й и 2-й степени. Восемнадцать пациентов имели СОАС, установленный с помощью полисомнографии. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ГБ в сочетании с СОАС (>5 апноэ/ч), 2-я группа – пациенты с ГБ без СОАС. Группы не различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД), стажу ГБ. Проводилось суточное мониторирование АД, исследование цереброваскулярного резерва и жесткости артерий. В 1-й группе выявлено достоверное возрастание показателей линейной скорости кровотока по интракраниальным артериям без наличия гемодинамически значимых стенозов. У больных 1-й группы обнаружена усиленная реакция мозгового кровотока на гиперкапнические стимулы по сравнению с пациентами 2-й группы. При оценке сосудистой жесткости было обнаружено значимое различие индексов CAVI у исследуемых пациентов 1-й группы.

**Ключевые слова:** синдром ночного апноэ, гипертоническая болезнь, церебро-васкулярная реактивность, жесткость артерий.

The aim was to conduct a comparative study of cerebral vascular tone indices in patients with arterial hypertension (AH) and patients with AH associated with OSA in stimulation of cerebral blood flow natural stimuli using the methods of hypercapnia and hyperoxia, and the study of peripheral arterial stiffness. We examined 32 patients aged 28–60 years (11

women and 21 men) with AH 1 and 2 degrees, who have not received regular antihypertensive therapy, without a stroke and severe concomitant diseases in history. Eighteen patients had a verified diagnosis of OSA by polysomnography. All patients were divided into 2 groups: the 1<sup>st</sup> group included patients with AH, the 2<sup>nd</sup> group included patients with AH associated with OSA (>5 apneas / hour). Arterial blood pressure monitoring, the study of cerebrovascular reserve and arterial stiffness, echocardiography, biochemical blood test were performed to all patients. Significant increase in performance linear blood flow velocity in intracranial arteries without hemodynamically significant stenosis was revealed. In patients with AH associated with OSA enhanced cerebral blood flow response to hypercapnic stimuli was detected compared to patients with AH without OSA. In assessing the stiffness of the arteries there was a trend to higher rates of cardio-ankle vascular index CAVI in patients with AH associated with OSA.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, arterial hypertension, cerebrovascular reactivity, arterial stiffness.

## Введение

В последние годы одной из наиболее актуальных проблем современной медицины становится предупреждение церебральных осложнений артериальной гипертонии (АГ). Появились работы, свидетельствующие, что использование нейровизуализационных методов исследований позволяют выявлять ранние структурные признаки гипертензивной энцефалопатии [5].

Менее изученными остаются вопросы, касающиеся нарушений церебро-вазкулярной реактивности у пациентов с начальными стадиями гипертензивной энцефалопатии [3, 6]. Особенно большое значение это имеет у пациентов с АГ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), поскольку в патогенезе ночного апноэ существенное место отводится деятельности центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Важность проблемы также обусловлена высокой частотой встречаемости СОАС у больных АГ, которая составляет 26–40% [4]. В последние годы появились работы, свидетельствующие об особенностях нарушений суточных профилей АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС [1]. Сведения о влиянии СОАС на особенности изменений тонуса периферических и центральных артерий в настоящее время отсутствуют.

Учитывая недостаточность существующих на сегодняшний день данных о состоянии гемодинамики, важна оценка функционального состояния сосудов головного мозга у больных АГ и СОАС [9]. Актуален поиск патофизиологических механизмов и маркеров нарушения ауторегуляции артерий как вероятных причин формирования острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также развития когнитивных нарушений и деменции. Это представляется особенно важным в условиях увеличения продолжительности жизни людей и общей тенденции старения населения.

Цель работы: провести сравнительное исследование показателей тонуса церебральных сосудов у пациентов с ГБ и пациентов с ГБ в сочетании с СОАС в условиях стимуляции мозгового кровотока естественными раздражителями с использованием методов гиперкапнии и гипероксии, а также изучить степень жесткости периферических артерий.

