

Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь

А.Ю.Литвин[✉], О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, Т.Д.Бугаев, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Артериальная гипертензия (АГ) – модифицируемый широко распространенный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований с большим количеством наблюдений предполагается, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – независимый фактор риска АГ. В этой статье обсуждаются патогенетические механизмы СОАС, рассматриваются модель двунаправленной взаимосвязи между СОАС и АГ, а также влияние СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) на артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью. В настоящее время существует много открытых вопросов, касающихся патогенеза СОАС, его влияния на сердечно-сосудистую систему и прогноз. Несмотря на то, что снижение артериального давления при СИПАП-терапии у пациентов с СОАС обычно невелико, снижение всего лишь на несколько мм рт. ст. может значительно снизить сердечно-сосудистый риск, а комбинация медикаментозной терапии с СИПАП-терапией может приводить к более существенному снижению артериального давления, особенно у лиц с трудно контролируемой АГ. Пациенты, направленные в клинику, специализирующуюся на диагностике и лечении гипертензии, должны быть обследованы на предмет наличия или отсутствия СОАС как возможного модифицируемого фактора риска.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, клиника, диагностика, патогенез, лечение, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 34–39.

Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship

A.Yu.Litvin[✉], O.O.Mikhailova, E.M.Elifimova, T.D.Bugaev, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Arterial hypertension (AH) is a modifiable wide-spread risk factor for common cardiovascular diseases. The large number of observations during several studies showed that obstructive sleep apnea syndrome (OSA) was an independent risk factor for AH.

This article deals with OSA pathogenetic mechanisms, considering the model of bidirectional relationship between OSA and AH, as well as the effect of CPAP-therapy (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) on blood pressure in hypertensive patients. There are many open questions concerning the pathogenesis of OSA, its effect on the cardiovascular system and prognosis, nowadays. Despite the fact that the decrease in blood pressure during CPAP-therapy in patients with OSA is usually small, a small drop in blood pressure, even a few mm Hg can significantly reduce the cardiovascular risk, but the combination of drug therapy and CPAP-therapy can result in significant decrease in blood pressure, especially in people with poorly controlled AH. Patients who have been attended clinics, specializing in the diagnosis and treatment of hypertension should be examined for the presence or absence of OSA as a possible modifiable risk factor.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, arterial hypertension, clinical findings, diagnosis, pathogenesis, treatment, CPAP-therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elifimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 34–39.

Введение

Апноэ сна встречается у 5–10% людей в общей популяции независимо от расы и этнической принадлежности. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% от всего населения старше 30 лет [1–3]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) распространенность апноэ в зависимости от специфических патологий может варьировать от 47 до 83%. Данные показатели превышают распространенность бронхиальной астмы [4].

Ряд крупных хорошо спланированных объединенных исследований изучили взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), ССЗ и смертностью [5–8]. Однако объективность полученных данных оказалась ограниченной из-за небольшого числа пациентов с тяжелой степенью СОАС. В настоящее время существует много открытых вопросов, касающихся патогенеза СОАС, его влияния на сердечно-сосудистую систему и прогноз. В настоящей статье отражены данные недавних эпидемиологических и наблюдательных исследований, а также рассматривается модель двунаправленной взаимосвязи нарушений дыхания во время сна и артериальной гипертензии (АГ).

Нормальный сон

У здоровых людей во время фазы медленного сна (которая составляет 85% от общего времени сна) эфферентная симпатическая нервная импульсация снижается и нарастает тонус блуждающего нерва, в результате чего снижается скорость метаболизма, падают артериальное давление

(АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) [9, 10]. Таким образом, хотя сон – это, в общем, стабильное состояние сердечно-сосудистого покоя, его равновесие может быть нарушено как нормальными физиологическими процессами (прерывистые скачки тонуса симпатической нервной системы – СНС, АД и ЧСС во время фазы быстрого сна, которая составляет только 15% от общей продолжительности сна), так и патологическими: прерывистый сон, небольшое общее время сна (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью – ХСН или рефрактерной гипертензией [11, 12]), а также сопутствующее апноэ сна – обструктивное (СОАС) или центральное.

