

## Механизмы развития резистентности к антигипертензивной терапии при синдроме обструктивного апноэ во время сна

**Н.Э. Звартау, Ю.В. Свирияев, Л.С. Коростовцева, А.О. Конради**  
ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»  
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»); Свирияев Ю.В. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Коростовцева Л.С. — аспирант ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по научной работе.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702-68-10. Факс: 8 (812) 702-37-56. E-mail: nzvart@yahoo.com (Звартау Надежда Эдвиновна).

### Резюме

В обзоре обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и артериальной гипертензией (АГ). Приводятся данные о более выраженном поражении органов-мишеней, которое можно частично объяснить активацией воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункцией вследствие повторных эпизодов гипоксии, а также особенностями АГ у пациентов с СОАС. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением уровня альдостерона, помимо отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, усугубляет течение самого СОАС.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во время сна, резистентная артериальная гипертензия, ожирение, воспаление, поражение органов-мишеней, альдостерон.

## Possible mechanisms of drug-resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea

**N.E. Zvartau, Yu.V. Sviryaev, L.S. Korostovtseva, A.O. Konradi**  
Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702-68-10. Fax: 8 (812) 702-37-56. E-mail: nzvart@yahoo.com (Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Researcher at the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

### Abstract

The article reviews possible mechanisms responsible for drug resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. Data about more profound target organ damage, partly explained by activation of inflammation, endothelial dysfunction due to recurrent hypoxia episodes and by blood pressure pattern in apnea patients are presented. Stimulation of renin-angiotensin-aldosterone system has a negative impact on cardiovascular system and deteriorates sleep apnea severity.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, resistant hypertension, obesity, inflammation, target organ damage, aldosterone.

*Статья поступила в редакцию: 25.06.12. и принята к печати: 05.07.12.*

### Введение

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) приводит к увеличению частоты

развития артериальной гипертензии (АГ), усугубляет течение уже имеющейся АГ, а также способствует формированию резистентности к антигипертензивной терапии [1–4]. По данным

некоторых специализированных клиник, распространенность СОАС у больных резистентной АГ достигает даже 90 % [2]. Это еще раз указывает на необходимость исключать наличие нарушений дыхания во время сна у всех больных АГ, так как по данным исследований с применением СИПАП-терапии (от англ. continuous positive airway pressure, CPAP — лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях) адекватное лечение СОАС если и не приводит к полной нормализации уровня артериального давления (АД), то по меньшей мере помогает преодолеть резистентность к антигипертензивной терапии и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5, 6].

Известно, что, с одной стороны, СОАС тесно связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и прежде всего с ожирением [7–11]. С другой, повторные эпизоды апноэ, сопровождающиеся гипоксией и активацией симпатической нервной системы, способствуют повышению АД, в том числе через влияние на эндотелиальную функцию, процессы воспаления и оксидативного стресса, метаболические изменения (рис. 1). С учетом патофизиологических механизмов влияния синдрома апноэ и факторов, лежащих в основе резистентной АГ, можно предположить, что среди механизмов формирования резистентности при СОАС важное место занимают проблемы модификации образа жизни, связанные со снижением веса и повышением физической активности, высокая частота и выраженность поражения органов-мишеней и повышение уровня альдостерона.