## Материал и методы

В исследование включены 32 пациента в возрасте 28–60 лет (11 женщин и 21 мужчина) с ГБ I–II стадии, 1–2-й степени (Национальные клинические рекомендации ВНОК, 2009 г. Диагностика и лечение артериальной ги-

пертонии), ранее не получавшие регулярно антигипертензивную терапию, не имеющие тяжелых сопутствующих заболеваний. Из анализа исключались пациенты с признаками ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), перенесенного инсульта, гемодинамически значимого поражения экстракраниальных артерий. Восемнадцать пациентов (5 женщин и 13 мужчин) имели верифицированный в сомнологической лаборатории диагноз СОАС. Полисомнография проводилась с применением системы для проведения полного полисомнографического исследования Embla N7000.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала пациентов только с ГБ, 2-я группа – пациентов с ГБ в сочетании с СОАС (>5 апноэ/ч). Проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), исследование цереброваскулярного резерва (ЦВР) и жесткости артериальных сосудов, эхокардиография, биохимическое исследование крови.

СМАД выполнялось с помощью мониторов CardioTens АВРМ-04. Измерения проводились каждые 15 мин днем и через 30 мин ночью в течение 24 ч. Учитывались данные, включающие не менее 80% эффективных измерений. Определялись параметры: среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического и диастолического АД (САД и ДАД); ИВ (индекс времени нагрузки давлением) для САД и ДАД; суточный индекс (СИ).

Оценка ЦВР заключалась в транскраниальном доплерографическом (ТКДГ) исследовании качественных и количественных показателей кровотока средней мозговой артерии (СМА) в покое, на фоне гиперкапнического (ингаляции 4%-й смеси CO<sub>2</sub> с воздухом – фаза вазодилатации) и гипероксического (вдыхании 100% O<sub>2</sub> – фаза вазоконстрикции) нагрузочных тестов на аппарате экспертного класса HDI5000SonoCT с использованием секторного датчика с частотой 20–40 мГц. Детерминированность сосудистой реакции достигалась путем использования оригинального устройства, обеспечивающего герметичность дыхательного контура, низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем “мертвого” пространства, точное дозирование и стабильную концентрацию подаваемой газовой смеси с последующим расчетом показателя изменения линейной скорости кровотока (ЛСК), а именно, процентного изменения скорости (ИС) СМА, предлагаемого для оценки ЦВР:  $ИС = ((V_0 - V_2) / V_0) * 100\%$ , где V – это ЛСК в СМА, V<sub>0</sub> – исходные параметры, V<sub>2</sub> – параметры через 2 мин ингаляции.

Для оценки жесткости артерий использовали сердечно-лодыжечный васкулярный индекс (CAVI), полученный с помощью расчетного алгоритма после измерения ско-

рости распространения пульсовой волны, и лодыжечно-плечевой индекс (ABI).

$$CAVI = \frac{1}{k^2} \left( \ln \frac{Ps}{Pd} \right) PWV^2; ABI = \frac{BP \text{ ankle}}{BP \text{ tip brachial}},$$

где  $k$  – константа,  $\ln(Ps/Pd)$  – натуральный логарифм пульсового давления ( $Ps$  – систолическое АД,  $Pd$  – диастолическое АД),  $BP \text{ ankle}$  – АД на лодыжке,  $BP \text{ tip brachial}$  – типичное АД на плечах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft). Для проверки нормальности распределения числовых показателей использовался критерий Колмогорова–Смирнова; для оценки достоверности различий между группами, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни для количественных признаков. При нормальном распределении равенство выборочных средних величин проверяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Для каждого исследованного параметра рассчитывали:  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартную ошибку среднего. За критерий статистически значимых различий принимали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

При анализе результатов обследования пациентов по группам наблюдения было установлено, что они были сопоставимы по таким показателям, как возраст, антро-

пометрические данные, средние значения АД офисных измерений и по данным СМАД (табл. 1).

При исследовании показателей кровотока в СМА выявлены значимые различия на фоне гипероксического теста на 4-й мин – этот период характеризует фазу восстановления ауторегуляторных реакций артерий головного мозга. Данное различие свидетельствовало о замедлении ауторегуляторных восстановительных процессов у пациентов 1-й группы:  $V = 35,3 \pm 12,8$  и  $24,7 \pm 11,2$  см/с ( $p = 0,03$ ). На фоне гиперкапнического теста также был обнаружен ряд существенных различий в показателях ЦВР у больных 1-й и 2-й групп (усредненная по времени максимальная скорость  $TAMxCO_2 = 70,36 \pm 21,83$  и  $45,75 \pm 22,41$  см/с,  $p = 0,004$ ). Выявлена аномальная сосудистая реакция в виде усиления гиперкапнической реакции с выраженным приростом ЛСК по СМА в 1-й группе (рис. 1), что также было подтверждено различием показателей ИС ( $-56,9 \pm 45,8$  и  $-25,3 \pm 22,6$ ;  $p = 0,02$ ).