Патофизиология обструктивного апноэ сна

Ширина просвета верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна отличается от таковой при бодрствовании, поскольку в первом случае имеет место более высокая активность парасимпатической нервной системы, ведущая к снижению тонуса мышц глотки во время сна. Таким образом, хотя сужение просвета ВДП во время сна носит физиологический характер, это состояние может усугубляться наличием следующих патологических состояний:

- Дистрофические нервно-мышечные процессы (например, при старении), прием препаратов с миорелаксирующим действием (снотворные, транквилизаторы) или алкоголя. Как в общей популяции, так и у пациентов с ССЗ СОАС встречается в 2–3 раза чаще у мужчин, нежели у женщин, и чаще у пожилых, нежели у молодых.

- Анатомические особенности челюстных костей (например, ретрогнатия).
- Увеличение массы мягкой ткани глотки (гипертрофия миндалин, макроглоссия, избыточное отложение жировой клетчатки у тучных людей, накопление перифарингеальной жидкости), ведущее к увеличению давления со стороны окологлоточной ткани [13, 14]. Хотя ожирение взаимосвязано с СОАС [15, 16], взаимосвязь между индексом массы тела и тяжестью СОАС невелика или даже отсутствует [11, 17].
- Заложенность носа также может увеличивать риск развития СОАС, возможно, из-за увеличения способности ВДП к коллапсу вследствие повышения резистентности дыхательных путей на вдохе, расположенных выше места спадения [18].
- Наследственные факторы и нестабильность системы респираторного контроля могут также вносить свой вклад в патогенез СОАС, но важность этих факторов остается спорной [18].

Спадение ВДП во время сна может быть причиной частичного или полного прекращения дыхательного потока (гиппноэ или апноэ, соответственно). И, поскольку «стимулирование» дыхания сохраняется, дыхательные усилия, приложенные против закрытых дыхательных путей, создают отрицательное внутригрудное давление, способствуя появлению «внефазных» торакоабдоминальных движений, искривлению грудной клетки и уменьшению воздушного потока.

Роль задержки жидкости в патогенезе апноэ сна

Задержка жидкости и ее перераспределение ночью (во время длительного нахождения тела в горизонтальном положении) тесно взаимосвязаны с патогенезом СОАС. Это подтверждается широкой распространенностью СОАС среди пациентов, не страдающих ожирением, но имеющих ХСН, рефрактерную гипертонию и почечную недостаточность [11, 19, 20]. Увеличение объема циркулирующей крови может приводить к развитию отека мягких тканей окологлоточного пространства и увеличивать давление со стороны мягких тканей, которые окружают ВДП, что предрасполагает к их обструкции.

В свою очередь, характер диеты [21], особенности нервной регуляции (например, повышенное симпатическое влияние на почки, ведущее к высвобождению ренина и задержке натрия [22]) или специфика гуморальной регуляции [23] могут играть ключевую роль в задержке жидкости при таких состояниях, как ожирение, гипертония и ХСН.

В некоторых работах [13, 14, 24] у здоровых пациентов нижнюю часть тела подвергали 5-минутному воздействию положительного давления, после которого увеличивалась окружность шеи, уменьшалось поперечное сечение глотки, возрастали сопротивление и склонность к спадению ВДП – одновременно с сокращением объема жидкости в ногах. Изменение объема жидкости в тканях окологлоточной области могут обуславливать столь быстрые изменения окружности шеи и свойств ВДП. В подтверждение данному предположению была выявлена прямая взаимосвязь (у 23 здоровых мужчин, не страдающих ожирением) между перераспределением жидкости в течение ночи, увеличением окружности шеи и тяжестью СОАС [25]. Подобные результаты были воспроизведены также и у пациентов с ХСН [26], почечной недостаточностью [27], гипертонией [28]. Интересно, что объем жидкости оказался прямо пропорционален времени, проведенному в положении сидя в течение дня, и степени отека ног, а также обратно пропорционален физической активности [25, 26].

Таким образом, в механизме развития СОАС или усугубления его тяжести определенную роль играют задержка жидкости и ее перераспределение в ростральную часть тела в течение ночи вследствие ее накопления в области шеи

и сужения глотки, ведущего к увеличению склонности к коллапсу окологлоточных мягких тканей [13, 14, 24]. В качестве аргумента против значимости перераспределения жидкости в работе V.Jafari и др. [29] был продемонстрирован факт отсутствия изменений степени тяжести СОАС при сравнении 1-й половины ночи со 2-й. Тем не менее нельзя делать каких-либо заключений относительно роли перераспределения жидкости при СОАС исходя из данного исследования, поскольку здесь не был оценен объем жидкости в ногах в течение ночи.