### **Ожирение, поражение органов-мишеней и СОАС**

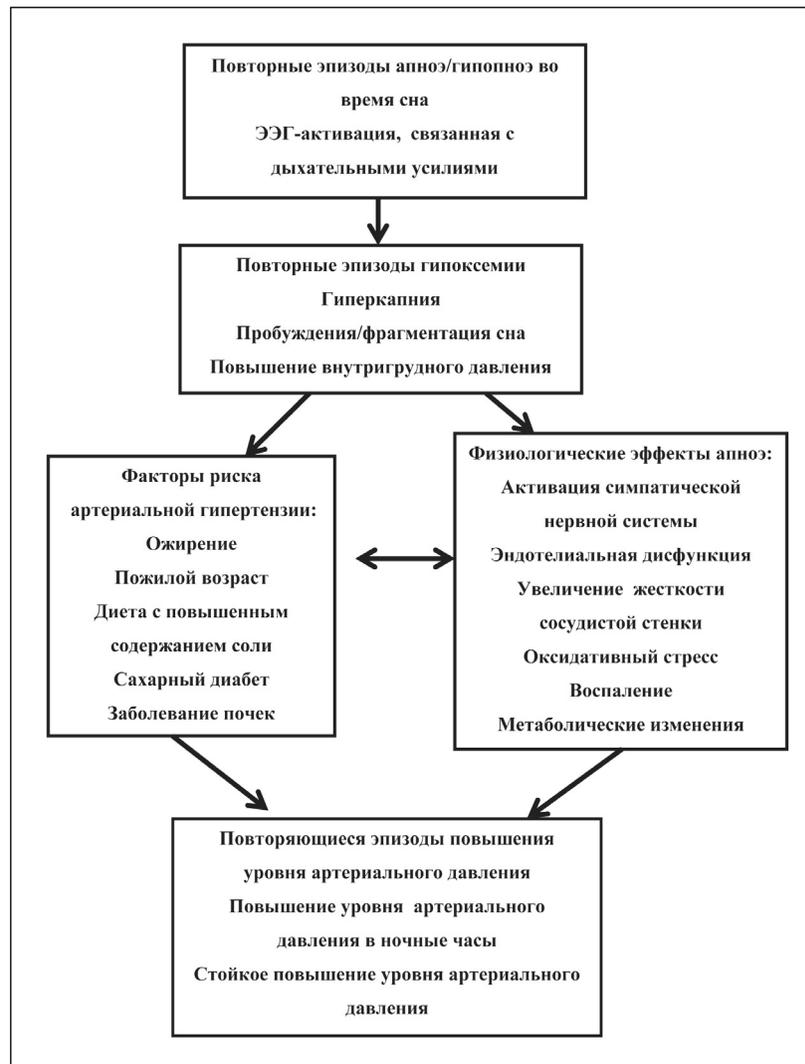
Взаимосвязь СОАС и ожирения не вызывает сомнения. Ожирение является одним из основных факторов риска развития нарушений дыхания во сне [9], а для пациентов с апноэ характерна дальнейшая прибавка веса, им требуется больше усилий для снижения массы тела [12], что полностью нивелируется адекватной СИПАП-терапией [13]. Это связано с характерными для больных апноэ повышенной дневной сонливостью и депрессией, препятствующими увеличению физической активности в течение дня, а также с более выраженным состоянием лептинорезистентности [13]. Известно, что ожирение рассматривается как один из основных факторов развития резистентности к антигипертензивной терапии, в том числе и в связи с влиянием на прогрессирование поражения органов-мишеней [14].

Однако, по данным недавно проводившихся исследований, наличие СОАС ассоциировано с большей частотой поражения органов-мишеней независимо от таких сопутствующих факторов, как ожирение и АГ [15, 16]. В то же время сочетание АГ и СОАС оказывает дополнительное влияние на возникновение сосудистого повреждения и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [16]. Хотя механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы при СОАС до конца не ясны, считается, что, в частности, это связано с повышением жесткости крупных артерий с увеличением постнагрузки левого желудочка [16]. Отрицательное внутригрудное давление во время эпизодов апноэ может также способствовать повышению трансмурального давления левого желудочка. Еще одним доказательством того, что СОАС вызывает ремоделирование сосудов с увеличением постнагрузки левого желудочка, являются данные об увеличении левого предсердия [17] и восходящего отдела аорты [18] у пациентов с синдромом апноэ во время сна.