По данным СМАД показатели вариабельности АД у пациентов 1-й группы были выше, чем во 2-й (вариабельность ночного САД –  $14,8 \pm 4,3$  и  $12,0 \pm 2,9$ ;  $p = 0,046$ ). При оценке сосудистой жесткости обнаружено значимое различие индексов CAVI у исследуемых пациентов: 1-я группа –  $7,49 \pm 0,69$ , 2-я группа –  $6,45 \pm 1,13$  ( $p = 0,03$ ).

## Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить особенности нарушений ауторегуляции тонуса церебральных артерий у больных с гипертонической болезнью в сочетании с СОАС. Интересными представляются выявленные различия в скорости восстановительной реакции мозгового кровотока после проведения гипероксического теста, которые, вероятно, свидетельствуют о формировании замедления ауторегуляторного ответа в условиях избыточной концентрации кислорода у пациентов с ГБ в сочетании с СОАС. Нам представляется логичным заключение, что раннее нарушение вазомоторных ауторегуляторных процессов и повреждение ЦВР лежат в основе патофизиологических механизмов развития острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ГБ в сочетании с СОАС и определяют повышенный риск осложнений для данной группы пациентов [9].

Также было обнаружено различие в показателях вариабельности АД при СМАД, которое свидетельствовало о более высокой симпатической активности у пациентов с ГБ в сочетании с СОАС по сравнению с пациентами с ГБ без СОАС, у которых априори ее активность высока. Данный факт свидетельствует о дополнительном участии симпатической нервной системы в формировании нарушения ауторегуляторных реакций у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

При оценке показателей жесткости артерий было отмечено формирование различий с более высокими показателями по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу CAVI у пациентов с ГБ в сочетании с СОАС, что может свидетельствовать о раннем нарушении эластичных свойств сосудистой стенки периферических артерий [8]. Данный показатель в настоящее время рассматривается

Таблица 1

### Характеристика групп обследованных больных (M±SD)

Показатели	ГБ+СОАС (n=17)	ГБ (n=15)
Возраст, лет	47,5±6,8	47,7±10,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,8±4,1*	29,2±4,4
ОТ, см	108,6±12,5	101,1±8,9
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,6**	5,8±0,8
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,1	6,2±1,5
САД офисное, мм рт. ст.	149,0±14,2	144,5±12,4
ДАД офисное, мм рт. ст.	95,1±12,4	90,9±8,5
САД 24 ч, мм рт. ст.	140,3±10,7	138,7±12,6
ДАД 24 ч, мм рт. ст.	85,4±8,2	85,9±8,7
День САД, мм рт. ст.	146,5±9,8	144,2±12,9
День ДАД, мм рт. ст.	90,6±8,1	90,2±9,6
Ночь САД, мм рт. ст.	127,4±15,3	127,8±12,7
Ночь ДАД, мм рт. ст.	73,7±10,5	76,2±8,6
ВИ САД день, %	61,2±24,2	55,2±30,1
ВИ ДАД день, %	51,6±24,2	47,4±30,1
ВИ САД ночь, %	48,9±33,6	65,6±32,2
ВИ ДАД ночь, %	25,5±26,3	34,6±31,9
СИ САД, %	11,2±4,6	13,0±7,4
СИ ДАД, %	15,5±3,4	19,7±8,0

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ); \*\* –  $p = 0,02$ . САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ВИ – временной индекс, СИ – суточный индекс.