В других исследованиях [30, 31] использование компрессионного трикотажа у мужчин без ожирения с СОАС и у пациентов с хронической венозной недостаточностью приводило к снижению индекса апноэ/гиппноэ (ИАГ) на 35% вследствие снижения день-зависимого накопления жидкости и объема ее рострального движения ночью.

Дальнейшие доказательства в пользу данной концепции получены из нескольких следующих наблюдений. В исследовании T.Kasai и др. [21] было выявлено, что тяжесть СОАС у пациентов с ХСН прямо пропорциональна количеству потребляемой соли. В другой работе [23] назначение спиронолактона, ведущее к уменьшению задержки жидкости, приводило к снижению ИАГ. A.Witkowski и др. [22] выявили снижение ИАГ вследствие уменьшения задержки жидкости и натрия почками после радиочастотной денервации почечных артерий. В исследованиях S.Tang и соавт. [32, 33] продемонстрировано, что удаление жидкости ночью посредством циклического перитонеального диализа у пациентов с почечной недостаточностью снижает тяжесть СОАС и увеличивает диаметр просвета глотки по сравнению с удалением такого же количества жидкости за 24 ч. Аналогичные наблюдения сделали P.Hanly и A.Pieratos [34], когда пациенты с почечной недостаточностью перешли от дневного к ночному гемодиализу. Наконец, назначение диуретической терапии оказалось взаимосвязано с увеличением диаметра просвета глотки в сочетании со снижением ИАГ у пациентов с декомпенсацией диастолической сердечной недостаточности [35].

Основываясь на этих данных, логично предположить, что распространенность СОАС более высока у пациентов с ССЗ в сравнении с общей популяцией, поскольку физиология первых более склонна к задержке натрия. С другой точки зрения, может ли СОАС с течением времени предрасполагать пациентов группы риска к развитию гипертонии, ишемической болезни сердца, ХСН или инсульта?

Отрицательное внутригрудное давление

СОАС приводит к увеличению как преднагрузки, так и постнагрузки на левый желудочек, что в дальнейшем усугубляется скачками АД (подробно изложено ниже). Безуспешные инспираторные усилия в момент обструкции ВДП приводят к нарастанию отрицательного внутригрудного давления. Последнее, в свою очередь, ведет к увеличению трансмурального давления левого желудочка (постнагрузка) и увеличению венозного возврата (преднагрузка). Преднагрузка объемом правого желудочка становится причиной внутрижелудочкового смещения межжелудочковой перегородки влево, препятствующего заполнению левого желудочка, что в дальнейшем усугубляется снижением его расслабления. Кроме того, постнагрузка возрастает и вследствие СОАС-индуцированной гипоксической легочной вазоконстрикции. Эти механизмы снижают ударный объем и сердечный выброс.

Дисбаланс автономной нервной системы

Во время обструктивных апноэ происходят следующие изменения в работе автономной нервной системы. Во-первых, вследствие того, что падает ударный объем, снижается и импульсация с барорецепторов каротидных синусов, что становится причиной снижения симпатоингибиторной ак-

тивности со стороны сосудистого центра и парасимпатической нервной системы. Во-вторых, апноэ-индуцированная гипоксия и задержка CO_2 стимулируют центральные и периферические хеморецепторы, что сопровождается сужением периферических сосудов и замедлением ЧСС. В-третьих, уменьшается ингибирование центральной симпатической активности вследствие прекращения растяжения легочных рецепторов на вдохе. И наконец, когда апноэ прерывается пробуждениями ото сна, последнее сразу же увеличивает симпатическую нервную импульсацию и снижает активность блуждающего нерва. Как результат перечисленных процессов, мы наблюдаем скачок АД и ЧСС.

Такая гиперактивация СНС сохраняется и в дневные часы, что подтверждается уровнем норадреналина в плазме и моче, а также мышечной симпатической активностью [36–41]. В исследовании D. Brooks у собак с искусственно моделированным хроническим СОАС подъема АД сохранялись и во время бодрствования [42]. В работе J. Spaak и соавт. у пациентов с СОАС и ХСН также наблюдали повышенную активность СНС и сниженный тонус парасимпатической нервной системы во время бодрствования [43].

