



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЦИРКАДНОГО СИНТЕЗА МЕЛАТОНИНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I-II СТЕПЕНИ

В. И. Шишко¹, И. А. Зубель¹, Г. В. Малевич², В. В. Клышейко¹, А. А. Таргонская¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Санаторий «Озерный», а/г Озеры, Беларусь

Цель. Изучить роль суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и циркадного синтеза мелатонина (МТ) в прогнозировании синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени и выявить связь между изучаемыми показателями.

Материал и методы. Обследованы 67 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте 50,0 (41,0; 56,0) лет; с учетом комплекса клиничко-инструментальных методов исследования разделены на 2 группы: 1-я группа: с АГ – 25 пациентов и 2-я группа: с АГ, ассоциированной с СОАС – 45 пациентов. Выполнялись СМАД, антропометрические измерения, респираторное мониторирование. Уровень МТ оценивали по содержанию его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в моче.

Результаты. По результатам анализа СМАД установлено, что значение вариабельности диастолического артериального давления днем ≥ 12 мм рт. ст. обладает высокой чувствительностью (74,1%) и специфичностью (91,7%) для прогнозирования СОАС у пациентов с АГ, находящихся на стандартной антигипертензивной терапии. Особенностью суточной продукции МТ у пациентов с АГ в сочетании с СОАС стало повышение уровня 6-СОМТ в суточной моче ($p=0,031$) и дневной ее порции ($p=0,037$), коррелирующее со степенью тяжести СОАС ($r=0,43$; $p=0,00065$ и $r=0,40$; $p=0,00079$, соответственно) и не зависящее от степени АГ ($p>0,05$).

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование СМАД в качестве скринингового, малозатратного исследования по прогнозированию СОАС у пациентов с АГ 1-2 степени. Выявленные изменения суточного ритма синтеза МТ слабо коррелируют с тяжестью СОАС и степенью АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, суточное мониторирование артериального давления, 6-сульфатоксимелатонин.

Для цитирования: Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления и циркадного синтеза мелатонина в прогнозировании синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени / В. И. Шишко, И. А. Зубель, Г. В. Малевич, В. В. Клышейко, А. А. Таргонская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 3. С. 250-257. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-3-250-257>.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – актуальная проблема современной кардиологии, ключевой фактор в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к высокой смертности и инвалидности. Распространенность АГ неуклонно растет во всем мире и среди взрослого населения Республики Беларусь достигает 44,9% [1]. Несмотря на существенное улучшение подходов к диагностике и лечению АГ, сохраняется низкой частота контроля артериального давления (АД), что определяет актуальность поиска причин, приводящих к развитию рефрактерности к лечению и прогрессированию заболевания [2]. В последние десятилетия убедительно доказана роль синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) как самостоятельного и независимого фактора риска развития АГ, при этом степень его тяжести хорошо коррелирует с уровнем повышения АД. Достаточно неплохо изучены механизмы, приводящие к развитию АГ у пациентов с СОАС, приводящие к избыточной активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обусловленные снижением ударного объема сердца в момент эпизода апноэ из-за повышения отрицательного внутригрудного давления; гипоксии, ги-

перкапнии с чрезмерной стимуляцией периферических хеморецепторов аорты и синокаротидной зоны; микропробуждений с корковой активацией и фрагментацией сна [3].

По данным ряда популяционных исследований, распространенность СОАС составляет 16% среди взрослого населения, а в когорте лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями превышает 50% [4, 5]. Обсервационные исследования показали, что около 30% пациентов с АГ имеют сопутствующий СОАС, а распространенность данного синдрома среди пациентов с резистентной АГ достигает 80% [6]. Коморбидность двух заболеваний вызывает очевидный интерес к изучению влияния их сочетания на течение каждого из них, прогрессирование, прогноз, риск развития жизнеугрожающих осложнений. Однако если диагностика АГ достаточно очевидна, то верификация СОАС представляется сложной, достаточно трудоемкой задачей, требующей от врача и пациента определенной мотивации и дополнительных временных и материальных затрат. К сожалению, доля пациентов с диагностированным СОАС даже в экономически развитых и богатых странах может достигать 10-15% [7, 8].