Несомненно, что поражению органов-мишеней при апноэ способствуют повторные эпизоды гипоксии, которые, с одной стороны, напрямую ухудшают эндотелиальную функцию [19–21], а с другой, обладают проатерогенным действием через активацию воспалительных процессов в сосудистой стенке. У пациентов с апноэ во сне даже при отсутствии сердечно-сосудистой патологии при оценке эндотелий-зависимой вазодилатации выявлялась эндотелиальная дисфункция [22], а в различных исследованиях отмечалось повышение уровня эндотелина [23], при этом наблюдалась положительная корреляция между уровнем эндотелина и степенью тяжести синдрома апноэ [24], а уровень эндотелина быстро уменьшался на фоне СИПАП-терапии [25]. Также отмечалось уменьшение доступности оксида азота, активация апоптоза и уменьшение образования клеток-предшественниц эндотелиоцитов [20, 26].

Гипоксия приводит к активации воспалительных процессов. Нахождение в области с пониженным содержанием кислорода (то есть на разной высоте над уровнем моря) приводит к увеличению концентрации интерлейкина 6, С-реактивного белка и фибриногена [27]. У больных апноэ отмечалось повышение уровней перекисного окисления липидов плазмы, С-реактивного белка и сывороточного А-амилоида, а также снижение уровней плазменного оксида азота [28–31]. В гранулоцитах и моноцитах пациентов с апноэ во сне была обнаружена повышенная продукция свободнорадикального кислорода [32, 33], ассоциированная

**Рисунок 1. Связь между синдромом обструктивного апноэ во время сна и артериальной гипертензией (адаптировано из Sleep and Hypertension D.A. Calhoun, S.M. Harding // Chest. — 2010. — Vol. 138, № 2. — P. 434–443)**



с повышенной экспрессией молекул адгезии и цитокинов воспаления, что явилось следствием увеличения avidности моноцитов и лимфоцитов и увеличения цитотоксичности лимфоцитов против эндотелиальных клеток в культуре [33, 34]. Важно отметить, что в исследованиях *in vitro* гипоксия приводит к схожим изменениям культивируемых моноцитов здоровых лиц [33]. Эти наблюдения дополняют клинические данные об увеличении толщины стенки сонной артерии [35] с большим количеством кальцифицированных бляшек у больных апноэ [36].

Помимо гипоксии, само нарушение сна также приводит к активации воспалительного процесса [37]. У здоровых людей сокращение ночного отдыха до четырех часов в течение 10 дней приводит к повышению уровня С-реактивного белка [38]. Эпидемиологические исследования показали, что сокращение ночного отдыха до 6 часов и менее

ассоциируется с худшим прогнозом, включая развитие нарушения толерантности к глюкозе [39]. Повторные эпизоды гипоксии у пациентов с СОАС вызывают не только гипоксемию, но и фрагментацию сна и приводят к ухудшению его качества и повышенной дневной сонливости. Таким образом, как гипоксия, так и нарушения сна могут быть дополнительными факторами, способствующими активации воспалительного ответа. Заслуживает внимание и тот факт, что провоспалительные цитокины вовлечены в физиологическую регуляцию сна и их повышенная секреция или экзогенное введение ассоциируется с повышенной сонливостью и слабостью [40], что, возможно, указывает на наличие взаимного влияния этих процессов. Небольшие исследования с применением СИПАП-терапии продемонстрировали быстрое уменьшение маркеров окислительного стресса и воспаления на фоне лечения синдрома апноэ [41–45].

Поражению органов-мишеней при СОАС также способствует большая частота маскированной АГ. В одном из исследований было показано, что больные СОАС с маскированной АГ характеризуются большей сосудистой жесткостью по сравнению с пациентами только с СОАС и контрольной группой. Однако следует отметить, что жесткость сосудов у больных СОАС без маскированной АГ была выше по сравнению с контрольной группой. Поэтому можно предположить, что поражение сосудов при СОАС возникает не только за счет колебаний и стойкого подъема АД [46].