Таким образом, пациенты с СОАС демонстрируют более высокую ЧСС, сглаженную вариабельность сердечного ритма, и большую изменчивость АД, нежели у контрольной группы [44, 45]. Дисбаланс автономной нервной системы является мощным фактором риска для развития сердечно-сосудистых событий [46, 47].

Лечение СОАС посредством СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) – режима искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением – снижает активность СНС и повышает парасимпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему – как во время сна, так и во время бодрствования [48, 49]. Механизмы сохранения влияния ночного апноэ в дневное время остаются неясными, но могут быть связаны с адаптацией хеморецепторных рефлексов или с центральным процессом, регулирующим ответ автономной нервной системы.

Кроме того, снижение тонуса парасимпатической нервной системы и симпатическая гиперактивация приводят к повышению ЧСС, снижению высокочастотной вариабельности сердечного ритма, что является показателем неблагоприятных исходов, включая злокачественные аритмии. Симпатическая гиперактивация также способствует повреждению и некрозу кардиомиоцитов, периферической вазоконстрикции и задержке натрия почками – как непосредственно, так и через стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция

Во время эпизода апноэ сатурация кислорода крови падает, развивается апноэ-обусловленная гипоксия. При возобновлении дыхания постапноэтическая реоксигенация может запустить механизм развития оксидативного стресса [50–52]. Некоторые исследования сообщают о повышенных концентрациях реактивного вещества тиобарбитуровой кислоты, изопростанов и окисленных липопротеидов низкой плотности у пациентов с СОАС [53].

Гипоксемия наряду с депривацией сна [54, 55], по всей видимости, играет важную роль в запуске системного воспаления. Повторяющиеся эпизоды гипоксемии в сочетании с депривацией сна у пациентов с СОАС оказались взаимосвязаны с повышенными уровнями цитокинов плазмы, молекул адгезии [56, 57], сывороточного амилоида А [58] и С-реактивного белка [57, 59–61]. Наряду с этим существуют данные об изменении активности лейкоцитов при СОАС [62, 63]. Моноциты у пациентов с СОАС более активно взаимодействовали с эндотелием, нежели у пациентов контрольной группы, и эта активность ослаблялась при применении СИПАП-терапии [62]. Интер-

митирующая гипоксия может также активировать ядерные транскрипционные факторы, включая ядерный фактор κB , который стимулирует продукцию воспалительных медиаторов и некоторых внутриклеточных и сосудистых молекул адгезии [64]. Образование активных форм кислорода и активация воспалительных медиаторов могут приводить к ухудшению функции сосудистого эндотелия и способствовать развитию атеросклероза [65]. Кроме того, возросший апоптоз эндотелиальных клеток и недостаточная циркуляция эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СОАС могут способствовать эндотелиальной дисфункции [66].

В рандомизированных исследованиях лечение СОАС посредством СИПАП-терапии улучшало как эндотелийзависимую, так и независимую вазодилатацию без уменьшения в плазме маркеров воспаления [65]. M. Butt и соавт. сообщают [67], что у здоровых пациентов с СОАС сниженная перфузия миокарда улучшалась при использовании СИПАП-терапии.

По сравнению с группой контроля, у пациентов с СОАС раньше выявляются признаки начального атеросклероза, включая увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий и повышенную артериальную жесткость [64]. В рандомизированном исследовании, включившем таких пациентов, СИПАП-терапия приводила к уменьшению как толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, так и артериальной жесткости, что подтверждает причинную связь между СОАС и атеросклерозом [68].

Активация тромбоцитов и повышенная свертываемость крови

СОАС тесно взаимосвязан с увеличением активации тромбоцитов, повышением уровня фибриногена и другими потенциальными маркерами тромботического риска. В исследовании A. Barcelo [69] у пациентов с СОАС было отмечено увеличение концентрации маркеров тромботического риска во время сна. Утренние концентрации фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа также были повышены у пациентов с СОАС [70, 71]. R. Mehra и соавт. [72] в эпидемиологическом исследовании показали, что и фибриноген, и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа имеют прямую зависимость со степенью тяжести СОАС, что свидетельствует в пользу состояния гиперкоагуляции. Существуют данные об обратимости указанных изменений после СИПАП-терапии [70, 71]. Таким образом, данные исследований предполагают, что тенденция к гиперкоагуляции при СОАС может играть роль в развитии предрасположенности к тромбоемболическим феноменам, таким как инсульт [73].