Для оценки клинических проявлений и предтестовой вероятности СОАС разработано множество разных опросников и шкал. Одна из наиболее часто применяемых в клинической практике – шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale), которая позволяет оценить наличие и выраженность ведущего симптома СОАС – дневной сонливости [9]. Но результаты ряда исследований показывают, что значительная часть пациентов с СОАС имеют нормальные показатели шкалы Эпворта, что исключает их из дальнейшего диагностического поиска заболевания [10]. «Золотой» стандарт диагностики СОАС – полисомнография (ПСГ), однако это малодоступное и дорогостоящее исследование, в реальной жизни существует запрос на предложение более простых и эффективных скрининговых инструментов, позволяющих с высокой точностью выявлять лиц с СОАС, особенно среди пациентов с АГ [11].

Методика суточного мониторинга АД (СМАД) широко используется для обследования и контроля лечения пациентов с АГ, и за последние десятилетия позволила накопить достаточно сведений об особенностях циркадных колебаний АД при СОАС. Так, по одним литературным данным, для пациентов с АГ и СОАС характерны высокая частота изолированной диастолической АГ, увеличение средних значений суточного систолического АД (САД), ночного САД и диастолического АД (ДАД), повышение скорости утреннего подъема АД (СУПАД), изменение циркадного ритма АД с недостаточным снижением АД или с более высокими его значениями в ночные часы (non-dippers, night-peakers) [12, 13]. Согласно другим данным, для пациентов характерны более низкие средние значения АД в дневные часы и примерно одинаковая частота выявления нормального и нарушенного суточного профиля АД [14]. У ряда пациентов с СОАС регистрируется повышение как САД и ДАД, так и увеличение вариабельности АД во сне [15]. Таким образом, анализ опубликованных результатов исследований указывает как на несомненное влияние СОАС на показатели СМАД, так и отсутствие единства представлений по данной проблематике. В этой связи также представляется важным изучить возможность применения СМАД в прогнозировании СОАС у пациентов с АГ.

Регуляция суточного профиля АД, ритма сердца, как и циркадный синтез ряда гормонов и биологически активных молекул в организме человека, определяется «биологическими часами», локализующимися в эпифизе. Гормон мелатонин (МТ) – основной регулятор физиологических процессов, определяющий сезонную либо циркадную ритмичность, синтез которого также подвержен циркадным колебаниям и регулируется уровнем освещенности [16]. В норме циркадные колебания АД у здоровых людей в течение суток могут составлять около 20% от его средней величины: в дневное время отмечается увеличение на 20-30 мм. рт. ст., ночью – снижение на 10-20 мм. рт. ст. Подобные циклические изменения уровня АД в течение суток могут

свидетельствовать об участии МТ в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. В пользу этого свидетельствует наличие рецепторов МТ в эндотелии и мышечном слое артерий [17]. Данные о связи показателей СМАД и циркадного синтеза мелатонина у пациентов с АГ, ассоциированного с СОАС, малочисленны и противоречивы, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель – изучить роль СМАД и циркадного синтеза МТ в прогнозировании СОАС у пациентов с АГ I-II степени и выявить связь между изучаемыми показателями.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 67 пациентов с АГ I-II степени, находившихся в кардиологическом и терапевтическом отделениях учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста обследуемых составила 51,0 (44,0; 56,0) год, мужчин 63 (77,8%) года.

Критерии невключения: возраст младше 30 и старше 60 лет, АГ III степени, симптоматические АГ, ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения выше IIА класса, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, сахарный диабет, другая соматическая и эндокринная патология в стадии декомпенсации, а также заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм МТ, повлиять на его распад и выделение с мочой, прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих МТ.

Постановку диагноза, степени АГ и стратификацию сердечно-сосудистого риска проводили согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии [2].

СМАД выполнялось аппаратом WatchBP 03 фирмы Microlife (Швеция), использующим осциллометрический метод определения АД. Исследование начиналось в утренние часы и длилось на протяжении суток. Измерения АД производились на нерабочей руке с периодичностью днем каждые 30 минут, ночью – каждые 60 минут. За пороговый уровень гипертензии принимались значения АД 130/80 мм рт. ст. – среднесуточного, 135/85 мм рт. ст. – дневного, 120/70 мм рт. ст. – ночного. Вариабельность АД считали повышенной при значениях показателя более 15/11 мм рт. ст. днем, более 12/11 мм рт. ст. – ночью.