Следует отметить, что часто у пациентов с СОАС артериальная гипертензия начинается с повышения только диастолического АД [47, 48]. В одном из исследований отмечалась ассоциация между СОАС и возникновением комбинированной систолической и диастолической АГ только у больных младше 60 лет, в то время как ассоциации между изолированной систолической АГ и СОАС не отмечалось ни в одной возрастной группе [49]. Еще одной важной особенностью АГ при СОАС является нарушение циркадного ритма АД с отсутствием адекватного снижения (или даже с повышением) АД в ночные часы по данным суточного мониторирования АД. Именно отсутствие адекватного ночного снижения АД позволяет заподозрить наличие СОАС, хотя данный параметр и не является патогномичным для синдрома апноэ. При этом важно отметить, что нарушение циркадного ритма АД вследствие СОАС наблюдается даже у больных без АГ, что говорит о повышении риска ССЗ у больных синдромом апноэ даже при отсутствии других ассоциированных состояний [50]. Известно, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы является сильным, независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Уровень ночного АД, а также показатель нагрузки АД в ночные часы являются более определяющими в отношении гипертрофии левого желудочка, чем уровень АД в дневные часы [51]. Больные без адекватного снижения АД в ночные часы (non-dippers) характеризуются более высокими значениями массы миокарда [52, 53]. В одном из исследований было показано, что 5-й% дефицит снижения АД в ночные часы приводил к увеличению сердечно-сосудистой смертности примерно на 20 % [54], что было подтверждено и в других исследованиях [55–57].

#### Уровень альдостерона и СОАС

Еще одним характерным признаком для больных резистентной АГ является повышение уровня альдостерона. У больных СОАС отмечается активация

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом уровень ангиотензина II и альдостерона выше по сравнению с больными без апноэ с таким же индексом массы тела. Более того, уровень альдостерона увеличивается с повышением тяжести синдрома апноэ. При этом для пациентов с СОАС характерна низкая активность ренина в плазме, что может привести к постановке ошибочного диагноза первичного гиперальдостеронизма [58, 59]. Хотя в одном из исследований пациентов с резистентной АГ больные с высокой вероятностью СОАС (по данным Берлинского опросника) характеризовались значительно большими показателями 24-часовой экскреции альдостерона с мочой, и у них была в два раза выше вероятность выявления первичного альдостеронизма по сравнению с больными резистентной АГ без признаков синдрома апноэ [59]. Это связано с тем, что у пациентов с СОАС с повышенным уровнем альдостерона может наблюдаться задержка жидкости, которая способствует отеку парафарингеальных тканей, тем самым увеличивая количество эпизодов апноэ/гипопноэ. Доказательством служит повышение резистентности верхних дыхательных путей в связи с накоплением жидкости у здоровых добровольцев в ответ на острый эксперимент с созданием положительного давления на нижнюю часть тела [60]. Снижение резистентности дыхательных путей с последующим уменьшением тяжести СОАС наблюдалось у больных с дестабилизацией сердечной недостаточности после проведения форсированного диуреза [61]. Вероятно, что то же самое наблюдается у больных резистентной АГ и СОАС. Поэтому можно ожидать, что эффективная диуретическая терапия, особенно с использованием антагонистов альдостерона, приведет к уменьшению тяжести СОАС у больных резистентной АГ и позволит преодолеть резистентность к антигипертензивной терапии. Одним из подтверждений данной теории являются результаты исследования, в котором после 3 месяцев терапии спиронолактоном наблюдалось уменьшение тяжести СОАС на 50 % [62]. Однако требуются дальнейшие исследования и пока не понятно, будут ли тем же эффектом обладать и другие диуретики.