Диагностика обструктивного апноэ сна

Ввиду указанных отрицательных воздействий СОАС во избежание провоцирования развития сердечно-сосудистых событий, а также возможной внезапной сердечной смерти важно своевременно проводить диагностику и лечение СОАС.

Полисомнографическое исследование – это «золотой стандарт» в диагностике нарушений дыхания во время сна. При полисомнографии регистрируются следующие параметры: электроэнцефалограмма, электроокулограмма, электромиограмма подбородочных мышц, движения нижних конечностей, электрокардиограмма, храп, носоротовой поток воздуха, экскурсия грудной клетки и брюшной стенки, положение тела, сатурация кислорода крови. Таким образом, данный метод является наиболее информативным, что позволяет поставить точный диагноз СОАС, в полной мере оценить сердечно-сосудистые и неврологические риски, а также определить оптимальную тактику лечения. Тем не менее ограничение повсеместного обследования посредством полисомнографии – это его трудоемкость и высокая цена.

Кардиореспираторное мониторирование по информативности уступает полисомнографическому исследованию из-за отсутствия регистрации электроэнцефалограммы, электроокулограммы и электромиограммы. Данные параметры позволяют оценивать стадию сна, однако для выявления собственно нарушений дыхания во сне не обязательно иметь указанную информацию. При кардиореспираторном мониторировании регистрируются: носоротовой поток воздуха, сатурация кислорода, экскурсия грудной клетки и брюшной стенки, электрокардиограмма, положение тела, храп, движения нижних конечностей. При умеренной и тяжелой степени СОАС чувствительность и специфичность кардиореспираторного мониторинга достаточно высока, что позволяет использовать его как самостоятельный метод диагностики нарушений дыхания во сне.

Бифункциональное мониторирование регистрирует ЧСС, сатурацию кислорода крови, дыхательный поток, что позволяет качественно оценить степень нарушения дыхания во время сна благодаря наличию объективных данных о частоте и продолжительности апноэ. Чувствительность данного анализа составляет 96,2%, а специфичность – 91,7%.

Пульсоксиметрическое скрининговое обследование – наиболее простой метод диагностики нарушений дыхания во время сна, назначаемый в первую очередь при наличии симптомов СОАС. При помощи пульсоксиметрии определяются ЧСС, сатурация кислорода крови за весь период сна и оценивается частота десатураций в час. Полученные данные позволяют косвенно судить о частоте эпизодов апноэ/гипопноэ в час.

Предположить наличие СОАС врач может на основании характерных жалоб, а также при проведении специализированного анкетирования (по опроснику Страдлинга, шкале сонливости Эпфорта и по Стенфордскому опроснику сонливости). Помимо этого возможно выявление симптомов нарушений дыхания во время сна при проведении рутинных методов обследования, таких как суточное мониторирование АД (отсутствие снижения АД в ночной период или преобладание гипертонии в ночные и утренние часы) и холтеровское мониторирование электрокардиограммы (выраженная синусовая аритмия и/или паузы в ночное время, преобладание нарушений ритма и проводимости в ночной период). При наличии симптомов СОАС больному в первую очередь показано проведение пульсоксиметрии, или бифункционального мониторирования, при необходимости – в дальнейшем проводится кардиореспираторное мониторирование или полисомнографическое исследование.

Взаимосвязь апноэ сна и ССЗ

Из-за обструкции ВДП, приводящей к эпизодам апноэ/гипопноэ со значительным изменением отрицательного внутригрудного давления и ухудшению газового состава крови, возникает ряд неблагоприятных последствий. Давно известно, что СОАС является причиной фрагментации сна и чрезмерной дневной сонливости. Более того, исследования последних лет показали негативное влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему, такое как легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, инсульт, брадиаритмии, фибрилляция предсердий и диастолическая дисфункция левого желудочка [74–78].

Таким образом, хотя в настоящее время и можно говорить о том, что СОАС способен усугубить некоторые ССЗ, имеются ли доказательства того, что СОАС может инициировать какие-либо из этих состояний?