Всем пациентам с АГ производились необходимые антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер, окружность шеи, расчет индекса массы тела и соотношения окружности талии к окружности бедер). Для выявления признаков СОАС пациенты опрашивались на предмет наличия у них характерных для заболевания симптомов и заполняли шкалу сонливости Эпворта [9]. Для верификации наличия и тяжести СОАС всем пациентам выполнялось респираторное мо-

нитирование (PM) с использованием системы SOMNOchek micro WM 94500, производства Löwenstein Medical Technology (Германия). Наличие и тяжесть СОАС определяли согласно рекомендациям Американской академии медицины сна (2007 г.) [18].

Уровень МТ оценивали по содержанию его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной её порциях методом иммуноферментного анализа. Также рассчитывался индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику синтеза мелатонина и рассчитывался как процентное соотношение уровня 6-COMT в ночной и дневной порциях мочи. Количественное определение уровня 6-COMT с построением калибровочной кривой проводилось на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN.

Анализ полученных данных выполнялся с помощью статистического пакета Statistica 10.0. С учетом несоответствия большинства выборок критериям нормального распределения при анализе данных использовались методы непараметрической статистики. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми выборками оценивали с использованием теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). При сравнении нескольких выборок количественных данных применялся критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных осуществлялось при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йетса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для выявления и оценки тесноты связи между двумя количественными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки силы связи коэффициентов корреляции применяли шкалу Чеддока. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось, исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ), и уровня статистической значимости. Различия считали значимыми при значениях $p < 0,05$. Значения в работе представлены в виде Me (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

По результатам обследования все пациенты с АГ были разделены по наличию у них СОАС на 2 группы: группа 1 – 25 пациентов с АГ, группа 2 – 42 пациента с АГ, ассоциированной с СОАС. Медиана возраста пациентов составила 50,0

(41,0; 56,0) лет. Из них 53 – мужчины (79,1%) и 14 – женщины (20,9%).

Все пациенты получали стандартную антигипертензивную терапию (АГТ), включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл) в виде монотерапии либо в сочетании с тиазидоподобным диуретиком индапамидом. Сформированные группы были сопоставимы по гендерному составу, длительности и степени АГ, получаемой АГТ. Возрастно-половая характеристика и основные антропометрические показатели пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика исследуемых групп

Table 1. – Characteristics of the study groups

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=42)	p
Пол, муж. (%)	22 (88,0%)	31 (73,8%)	0,11
Возраст, лет	43,0 (40,0; 54,0)	53,0 (44,0; 57,0)	0,022
ИМТ, кг/м ²	28,7 (26,9; 31,3)	30,9 (28,7; 35,1)	0,019
ИАГ, эпизодов/час	3,0 (2,0; 4,0)	13,0 (9,0; 20,5)	<0,0001
ОШ, см	41,0 (37,0; 42,0)	40,0 (38,0; 43,0)	0,81
ОТ, см	96,0 (89,0; 106,0)	102,0 (96,0; 113,0)	0,039
ОТ/ОБ	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,78

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/зупноэ; ОШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бёдер

Как видно из таблицы 1, пациенты группы 2 отличались более старшим возрастом, что согласуется с литературными данными о более высокой распространенности апноэ во сне с возрастом, а также имели более высокие значения антропометрических параметров, характеризующих степень и тип ожирения – наиболее важного фактора риска развития СОАС, и коррелирует с его тяжестью [19].

При изучении суточного профиля АД по данным СМАД установлено, что целевые значения АД были достигнуты у всех пациентов (100%) из группы 1 и у 80% пациентов из группы 2. В таблице 2 представлены результаты анализа СМАД в группах исследования.

Как видно из представленной таблицы, по результатам СМАД у пациентов исследуемых групп отсутствовали различия уровня АД, за исключением более высоких значений среднего ДАД ночью у пациентов в группе 2 ($p=0,028$), при этом уровень среднего ДАД ночью в обеих группах соответствовал нормальным величинам. Кроме того, в группе 2 отмечались более высокие значения показателей вариабельности АД: САД днем ($p=0,024$), вариабельность ДАД днем ($p=0,00017$) и ночью ($p=0,025$). При этом следует отметить, что анализ показателей вариа-

Таблица 2. – Основные показатели СМАД в группах исследования**Table 2.** – Main indicators of ABPM in study groups