#### Заключение

Существует достаточно доказательств, чтобы рассматривать СОАС как одну из важнейших причин резистентной АГ, в формировании которой участвует множество патогенетических механизмов. Даже у пациентов с уже существующей АГ присоединение СОАС может привести к ухудшению контроля уровня АД и увеличить вероятность

и выраженность повреждения органов-мишеней. При этом адекватное лечение синдрома апноэ, СИПАП-терапия, способно по меньшей мере помочь преодолеть резистентность к антигипертензивной терапии. К сожалению, приходится констатировать, что несмотря на такую научную базу, ситуация с диагностикой СОАС в общей популяции очень неблагоприятна, что справедливо и для пациентов с АГ. Можно привести множество причин: недостаточная информированность врачей и пациентов о данной проблеме, ограниченная доступность процедур для диагностики и лечения СОАС, отсутствие характерных симптомов (например, дневной сонливости) у многих больных АГ. Поэтому крайне важно, чтобы при обследовании пациента с ожирением или другими факторами риска ССЗ, АГ, в возрасте от 40 до 70 лет врачи активно спрашивали и искали признаки и симптомы СОАС, так как пациенты редко самостоятельно жалуются на проблемы со сном.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Литература

1. Sjöström C., Lindberg E., Elmasyr A., Hägg A., Svärdsudd K., Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study // *Thorax*. — 2002. — Vol. 57, № 7. — P. 602–607.
2. Gonçalves S.C., Martinez D., Gus M. et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study // *Chest*. — 2007. — Vol. 132, № 6. — P. 1858–1862.
3. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Martínez-Null C., Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension // *Sleep Med. Rev.* — 2009. — Vol. 13, № 5. — P. 323–331.
4. Drager L.F., Genta P.R., Pedrosa R.P. et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, № 8. — P. 1135–1139.
5. Calhoun D.A., Harding S.M. Sleep and hypertension // *Chest*. — 2010. — Vol. 138, № 2. — P. 434–443.
6. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Wilding J.P.H., Calverley P.M.A. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA // *Eur. Resp. J.* — 2007. — Vol. 29, № 4. — P. 720–727.
7. Schwartz A., Gold A., Schubert N. et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — Vol. 144, № 3, Pt. 1. — P. 494–498.
8. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 1151–1158.
9. Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1067–1078.
10. Salvador J., Iriarte J., Silva C. et al. The obstructive sleep apnoea syndrom in obesity: a conspirator in the shadow // *Med. Univ. Navarra*. — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 55–62.
11. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118, № 10. — P. 1080–1111.
12. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, № 1. — P. H234–H237.
13. Chin K., Shimizu K., Nakamura T. et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 7. — P. 706–712.
14. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. 510–526.
15. Faulx M.D., Storfer-Isser A., Kirchner H.L., Jenny N.S., Tracy R.P., Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion // *Sleep*. — 2007. — Vol. 117, № 7. — P. 923–929.
16. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C., Silva B.C., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling // *Chest*. — 2007. — Vol. 131, № 5. — P. 1379–1386.
17. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 144, № 2. — P. 257–259.
18. Pedrosa R.P., Drager L.F., Genta P.R. et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Chest*. — 2010. — Vol. 137, № 5. — P. 1078–1084.
19. Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 21. — P. 2607–2610.
20. Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W., Lam W.K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169, № 3. — P. 348–353.
21. Jelic S., Lederer D.J., Adams T. et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121, № 8. — P. 1014–1021.
22. Kraiczi H., Caidahl K., Samuelsson A., Peker Y., Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep // *Chest*. — 2001. — Vol. 119, № 4. — P. 1085–1091.
23. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 1. — P. 61–66.
24. Gjørup P.H., Sadauskiene L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood

- pressure and severity of disease // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20, № 1. — P. 44–52.
25. Zhang X.L., Yin K.S., Mao H., Wang H., Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2004. — Vol. 117, № 6. — P. 844–847.
26. Jelic S., Padeletti M., Kawut S.M. et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 17. — P. 2270–2278.
27. Imoberdorf R., Garlick P.J., McNurian M.A. et al. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 90, № 2. — P. 526–537.
28. Lavie L., Vishnevsky A., Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea // *Sleep*. — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 123–128.
29. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P., Wolk R., Kara T., Accurso V., Somers V.K. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, № 21. — P. 2462–2464.
30. Svatikova A., Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Kara T., Olson E.J., Somers V.K. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 12. — P. 1451–1454.
31. Lavie L., Hefetz A., Luboshitzky R., Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment // *J. Mol. Neurosci.* — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 57–64.
32. 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. — Vol. 162, № 2, Pt. 1. — P. 566–570.
33. 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. — Vol. 165, № 7. — P. 934–939.
34. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta T cells in sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168, № 2. — P. 242–249.
35. Silvestrini M., Rizzato B., Placidi F., Baruffaldi R., Bianconi A., Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 7. — P. 1782–1785.
36. Friedlander A.H., Friedlander I.K., Yueh R., Littner M.R. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 1999. — Vol. 57, № 5. — P. 516–521.
37. Shearer W.T., Reuben J.M., Mullington J.M. et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107, № 1. — P. 165–170.
38. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 678–683.
39. Amagai Y., Ishikawa S., Gotoh T. et al. Sleep duration and mortality in Japan: The Jichi Medical School Cohort Study // *J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 14, № 4. — P. 124–130.
40. Opp M.R., Kapas L., Toth L.A. Cytokine involvement in the regulation of sleep // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 201, № 1. — P. 16–27.
41. Ishida K., Kato M., Kato Y. et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea // *Chest*. — 2009. — Vol. 136, № 1. — P. 125–129.
42. de Lima A.M., Franco C.M., de Castrol C.M., Bezerra A.D., Ataíde L., Jr., Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea // *Respiration*. — 2010. — Vol. 79, № 5. — P. 370–376.
43. Phillips C.L., Yang Q., Williams A. et al. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea // *J. Sleep Res.* — 2007. — Vol. 16, № 2. — P. 217–225.
44. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C., Krieger E.M., Lorenzi G.F. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176, № 7. — P. 706–712.
45. Kitahara Y., Hattori N., Yokoyama A., Nakajima M., Kohno N. Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: an open-labelled study // *Respir. Med.* — 2006. — Vol. 100, № 12. — P. 2160–2169.
46. Drager L.F., Diegues-Silva L., Diniz P.M. et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 3. — P. 249–254.
47. Baguet J.P., Hammer L., Levy P. et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 521–527.
48. Sharabi Y., Scope A., Chorney N., Grotto I., Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, № 3. — P. 236–239.
49. Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J. et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 5. — P. 614–621.
50. Kapa S., Sert Kuniyoshi F.H., Somers V.K. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 605–608.
51. Armario P., Hernández del Rey R. Variability of arterial pressure // *Nefrologia*. — 2002. — Vol. 22, Suppl. 3. — P. 54–58.
52. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81, № 2. — P. 528–536.
53. Verdecchia P. Left ventricular mass in dippers and non-dippers // *J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 13, № 12. — P. 1481–1483.
54. Ohkubo T., Hozawa A., Nagai K. et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18, № 7. — P. 847–854.
55. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al. ASCOT Investigators Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 876–885.
56. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T., Hoshida S., Schwartz J.E., Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38, № 4. — P. 852–857.
57. Ben-Dov I.Z., Kark J.D., Ben-Ishay D., Mekler J., Ben-Arie L., Bursztyjn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 6. — P. 1235–1241.

58. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L., Cofield S.S., Harding S.M., Calhoun D.A. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension // *Chest*. — 2007. — Vol. 131, № 2. — P. 453–459.

59. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea // *Chest*. — 2004. — Vol. 125, № 1. — P. 112–117.

60. Chiu K.L., Ryan C.M., Shiota S. et al. Fluid shift by lower body airway cross-sectional increases pharyngeal resistance in healthy subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174, № 12. — P. 1378–1383.

61. Bucca C.B., Brussino L., Battisti A. et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure // *Chest*. — 2007. — Vol. 132, № 2. — P. 440–446.

62. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a preliminary report // *J. Hum. Hypertens.* — 2010. — Vol. 24, № 8. — P. 532–537.