Гипертоническая болезнь

Как гипертоническая болезнь, так и СОАС в настоящее время встречаются довольно часто. Около 50% пациентов

с СОАС страдают гипертонией [79], и примерно у 30% больных с гипертонической болезнью есть СОАС, который зачастую не диагностируют [80–84].

В работе A.Logan и соавт. [19] было выявлено наличие СОАС (ИАГ>10) у 83% пациентов с рефрактерной гипертонией (АД>140/90 мм рт. ст. при приеме 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах). В исследовании M.Pratt-Ubunama и соавт. было показано наличие СОАС у 85% пациентов с лекарственно устойчивой АГ [85]. В другом исследовании [86] СОАС оказался независимым предиктором неконтролируемой гипертонии у пациентов 50 лет.

Опосредованная взаимосвязь АГ и СОАС хорошо прослеживается в исследованиях, фокусирующих внимание на уровне альдостерона плазмы. Предполагается, что увеличение продукции альдостерона вносит определенный вклад в развитие рефрактерной АГ и СОАС [85, 87, 88]. В исследовании D.Calhoun и соавт. [87] у пациентов с высоким риском наличия СОАС вероятность гиперальдостеронизма была в 2 раза выше, чем у больных с низким риском наличия апноэ сна (36% против 19%, $p<0,05$). Тучные пациенты имеют более высокий уровень альдостерона по сравнению с нормостениками, в связи с чем предполагается, что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостеронобусловленной предрасположенности тучных людей к рефрактерной гипертонии [89]. Кроме того, повышение уровня альдостерона плазмы может способствовать увеличению степени тяжести СОАС [85]. В исследовании S.Gonzaga и др. [90] было показано, что распространенность СОАС значимо выше у пациентов с гиперальдостеронизмом – в сравнении с пациентами с гипертонией и нормальным уровнем альдостерона (84% против 77%).

Прямая причинно-следственная связь СОАС и АГ была получена из исследований на животных: на крысах и собаках. У 4 собак искусственно было воссоздано состояние ночного СОАС. Острый эффект – транзиторное повышение АД во время ночи. Важно отметить, что через 3 мес животные страдали от повышенного АД еще и днем [42, 91, 92].

В некоторых работах было предположено, что СОАС является независимым фактором риска развития эссенциальной гипертонии. В Wisconsin Sleep Cohort Study участники с ИАГ 15 имели в 2,89 раза большую вероятность развития гипертонии, чем те, у которых ИАГ был равен нулю – даже после поправки по полу, возрасту, индексу массы тела и антигипертензивным препаратам [93]. В исследовании Vitoria Sleep Cohort также выявили взаимосвязь между СОАС и возникновением гипертонии после регуляции по потенциальным искажающим переменным [94]. Факт того, что среди пациентов с рефрактерной гипертонией СОАС встречается в 65–80% [13, 95] и является самой часто определяемой вторичной причиной, а лечение СОАС может снизить АД у таких пациентов [96], позволяет предположить, что СОАС играет провоцирующую роль в развитии гипертонии.

В настоящее время считается, что ночное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) играют более значимую роль в определении долгосрочного сердечно-сосудистого риска, нежели дневное давление, суточный профиль АД или данные офисных измерений АД. Пациенты с АГ, у которых давление не снижается в полной мере ночью (т.е. нондипперы), имеют более высокий риск развития гипертрофии левого желудочка и ХСН – по сравнению с дипперами [97]. СОАС вследствие ночной активации СНС является значимой причиной недостаточного снижения ночного давления и поэтому может являться особенно мощным и еще модифицируемым фактором риска развития гипертрофии левого желудочка и ХСН. В одном недавнем исследовании снижение САД на 5 мм рт. ст. во время сна снизило частоту возникновения неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий на 17% у пациентов с АГ [98]; у мышей с гипертонией каптоприл предотвращал сердечно-сосудистое ремоделирование только тогда, когда его вводили перед сном [99].

Результаты других исследований указывают на возможные гендерные различия в восприимчивости к развитию АГ у пациентов с СОАС, так как взаимосвязь между СОАС и гипертонией не оказалась явной у женщин в постменопаузальном периоде [100]. В настоящее время взаимосвязь СОАС и АГ широко признана, что привело к рекомендациям в Joint National Committee of the NIH обследовать пациентов с АГ на предмет наличия СОАС [101].