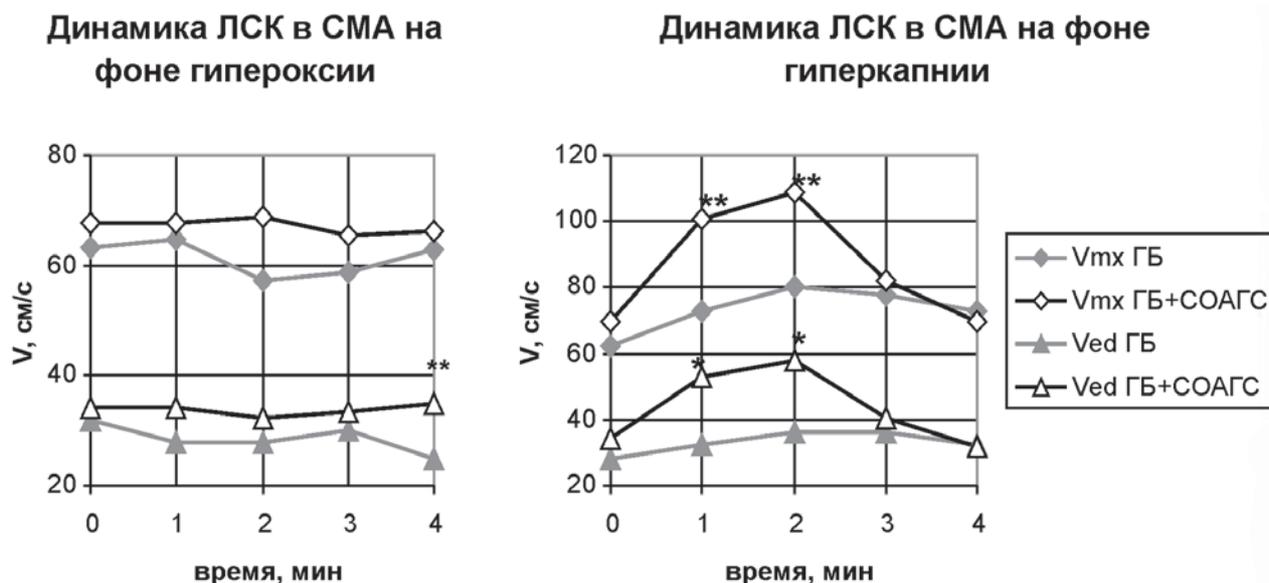


Рис. 1. Динамика линейной скорости кровотока (ЛСК) средней мозговой артерии (СМА) на фоне гипероксии и гиперкапнии. \* – различия между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,01$ ); \*\* –  $p < 0,05$ . Vmx – систолическая скорость; Ved – диастолическая скорость

как один из факторов раннего структурно-функционального поражения сосудов [7] и как потенциально новый предиктор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что также позволяет отнести изучаемую группу пациентов с эпизодами апноэ / гипопноэ в группу более высокого риска.

## Выводы

1. Выявленные различия в комплексе параметров, характеризующих ауторегуляторные процессы артерий ГМ и нарушение состояния ЦВР у пациентов изучаемых групп, свидетельствуют о более серьезном нарушении адаптивных процессов кровоснабжения головного мозга у пациентов с ГБ и нарушением функции дыхания во сне, что формирует более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений для данной группы.
2. Установленные изменения в показателях вариабельности суточного ритма между изучаемыми группами подтвердили факт наличия более выраженных нарушений ауторегуляторных процессов со стороны регуляции периферических артерий у гипертензивных пациентов с эпизодами нарушения дыхания во сне.
3. При оценке показателей жесткости артерий было отмечено формирование различий с более высокими показателями по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу у пациентов с ГБ в сочетании с СОАС, что свидетельствует о раннем нарушении эластичных свойств сосудистой стенки периферических артерий, которых нет на данной стадии при изолированной гипертонии.

## Литература

1. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. и др. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов ГБ со структурными признаками гипертензивной энцефалопатии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 31–35.
2. Заповодников С.К., Волкова Л.И., Мордовин В.Ф. и др. Изменения суточных профилей артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и синдромом ночного апноэ // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25, № 4(1). – С. 55–58.
3. Мордовин В.Ф., Афанасьева Н.Л., Семке Г.В. и др. Церебральная патология у больных АГ, возможность обратного развития под влиянием гипотензивной терапии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 3(2). – С. 77–81.
4. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В. и др. Цереброваскулярная патология у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 2. – С. 28–32.
5. Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S. et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 1995. – Vol. 50. – P. 340–341.
6. Kales A., Cadieux R.J., Shaw L.C. et al. Sleep apnea in a hypertensive population // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 1005–1008.
7. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // Am. Heart J. – 1984. – Vol. 108. – P. 373–376.
8. Lugaresi E., Coccagna G., Cirignotta F. et al. Breathing during sleep in man in normal and pathological conditions // Adv. Exp. Med. Biol. – 1978. – Vol. 99. – P. 35–45.
9. Williams A.J., Houston S., Finberg S. et al. Sleep Apnea syndrome and essential hypertension // Am. J. Cardiol. – 1985. – Vol. 55. – P. 1019–1022.

Поступила 23.06.2011