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=42)	p
Средний уровень АД, мм рт. ст.			
САД за сутки	130,0 (119,0; 134,0)	131,0 (122,0; 138,0)	0,84
ДАД за сутки	74,0 (71,0; 79,0)	78,0 (74,0; 81,0)	0,32
САД днем	132,0 (123,5; 134,5)	133,0 (127,0; 138,0)	0,77
ДАД днем	79 (75,5; 82,5)	81,0 (76,0; 86,0)	0,29
САД ночью	120,0 (109,5; 124,0)	122,0 (113,0; 128,0)	0,87
ДАД ночью	62,0 (59,0; 71,0)	71,0 (68,0; 73,0)	0,028
Показатель вариабельности АД, мм рт. ст.			
САД днем	11,5 (10,5; 15,5)	16,0 (14,0; 22,0)	0,024
ДАД днем	9,5 (8,0; 13,0)	18,0 (13,0; 20,0)	0,00017
САД ночью	10,0 (8,0; 14)	13,0 (11,0; 18,0)	0,11
ДАД ночью	7,0 (6,0; 10,0)	12,0 (8,0; 14,0)	0,025
Суточный индекс, %			
САД	18,7 (16,9; 24,6)	16,6 (11,7; 23,3)	0,64
ДАД	13,3 (7,1; 15,4)	11,9 (8,9; 14,7)	0,72
Скорость утреннего подъема АД, мм рт. ст./час			
САД	10,0 (8,0; 15,0)	15,0 (10,6; 23,4)	0,35
ДАД	9,4 (7,5; 12,9)	12,0 (7,8; 16,0)	0,58

бельности АД свидетельствует о повышении их значений по сравнению с нормой у пациентов с АГ, ассоциированной с СОАС. У пациентов с АГ без сопутствующего СОАС вариабельность АД на протяжении всех периодов суток была в пределах физиологической нормы.

Распределение пациентов согласно суточному индексу САД и ДАД представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в преобладающем числе случаев у пациентов обеих групп регистрировался нормальный двухфазный ритм суточного профиля АД со снижением САД и ДАД в пределах 10-20% от дневных значений. В обеих группах отсутствовали пациенты с суточным профилем «night-peaker». Не установлено значимых различий по суточному профилю АД между пациентами исследуемых групп ($p>0,05$).

Корреляционный анализ выявил наличие связи изученных параметров СМАД с тяжестью СОАС. Пары коррелируемых показателей представлены в таблице 4.

Далее была оценена прогностическая значимость повышенной вариабельности ДАД в диагностике СОАС. По данным СМАД, у пациентов с АГ, ассоциированной с СОАС, вариабельность ДАД выше физиологической нормы отмечалась в 37 случаях (88,0%) в дневные часы и в 16 случаях (38%) в ночное время. Расчет отношения

Таблица 3. – Распределение пациентов с учетом суточного индекса САД и ДАД в исследуемых группах**Table 3.** – Distribution of patients taking into account the daily SBP and DBP index in the study groups

Суточный индекс, абс. (%)		Группа 1 n=25	Группа 2 (n=42)
Dipper	САД	13 (52%)	23 (55%)
	ДАД	14 (56%)	25 (60%)
Non-dipper	САД	4 (16%)	5 (12%)
	ДАД	8 (32%)	12 (29)
Over-dipper	САД	8 (32%)	14 (33%)
	ДАД	3 (12%)	5 (12%)
Night-peaker	САД	-	-
	ДАД	-	-

Таблица 4. – Связь (r Spearman) показателей СМАД со степенью тяжести СОАС**Table 4.** – Relationship (r Spearman) ABPM indicators with the severity of OSAS

Пары коррелируемых показателей	r	p
ДАД ночью & ИАГ	0,39	0,030
Вариабельность ДАД днем & ИАГ	0,57	0,00013
Вариабельность ДАД ночью & ИАГ	0,37	0,028

шансов установил, что повышенная вариабельность ДАД днем оказалась статистически значимым предиктором СОАС у пациентов с АГ ($OR=11,9$; 95% ДИ=2,11-66,88). Для оценки эффективности скринингового теста была построена ROC-кривая. Аналитические характеристики логистической модели прогнозирования СОАС у пациентов с АГ приведены в таблице 5.

ROC-кривая модели прогнозирования СОАС на основании показателя вариабельности ДАД в дневные часы представлена на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, полученная модель имеет хорошее качество, а также высокие показатели чувствительности и специфичности, что позволяет рекомендовать определение вариабельности ДАД в дневные часы с помощью СМАД для прогнозирования СОАС у пациентов с АГ, находящихся на АГТ.