Лечение СОАС и АГ

Было продемонстрировано, что эффективное лечение СОАС СИПАП-терапией приводит к снижению тонуса СНС и к снижению АД во время сна [15]. Однако краткосрочная СИПАП-терапия у пациентов с хорошо контролируемой гипертонией не приводит ни к какому улучшению [102]. Долгосрочное влияние СИПАП-терапии менее ясно из-за относительно недостаточного количества продольных контролируемых исследований.

В последнее время было опубликовано несколько мета-анализов, оценивших влияние СИПАП-терапии на уровень АД. В 2 метаанализах [103, 104] снижение АД было значимым, но небольшим (2 мм рт. ст.). В третьем [105], включившем рандомизированные контролируемые исследования, где имелись данные САД и ДАД до и после СИПАП/контроль, было выявлено небольшое (1,5 мм рт. ст.) снижение как САД, так и ДАД. В метаанализе I.Iftikhar и др. [106], включившем 6 рандомизированных контролируемых исследований с измерениями САД и ДАД до и после СИПАП-терапии, общие цифры средних изменений суточных САД и ДАД после СИПАП-терапии составили 7,21 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и 4,99 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно.

Тем не менее стоит отметить, что поскольку АД существенно колеблется в течение ночи во время циклов апноэ/гипопноэ, возникает трудность определения ночного АД непосредственно во время данных эпизодов путем традиционного измерения АД. Другими словами – истинное влияние СИПАП-терапии на ночное АД может быть измерено только посредством непрерывного мониторинга АД.

Принимая во внимание факт снижения АД при применении СИПАП-терапии, был поднят вопрос об эффективности лечения СИПАП-аппаратом – в сравнении с эффективностью антигипертензивной терапии. В исследовании J.Рерин и др. [107] было оценено влияние на уровень АД СИПАП-терапии и терапии валсартаном. По результатам работы оказалось, что СИПАП-терапия снижает среднесуточное АД на $-2,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а валсартан – на $-9,1 \pm 7,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), с разницей в -7 мм рт. ст. (95% доверительный интервал от $-10,9$ до $-3,1$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Таким образом, хотя АД значимо снижается при лечении СИПАП-аппаратом, валсартан снизил среднесуточное АД в 4 раза больше, чем СИПАП у нелеченых пациентов с АГ и СОАС.

Взятые вместе, эти исследования предполагают, что существует умеренное влияние СИПАП-терапии на уровень АД у пациентов с СОАС. Больные с тяжелой степенью СОАС, с трудно контролируемой АГ и с хорошей приверженностью к СИПАП-терапии могут иметь более существенное снижение АД при использовании СИПАП-аппарата. Последнее позволяет предположить необходимость назначения антигипертензивных препаратов в сочетании с СИПАП-терапией пациентам с АГ и СОАС.

Заключение

СОАС встречается у 2–4% взрослых и является общим модифицируемым фактором риска для АГ. Кроме того, СОАС может предрасполагать к развитию АГ посредством

гиперальдостеронизма, ожирения, гиперактивации СНС, эндотелинобульсионной вазоконстрикции и вазоконстрикции, обусловленной гипоксией.

Исследования показали, что лечение СОАС с помощью СИПАП-терапии может приводить к улучшению контроля АД у пациентов с рефрактерной гипертонией. Несмотря на то, что снижение АД обычно несущественно, уменьшение хотя бы на несколько мм рт. ст. может значительно снизить сердечно-сосудистый риск, а комбинация медикаментозной терапии с СИПАП-терапией может приводить к более существенному снижению АД, особенно у лиц с трудно контролируемой АГ. Пациенты, направленные в клинику, специализирующуюся на диагностике и лечении гипертонии, должны быть обследованы на предмет наличия или отсутствия СОАС – как возможного модифицируемого фактора риска.