Для изучения особенностей суточной продукции МТ была сформирована группа сравнения, в которую вошли 27 практически здоровых лиц, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, средний возраст $44,6\pm 9,6$ года. Из них мужчин 14 (51,9%), женщин 13 (48,1%). Первичный анализ уровня 6-COMT в моче показал, что в группе пациентов с АГ отмечались самые низкие, а в группе пациентов с АГ, ассоциированной с СОАС – самые высокие его значения. Между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия уровня 6-COMT в суточной моче ($N=7,15$; $p=0,028$) и в дневной ее порции

Таблица 5. – Аналитические характеристики модели прогнозирования СОАС у пациентов с АГ
Table 5. – Analytical characteristics of the model for diagnosing OSAS in patients with hypertension

Характеристики модели логистической регрессии	Значение
Пороговое значение предиктора, баллы	≥ 12
Площадь под ROC-кривой (AUC) (95% ДИ)	87,2 (72,6-95,7)
Уровень значимости, p	<0,0001
Точность классификации, %	95,5
Чувствительность, %	74,1
Специфичность, %	91,7
Прогностическая ценность положительного результата, %	95,2
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	64,7

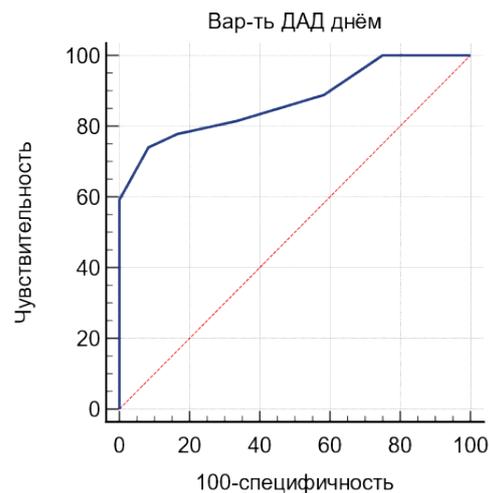


Рисунок 1. – ROC-кривая модели прогнозирования СОАС у пациентов с АГ на основании показателя вариабельности ДАД днём (на рисунке)

Figure 1. – ROC curve of a model for predicting OSAS in patients with hypertension based on daytime DBP variability

Таблица 6. – Показатели уровня 6-COMT в исследуемых группах
Table 6. – Indicators of the 6-COMT level in the study groups

Показатели	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=42)	Группа сравнения (n=27)	p
6-COMT в суточной моче, нг/мл	35,28 (19,02; 91,89)	82,29 (46,62; 140,62)	69,93 (21, 58; 98, 68)	$p_{1-2}=0,031$ $p_{1-3}=0,89$ $p_{2-3}=0,26$
6-COMT в дневной моче, нг/мл	33,0 (15,88; 103,60)	91,57 (60,77; 160,99)	64,95 (8,73; 101,88)	$p_{1-2}=0,037$ $p_{1-3}=0,87$ $p_{2-3}=0,066$
6-COMT в ночной моче, нг/мл	53,47 (18,57; 79,02)	67,11 (30,20; 95,12)	71,36 (4,63; 115,01)	$p_{1-2}=0,69$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$
Индекс ночь/день, %	50,8±19,7	39,8±16,3	57,8±17,0	$p_{1-2}=0,21$ $p_{1-3}=0,96$ $p_{2-3}=0,0011$

($N=8,30$; $p=0,016$), а также индекса ночь/день ($N=6,15$; $p=0,046$). Результаты исследования уровня 6-COMT в исследуемых группах представлены в таблице 6.

Парные сравнения групп позволили установить статистически значимые различия уровня 6-COMT в суточной моче и в дневной ее порции между группами 1 и 2 ($p=0,031$ и $p=0,037$, соответственно). Не выявлено значимых различий уровня 6-COMT в группах 1 и 2 от такового в группе сравнения ($p>0,05$). Однако у пациентов группы 2 по отношению к пациентам группы сравнения отмечалось смещение пика синтеза МТ на дневные часы, что выражалось в статистически значимом снижении индекса ночь/день ($p=0,0011$).

Таким образом, пациенты с АГ, ассоциированной с СОАС, характеризуются значимо более высоким уровнем МТ в суточной моче и дневной ее порции в сравнении с пациентами с АГ без сопутствующего СОАС, с нарушением суточного паттерна его синтеза

в сравнении с практически здоровыми лицами.

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи слабой силы между ИАГ и степенью АГ ($r=-0,32$; $p=0,0026$). Связи между степенью АГ и суточным уровнем 6-COMT ($p=0,33$), а также его уровнем в дневной ($p=0,26$) и ночной ($p=0,69$) порциях мочи не установлено.

Последующий анализ установил наличие положительных корреляционных связей умеренной силы между ИАГ, характеризующим степень тяжести СОАС, и уровнем 6-COMT в суточной моче ($r=0,43$; $p=0,00065$) и в дневной ее порции ($r=0,40$; $p=0,00079$), а также отрицательной корреляционной связи между ИАГ и индексом ночь/день ($r=-0,36$; $p=0,00065$) (рис. 2).

Выводы

На фоне стандартной АГТ целевые значения АД были достигнуты лишь у 80% пациентов с АГ, ассоциированной с СОАС, что существенно ниже, чем у пациентов без СОАС, в группе которых целевые значения АД были достигнуты в 100% случаев. У большинства пациентов с АГ ассоциированной с СОАС, регистрировался нормальный двухфазный ритм суточного профиля АД со снижением САД и ДАД в пределах 10-20% от дневных значений, была характерна повышенная вариабельность АД на протяжении всех периодов суток: САД днем ($p=0,024$), ДАД

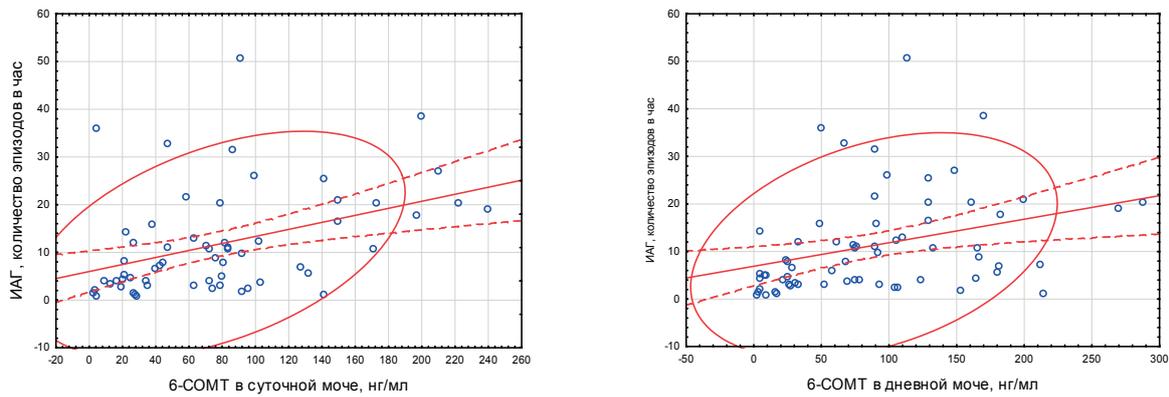


Рисунок 2. – Связь между тяжестью СОАС и уровнем 6-COMT в моче
Figure 2. – Relationship between the severity of OSAS and the level of 6-COMT in urine

днем ($p=0,00017$) и ДАД ночью ($p=0,025$). При этом показатель вариабельности ДАД коррелировал с тяжестью СОАС: в дневные часы ($r=0,57$; $p=0,00013$), в ночные часы ($r=0,37$; $p=0,028$).

На основании полученных данных установлено, что значение вариабельности ДАД днем ≥ 12 мм рт. ст. обладает высокой чувствительностью (74,1%) и специфичностью (91,7%) для прогнозирования СОАС у пациентов с АГ, находящихся на стандартной АГТ, что позволяет рекомендовать проведение СМАД в качестве скринингового исследования перед выполнением сомнографических исследований.

При изучении особенностей суточной продукции МТ установлено, что при АГ, ассоциированной с СОАС, отмечается повышение уровня

6-COMT в суточной моче ($p=0,031$) и дневной ее порции ($p=0,037$), коррелирующее со степенью тяжести СОАС ($r=0,43$; $p=0,00065$ и $r=0,40$; $p=0,00079$, соответственно) и не зависящее от степени АГ ($p>0,05$). Кроме того, при данной сочетанной патологии отмечено нарушение циркадной ритмики синтеза МТ со смещением пика его синтеза на дневные часы, что выражается в значимом уменьшении индекса ночь/день в сравнении с практически здоровыми лицами ($p=0,0011$). Однако выявленные изменения суточного ритма синтеза МТ слабо коррелируют с тяжестью СОАС ($r=-0,36$; $p=0,00065$) и степенью АГ ($r=-0,32$; $p=0,0026$), что требует дальнейшего изучения роли данного гормона в патогенезе изученных заболеваний.

Литература

1. National Household Health Survey in Turkey: Prevalence of Noncommunicable Disease Risk Factors, 2017 [Electronic resource] / ed. S. Üner, M. Balçılar, T. Ergüder. – Ankara, 2018. – 162 p. – Mode of access: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Ingilizce_Yayinlar/ingilizce_steps.pdf. – Date of access: 03.06.24.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams [et al.] // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953-2041. – doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / Y. Yeghiazarians [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144, № 3. – P. e56-e67. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
4. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации) / А. Г. Малявин [и др.] // Терапия. – 2018. – № 1(19). – С. 4-42. – edn: УРОВИС.
5. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis / H. Hou [et al.] // J Glob Health. – 2018. – Vol. 8, № 1. – Art. 010405. – doi: 10.7189/jogh.08.010405.
6. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review / C. V. Senaratna [et al.] // Sleep Med Rev. – 2017. – Vol. 34. – P. 70-81. – doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
7. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis / A. V. Benjafield [et al.] // Lancet Respir Med. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 687-698. – doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
8. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea / E. Thunström [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 310-20. – doi: 10.1164/rccm.201505-0998OC.
9. Rosenthal, L. D. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea / L. D. Rosenthal, D. C. Dolan // J Nerv Ment Dis. – 2008. – Vol. 196, № 5. – P. 429-31. – doi: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf.
10. Is Epworth sleepiness score reliable as a screening tool for OSA? / I. Aiyer [et al.] // Sleep Medicine. – 2019. – Vol. 64, suppl. 1. – P. S6. – doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.018.
11. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem [et al.] // Ann Intern Med. – 2013. – Vol. 159, № 7. – P. 471-83. – doi: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704.
12. Bogdan, A. R. Sleep Duration in Relation to Attention Deficit Hyperactivity Disorder in American Adults / A. R.

- Bogdan, K. W. Reeves // *Behav Sleep Med.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 235-243. – doi: 10.1080/15402002.2016.1188391.
13. Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Screening of Obstructive Sleep Apnea / G. Torres [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 802-809. – doi: 10.1111/jch.12619.
 14. Котолупова, О. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль / О. В. Котолупова, О. Н. Крючкова // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 45-57. – doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57. – edn: CTANLV.
 15. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 7. – P. 1359-1366. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
 16. Лышова, О. В. Предикторы синдрома обструктивного апноэ сна по данным клинического исследования и результатам суточного мониторирования артериального давления / О. В. Лышова, И. И. Костенко // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 9. – С. 12-20. – doi: 10.18087/cardio.2018.9.10169. – edn: XZUFUT.
 17. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
 18. Ковальзон, В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон» / В. М. Ковальзон. – 3-е изд. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2014. – 239 с.
 19. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications [Electronic resource] / C. Iber [et al.]. – Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007. – 32 p. – Mode of access: <https://www.sleep.pitt.edu/wp-content/uploads/2020/03/The-AASM-Manual-for-Scoring-of-Sleep-and-Associated-Events-2007-.pdf>. – Date of access: 03.06.24.
 20. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020 / T. Akashiba [et al.] // *Respir Investig.* – 2022. – Vol. 60, № 1. – P. 3-32. – doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.
- References**
1. Üner S, Balcılar M, Ergüder T, editors. National Household Health Survey in Turkey: Prevalence of Noncommunicable Disease Risk Factors (STEPS) 2017 [Internet]. Ankara; 2018. 162 p. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Ingilizce_Yayinlar/ingilizce_steps.pdf
 2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 3. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56-e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
 4. Malyavin AG, Babak SL, Adasheva TV, Gorbunova MV, Martynov AI. Diagnostics and monitoring of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnoea (Clinical recommendations). *Therapy.* 2018;1(19):4-42. edn: YPOBIC. (Russian).
 5. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405. doi: 10.7189/jogh.08.010405.
 6. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
 7. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
 8. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):310-20. doi: 10.1164/rccm.201505-0998OC.
 9. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(5):429-31. doi: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf.
 10. Aiyer I, Hesselbacher S, Surani Z, Surani S. Is epworth sleepiness score reliable as a screening tool for OSA? *Sleep Medicine.* 2019;64(Suppl 1):S6. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.018.
 11. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159(7):471-83. doi: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704.
 12. Bogdan AR, Reeves KW. Sleep Duration in Relation to Attention Deficit Hyperactivity Disorder in American Adults. *Behav Sleep Med.* 2018;16(3):235-243. doi: 10.1080/15402002.2016.1188391.
 13. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Gómez S, Sacristán O, Cabau J, Barbé F. Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Screening of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(10):802-9. doi: 10.1111/jch.12619.
 14. Kotolupova OV, Kryuchkova ON. Specifics of daily blood pressure monitoring in patients with systemic hypertension and obstructive sleep apnoea: A case-control study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2022;29(2):45-57. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57. (Russian).
 15. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
 16. Lyshova OV, Kostenko II. Predictors of obstructive sleep apnea syndrome according to results of clinical examination and ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiologiya.*

- 2018;58(9):12-20. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10169. edn: XZUFUT. (Russian).
17. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
 18. Kovalzon VM. Osnovy somnologii: fiziologija i nejrohimi- ja cikla „bodrstvovaniye-son”. 3rd ed. Moskva: Binom. Laboratorija znaniy; 2014. 239 p. (Russian).
 19. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications [Internet]. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007. 32 p. Available from: <https://www.sleep.pitt.edu/wp-content/uploads/2020/03/The-AASM-Manual-for-Scoring-of-Sleep-and-Associated-Events-2007-.pdf>
 20. Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, Ohi M, Kasai T, Kawana F, Sakurai S, Takegami M, Tachikawa R, Tanigawa T, Chiba S, Chin K, Tsuiki S, Tonogi M, Nakamura H, Nakayama T, Narui K, Yagi T, Yamauchi M, Yamashiro Y, Yoshida M, Oga T, Tomita Y, Hamada S, Murase K, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Investig.* 2022;60(1):3-32. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING AND CIRCADIAN SYNTHESIS OF MELATONIN IN PREDICTING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH GRADE 1-2 ARTERIAL HYPERTENSION

V. I. Shyshko¹, I. A. Zubel¹, G. V. Malevich², V. V. Klysheiko¹, A. A. Targonskaya¹

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Sanatorium «Ozerny», Ozery, Belarus

Objective. To study the role of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and circadian melatonin (MT) synthesis in predicting obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in patients with grade 1-2 arterial hypertension (AH) and to reveal the relationship between the study findings.

Material and methods. 67 patients aged 50.0 (41.0; 56.0) having grade 1-2 AH were examined and divided into 2 groups in regard to the complex of clinical and instrumental research methods: Group 1 – 25 patients having AH and Group – 45 patients having AH associated with OSAS. 24-hour ABPM, anthropometric measurements, and respiratory monitoring were performed. MT levels were evaluated by the content of its metabolite 6-sulfatoxymelatonin (6-COMT) in the urine.

Results It has been found that according to ABPM diastolic blood pressure variability during the day was ≥ 12 mm Hg and had high sensitivity (74.1%) and specificity (91.7%) for predicting the OSAS in patients with hypertension receiving standard antihypertensive therapy. The characteristic feature of the daily MT production in patients with AH in combination with OSAS is an increase in the level of 6-SOMT in daily urine ($p=0.031$) and its daily portion ($p=0.037$), correlating with the severity of OSAS ($r=0.43$; $p=0.00065$ and $r=0.40$; $p=0.00079$, respectively) and independent of the grade of AH ($p>0.05$).

Conclusion. The obtained results allow us to recommend the use of ABPM as a screening, low-cost study to predict OSAS in patients with grade 1-2 AH. The identified changes in the daily rhythm of MT synthesis weakly correlate with the severity of OSAS and the degree of hypertension.

Keywords: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, ambulatory blood pressure monitoring, 6-sulfatoxymelatonin.

For citation: Shyshko VI, Zubel IA, Malevich GV, Klysheiko VV, Targonskaya AA. Clinical significance of ambulatory blood pressure monitoring and circadian synthesis of melatonin in predicting obstructive sleep apnea syndrome in patients with arterial hypertension I-II degree. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2024;22(3):250-257. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-3-250-257>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Шышко Виталий Иосифович / Shyshko Vitali, e-mail: vshyshko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8244-2747

Зубель Ирина Андреевна / Zubel Irina

Малевиц Галина Валентовна / Malevich Halina, ORCID: 0009-0009-5834-5216

Клышейко Вероника Валентиновна / Klysheyko Veronika

Таргонская Алеся Александровна / Targonskaya Alesya

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 03.04.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2024