Литература/References

- Lindberg E, Elmasyr A, Gislason T et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 6024–7.
- Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 381–6.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1,001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–8.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–60.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303–7.
- Trinder J, Kleiman J, Carrington M et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001; 10: 253–64.
- Arzt M, Young T, Finn L et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716–22.
- Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens* 2010; 23: 174–9.
- Chiu KL, Ryan CM, Shiota S et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378–83.
- Shiota S, Ryan CM, Chiu KL et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007; 62: 868–72.
- Yumino D, Wang H, Floras JS et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279–85.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–72.
- Arzt M, Young T, Peppard PE et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: e129–e134.
- Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440–50.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
- Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 986–94.
- Kasai T, Arcand J, Allard JP et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1970–4.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–65.
- Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–7.
- Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161: 306–12.
- Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 241–6.
- Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–605.
- Elias RM, Bradley TD, Kasai T et al. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1569–73.
- Friedman O, Bradley TD, Chan CT et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–82.
- Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest* 2011; 140: 991–7.
- Redolfi S, Arnulf I, Pottier M et al. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 175: 390–3.
- Redolfi S, Arnulf I, Pottier M et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 184: 1062–6.
- Tang SC, Lam B, Ku PP et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycloer-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2607–16.

33. Tang SC, Lam B, Lai AS et al. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 410–8.
34. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102–7.
35. Bucca CB, Brussino L, Battisti A et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440–6.
36. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177 (3): 385–90.
37. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96 (4): 1897–904.
38. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98 (8): 772–6.
39. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103 (6): 1763–8.
40. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 26 (1): 15–9.
41. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119 (2–3): 181–7.
42. Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106–9.
43. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46: 1327–32.
44. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98 (11): 1071–7.
45. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142 (3): 187–97.
46. Curtis BM, O'Keefe Jr JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (1): 45–54.
47. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13 (6 Part 2): 112S–22S.
48. Usui K, Bradley TD, Spaak J et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2008–11.
49. Gilman MP, Floras JS, Usui K et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 243–9.
50. Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859–60.
51. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–70.
52. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683–92.
53. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35–51.
54. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678–83.
55. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313–6.
56. Ohga E, Tomita T, Wada H et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94: 179–84.
57. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
58. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS et al. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451–4.
59. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–4.
60. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111: 1978–84.
61. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30: 29–34.
62. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934–9.
63. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 340–50.
64. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534–42.
65. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677–85.
66. Berger S, Lavie L. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia—potential implications to obstructive sleep apnea. *Transl Res* 2011; 158: 1–13.
67. Butt M, Khair OA, Dwivedi G et al. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 417–24.
68. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–12.
69. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M et al. Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 355–60.
70. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972–6.
71. Von Kanel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 10: 139–46.
72. Mehra R, Xu F, Babineau DC et al. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 826–33.
73. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
74. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112 (3): 375–83.
75. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (12): 1671–8.
76. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353 (19): 2034–41.
77. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110 (4): 364–7.
78. Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W. Pulmonary hypertension and sleep-related breathing disorders. *Pneumologie* 2005; 59 (4): 270–4.
79. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353–7.
80. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190–5.
81. Kales A, Bixler EO, Cadioux RJ et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005–8.
82. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–6.
83. Vardan S, Dunsky MH, Hill NE et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1030–4.
84. Williams AJ, Houston D, Finberg S et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019–22.
85. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131 (2): 453–9.
86. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679–85.
87. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–7.
88. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43: 518–24.
89. Rocchini AP, Katch VL, Grekin R. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 1986; 57 (8): 613–8.
90. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (4): 363–8.
91. Fletcher EC, Bao G. The rat as a model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep* 1996; 19(10 Suppl): S210–2.
92. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004; 34 (7): 420–6.
93. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
94. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 184: 1299–304.
95. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
96. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241–7.
97. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–36.
98. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1165–73.
99. Martino TA, Tata N, Simpson JA et al. The primary benefits of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac remodeling occur during sleep time in murine pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2020–8.
100. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27 (3): 564–70.
101. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–72.
102. Bloch MJ, Basile J. Short-term treatment of sleep apnea with nocturnal continuous positive airway pressure does not improve blood pressure in patients with well controlled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 673–5.
103. Haentjens P, van Meerhaeghe A, Moscarriello A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–64.
104. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of treatment with nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417–23.
105. Alajimi M, Mulgrew AT, Fox J et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185: 67–72.
106. Ifikharah IH, Valentineb CW, Bittencourt LRA et al. Magalangk Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertension* 2014; 32 (Issue 12): 2341–50.
107. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (7): 954–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Михайлова Оксана Олеговна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПК

Бугаев Тимофей Дмитриевич – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПК