

Синдром обструктивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии

А.Л. Калинин

Центр нарушений сна (руководитель – канд. мед. наук А.Л. Калинин) 83 КБ Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве РФ, Москва

Резюме Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты эпидемиологических, обсервационных и экспериментальных работ подтверждают существенную роль СОАС в формировании артериальной гипертензии (АГ) посредством хронической симпатической активации и нейрогуморальных изменений, инициируемых во время сна. Особенно большое значение проблема СОАС приобретает в развитии рефрактерной АГ. Лечение СОАС методом СИПАП-терапии приводит не только к устранению обструктивных нарушений дыхания во время сна, но и зачастую снижает артериальное давление у больных АГ и улучшает прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, обструктивные нарушения дыхания во время сна, рефрактерная артериальная гипертензия, СИПАП-терапия, лечение артериальной гипертензии

Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor for arterial hypertension

A.L. Kalinkin

Summary. The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a risk factor for cardiovascular diseases. The results of epidemiological, observational, and experimental studies support the fact that OSAS is of considerable importance in the development of arterial hypertension via chronic sympathetic activation and sleep-induced neurohumoral changes. OSAS is of prime importance in the development of refractory AH. CPAP therapy not only eliminates sleep-induced obstructive respiratory impairments, but frequently lowers blood pressure in hypertensive patients, and improves the prognosis of cardiovascular diseases.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, sleep-induced obstructive respiratory impairment, CPAP therapy, treatment of arterial hypertension

Развитие эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) представляет собой сложный процесс взаимодействия огромного количества факторов, как внешней, так и внутренней среды организма. Неизвестное множество этих факторов, а также динамичность многих из них не позволяют в настоящее время создать полноценную концепцию развития этого грозного заболевания. Однако с возникновением новых направлений в медицине, переоценкой известных, но ранее малоизученных состояний предоставляется возможность приблизиться к пониманию этого сложного процесса.

В последние годы пристальное внимание обращено к роли самого сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии и, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В настоящее время известно, что около 90% всей патологии во время сна представлено различными видами нарушений дыхания, среди которых подавляющее большинство составляют нарушения дыхания, возникающие в результате обструкции верхних дыхательных путей.

Учитывая тесное взаимодействие респираторной и гемодинамической систем, было бы естественно предположить возможное участие нарушений дыхания во время сна в развитии АГ.

Обструктивные нарушения дыхания во время сна (ОНДС) и АГ имеют широкую распространенность среди лиц как средней, так и старшей возрастных групп. Данные из одномоментного популяционного исследования свидетельствуют, что ОНДС в общей популяции встречаются у 9% женщин и 24% мужчин [1]. Распространенность АГ в Российской Федерации (1993 г.) составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин 41,1% [2].

Идея о том, что обструкция верхних дыхательных путей во время сна может приводить к развитию АГ, возникла после того, как G. Соссагна и соавт. [3], а в последующем и C. Guillemainault и соавт. [4] обнаружили нормализацию повышенного дневного артериального давления (АД) у больных, подвергшихся трахеостомии. Несмотря на очевидность данных фактов, идея об ОНДС как независимом факторе риска АГ длительное время всерьез не воспринималась. Однако нарастающее число фактов, результаты эпидемиологических, обсервационных и экспериментальных исследований все больше убеждают нас в том, что данная идея не была лишена оснований.

Обратив более пристальное внимание на данную проблему, было обнаружено, что АГ встречается у 70–90% лиц [5] с так называемым синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). В свою очередь СОАС был обнаружен у 30–35% больных эссенциальной гипертензией [6–8]. По нашим данным, распространенность АГ среди лиц, жалующихся на храп (скрининг-опрос на сайте www.xrap.ru), составляет 31,7%. Среди лиц с подтвержденным диагнозом СОАС распространенность АГ варьирует от 43% в группе с легкой степенью тяжести СОАС, до 66% в группе с тяжелой формой СОАС.

Данный синдром составляет основу всего спектра ОНДС и характеризуется наличием громкого прерывистого храпа, периодическими остановками дыхания (апноэ) во время сна продолжительностью 10 с и более, периодическим снижением уровня насыщения гемоглобина кислородом на 4% и более и выраженной фрагментацией сна. В настоящее время стандартом для оценки степени тяжести дыхательных нарушений во время сна является так называемый индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна при проведении полисомнографического исследования. О синдроме говорят в том случае, когда $ИАГ \geq 5$.

Наблюдающиеся изменения во время сна обычно сопровождаются и клинической симптоматикой дневной сонливостью, ночной полиурией, патологической подвижностью во время сна, повышенным ночным потоотделением, сухостью во рту по утрам, хронической усталостью, повышенной раздражительностью, депрессией.

Поиск причинно-следственных взаимоотношений между СОАС и АГ всегда осложнялся наличием большого числа сопутствующих факторов риска, а именно ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.

Для того чтобы разобраться в том, какое воздействие оказывает СОАС на развитие и течение АГ, рассмотрим прежде всего те процессы, которые происходят в сердечно-сосудистой системе у больных СОАС. Изменения могут носить как острый, так и хронический характер.

Эпизод обструктивного апноэ во время сна практически всегда сопровождается увеличением АД (максимум которого приходится на период гипервентиляции после апноэ), колебаниями частоты сердечных сокращений – ЧСС (тахии- или брадикардией), выраженной сим-

патической активацией, изменением ударного объема левого желудочка. Учитывая, что при СОАС эпизоды апноэ следуют один за другим и зачастую наблюдается до нескольких сот эпизодов за одну ночь, возникает кумулятивный эффект с постепенным повышением среднего АД (АД ср) и пульсового АД.

Возникает вопрос, каким образом наблюдающиеся феномены во время сна могут повлиять на развитие хронических последствий и, в частности, на развитие системной АГ, которая в основном и определяет прогноз пациентов с СОАС?

Обратимся теперь к результатам исследований

Эпидемиологические исследования

Первым эпидемиологическим исследованием, в котором ОНДС (в данном исследовании – храп) рассматривались как фактор риска АГ, был анкетный опрос жителей республики Сан-Марино – независимого государства на северо-востоке Италии с населением 20 000 человек. Система бесплатного государственного медицинского обслуживания с подробным ведением медицинской документации давала идеальную возможность для проведения подобного исследования. Всего было опрошено 5713 жителей. Оказалось, что 19% всего населения этой маленькой республики имело так называемый привычный (регулярный) храп. В мужской популяции частота храпа достигала 24,1%, а в женской – 13,8%. Частота выявления АГ, которая оценивалась как увеличение систолического АД (САД) выше 160 мм рт.ст., помимо увеличения с возрастом имела четкую тенденцию к возрастанию и среди лиц с храпом. Особенно разница была заметна в группе лиц старше 40 лет. После анализа данных с учетом оценки массы тела исследуемых, было показано, что, несмотря на то что распространенность АГ среди лиц с повышенной массой тела была больше (22% против 13% среди лиц с нормальной массой тела), разница в уровнях АД среди лиц с храпом и без такового была только в подгруппе с нормальной массой тела [9]. Таким образом, был сделан вывод о том, что храп может представлять собой "фактор риска для сердечно-сосудистой системы".

Одной из ключевых работ стало исследование PLavie и соавт. [10], которые, используя мультивариантный анализ 1620 больных с СОАС, обнаружили, что апноэ во сне является фактором риска ранней смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы опосредованно, по всей видимости посредством развития АГ. В данном исследовании было показано, что возраст, индекс массы тела, АГ, а также ИАГ являются достоверными факторами риска сердечно-сосудистой смертности.

В последующем было проведено и в настоящее время продолжается большое количество эпидемиологических исследований, посвященных взаимосвязи ОНДС, ССЗ и АГ, в частности. Общий тон опубликованных исследований предполагает наличие связи между ОНДС и ССЗ, но в то же время имеются заключения, свидетельствующие о ее ненадежности. Отсутствие убедительных данных о связи между ОНДС и ССЗ в некоторых случаях приводило к заключению об отсутствии ее как таковой [11]. В более поздних публикациях взаимосвязь ОНДС и ССЗ объяснялась более частым наличием факторов риска ССЗ среди лиц с ОНДС [12].

Одним из первых исследований, в котором были учтены недостатки описанных выше исследований, стало популяционное исследование 147 пациентов из Висконсинской группы исследования сна, результаты которого были опубликованы в 1994 г. [13]. В данном исследовании для оценки АД уже использовался 24-часовой мониторинг АД, а для оценки нарушений дыхания во время сна – полисомнографическое исследование. Результаты выявили, что пациенты с ИАГ ≥ 5 имели достоверно большие значения САД, диастолического (ДАД) и АД ср как во время сна, так и в период бодрствования. Статистически значимым было также повышение индекса нагрузки САД и ЧСС во время сна и индекса нагрузки ДАД в период бодрствования.

Для понимания возможных механизмов развития АГ у больных с СОАС необходимо обратиться к результатам наблюдательных и экспериментальных работ.

Вегетативная регуляция сосудистого тонуса у больных СОАС

Как известно, нормальный сон ассоциируется с уменьшением симпатической активности и красочно описывается в литературе как "царство вагуса". Однако у больных СОАС "царство вагуса" превращается в царство симпатикуса. Дело в том, что активность симпатической нервной системы (СНС) во время эпизодов апноэ сна повышается, причем пик ее приходится на период окончания апноэ, т.е. предшествующий началу гипервентиляции [14]. С момента окончания апноэ и начала гипервентиляции активность СНС резко снижается, но начинает снова нарастать с началом очередного эпизода апноэ. Активация СНС подтверждается соответствующим ростом концентрации катехоламинов, в частности норадреналина, как в крови [15], так и в моче.

Ответ вегетативной системы на эпизод обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), возможно, представляет собой интегральную сумму эффектов самого апноэ (недостаточная активация легочных рецепторов растяжения), гипоксемии и микропробуждения, которое часто сопровождает эпизод апноэ. Ответ может быть также потенцирован нарушением барорефлекторной чувствительности, которое отмечается у больных СОАС [16].

Роль барорефлекторной чувствительности во взаимоотношении АГ и СОАС подтверждается и тем фактом, что крысы линии SHR помимо АГ также имеют и синдром апноэ во время сна (САС) [17]. Механизм, лежащий в основе возникновения апноэ, при наличии АГ у крыс, заключается, по всей видимости, в стимуляции афферентных путей барорефлекса, которая ведет к подавлению дыхания [18–20]. Хотя как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс наблюдаются только центральные апноэ, можно было бы провести определенную параллель между возникновением апноэ обструктивного генеза, которые преимущественно наблюдаются у человека, и апноэ, возникающих у крыс. Дело в том, что увеличение давления в области каротидного синуса избирательно уменьшает инспираторную активность мышц ВДП [21, 22]. Приведенные выше факты, казалось бы, свидетельствуют в пользу вторичности дыхательных нарушений по отношению к АГ. Однако, по нашему мнению, это только подчеркивает сложность и неоднозначность проблемы взаимоотношений дыхательных нарушений и АГ.

Одним из главных факторов, который приводит к увеличению АД во время и после окончания эпизода апноэ, является гипоксия. Van den J Aardweg и соавт. [23] исследовали роль гипоксии в возникновении периодических повторяющихся эпизодов подъема АД. Исследование проводилось на семи здоровых волонтерах, которые имитировали ритм дыхания, аналогичный ритму у больных СОАС, при этом также менялся режим ингаляции кислорода. У всех обследуемых во время периодических искусственных остановок дыхания без подачи кислорода отмечено увеличение АД выше 150/95 мм рт.ст., в то время как при ингаляции 100% кислорода АД оставалось в пределах нормальных значений.

Роль периодической гипоксии в развитии АГ подтверждается и в опытах на животных [24]. Механизм развития АГ в данном случае частично обусловлен активацией СНС ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через ангиотензиновые рецепторы 1-го типа [25].

Помимо периодической активации СНС во время сна важной особенностью является сохранение ее повышенной активности после пробуждения [26], что подтверждается повышенной концентрацией норадреналина в моче [27]. Это один из возможных механизмов формирования АГ у больных СОАС.

Хотя роль СНС в развитии АГ не вызывает сомнений, эффект активации тонуса сосудов СНС у больных СОАС еще далек от понимания. Было бы естественно предположить, что степень активации СНС должна найти свое отражение и в изменении тонуса сосудистой стенки. Од-

нако степень активации СНС у больных СОАС одинакова как в группе с АГ, так и в группе с нормальным уровнем АД [14]. Очевидным становится тот факт, что существуют какие-то еще, неидентифицируемые в настоящее время факторы, влияющие на процесс воздействия повышенной активности СНС на сердечно-сосудистую систему. Одним из таких факторов может быть измененная функция периферических адренорецепторов.

Известно, что хроническая активация СНС ведет либо к уменьшению плотности адренорецепторов, либо к уменьшению ответа на адренергический стимул [28]. Аналогичная ситуация наблюдается и у больных СОАС, у которых отмечается нарушение регуляции тонуса сосудистой стенки в результате сниженного ответа на α - и β_2 -адреностимуляцию [29].

Возможно также, что симпатическая активация во время эпизодов апноэ ведет не только к вазоконстрикции и увеличению АД, но и напрямую может способствовать развитию структурных изменений сосудистой стенки, увеличению агрегации тромбоцитов и различным метаболическим нарушениям.

Особенностью активации СНС у больных СОАС является и тот факт, что она нивелируется практически сразу же после начала так называемой СИПАП-терапии (см далее) и сохраняется на сниженном уровне в течение всего времени ее использования [30].

Водно-электролитный баланс и нейрогуморальная регуляция у больных СОАС

У здоровых лиц сон ассоциируется с уменьшением выработки мочи и экскреции натрия. У больных же СОАС, наоборот, выработка мочи и экскреция натрия во время сна возрастают [31, 32]. Данный факт объясняется повышенной выработкой предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) [33, 34]. Увеличение ночной секреции ПНУП и увеличение диуреза у больных с СОАС аналогично ситуации, возникающей при гиперволемии, а также при увеличении преднагрузки сердца. Причиной данного обстоятельства может быть увеличение венозного возврата, вызванного патологическим высокоотрицательным внутригрудным давлением, возникающим во время обструктивного апноэ. Гиперволемию при апноэ носит не истинный характер и называется "псевдогиперволемию" или "центральная гиперволемию" [35]. Данный термин возник вследствие того, что во время бодрствования у больных СОАС истинная гиперволемию не наблюдается. Однако во время сна в результате создания избыточного отрицательного давления в грудной полости кровь с периферии устремляется к правым отделам сердца. Одним из фактов, подтверждающих повышенную выработку ПНУП у больных с СОАС, является значительное увеличение экскреции с мочой цГМФ [36], который, как известно, является непосредственным и единственным мессенджером для ПНУП.

Уровень ПНУП в плазме зависит и от степени ночной гипоксемии и от уровня колебаний ВГД во время эпизодов обструктивного апноэ [37]. Однако роль колебаний ВГД в повышенной выработке ПНУП опровергается в работе D Yalkut и соавт., которые показали, что основной причиной увеличения выработки ПНУП является увеличение трансмурального давления в правом предсердии вследствие гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов [38]. Однако является ли гипоксия основной причиной повышенной выработки ПНУП, тоже не совсем понятно, так как проведение кислородотерапии ($FiO_2=28\%$) не изменило повышенный уровень ПНУП у больных СОАС [39].

Роль СОАС в повышенной выработке ПНУП подтверждается и тем фактом, что на фоне устранения СОАС методом СИПАП-терапии значительно уменьшается и выработка ПНУП [33, 37, 40, 41] и соответственно выделение с мочой цГМФ также нормализуется [36, 42]. На фоне СИПАП-терапии наблюдается не только уменьшение концентрации ПНУП, но и восстановление нормального профиля его выработки [43], минимальная концентрация которого приходится на 03:00 ч ночи, а максимальная на 21:00.

В ряду физиологически значимых вазоактивных пептидов в последние годы резко увеличился интерес к эндотелину. Открытый в 1988 г. Yanagisawa и соавт. как эндотелиевый пептидный фактор с высокой вазомоторной активностью, он стал объектом уже несколько тысяч публикаций. Не обошел этот ажиотаж и проблему СОАС.

У больных СОАС уровень эндотелина-1 оказался повышенным, причем как у лиц с нормальным уровнем АД, так и у лиц с АГ [44]. Интересно отметить, что после 3 мес СИПАП-терапии уровень эндотелина у больных СОАС не изменился. В дальнейшем, B Phillip и соавт. подтвердили результаты, свидетельствующие о повышении эндотелина-1 у больных с тяжелой формой СОАС уже после 4 ч наличия дыхательных нарушений. В случае начала терапии методом СИПАП уровень эндотелина-1 восстанавливался уже через 5 ч [45]. Однако последующая публикация по сути дела опровергла результаты двух предыдущих исследований. FGrimpe и соавт. не обнаружили ни увеличения эндотелина-1 у больных СОАС, ни изменение его концентрации после начала СИПАП-терапии, как в первую ее ночь, так и при более длительном наблюдении [46]. Стараясь разобраться в указанных выше противоречиях, N Kanagy и соавт. [47] симметрировали перемежающуюся гипоксию, наблюдающуюся при СОАС, у крыс и получили значительное увеличение уровня эндотелина как на 5-й, так и на 11-й день после начала эксперимента. Возрастание концентрации эндотелина сопровождалось и увеличением АД. Введя на 11-й день неселективный антагонист рецепторов к эндотелину – PD145065, они обнаружили дозозависимое снижение АД у крыс, подвергшихся интермиттирующей гипоксии. Аналогичной реакции у крыс, находившихся в режиме обычного дыхания, не наблюдалось. Обнадешенные результатами своих исследований авторы высказали предположение о существовании особой формы АГ, зависимой от повышенной продукции эндотелина-1, и предположили, что назначение антагонистов эндотелиновых рецепторов может нивелировать АГ у больных СОАС.

У больных СОАС отмечается изменение и других вазоактивных субстанций, а именно простациклина (Pgl2) и тромбосана A2 (TxA2). Анализируя выделение с мочой соответствующих метаболитов – 6-кето-PGF1-альфа и тромбосана B2, J Klieger и соавт. [48] обнаружили значительное уменьшение соотношения метаболитов, что свидетельствовало об уменьшении содержания в плазме крови простациклина и возрастании TxA2. Соотношение метаболитов в значительной степени возрастало после начала СИПАП-терапии. Однако, проведя аналогичное исследование, N Kimura и соавт. [49] выявили обратную зависимость. У больных СОАС они обнаружили увеличение соотношения метаболитов, что было расценено ими как компенсаторная реакция на повышение АД. На фоне начала СИПАП-терапии соотношение метаболитов уменьшалось.

Неоднозначность в полученных результатах, по всей видимости, связана с наличием системной ошибки в некоторых исследованиях. Наиболее убедительные результаты, по нашему мнению, представлены в работах, доказавших увеличение концентрации ПНУП у больных СОАС.

Как известно, повышенная выработка ПНУП является одним из факторов, подавляющих выработку ренина. Поэтому одной из особенностей регуляции АД у больных СОАС является подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных СОАС

У здоровых лиц в ответ на увеличение в плазме крови ПНУП наблюдается практическое параллельное уменьшение активности как ренина, так и альдостерона. Аналогичная ситуация наблюдается и у больных с СОАС. Однако первые результаты измерения уровня ренина в утренние часы у больных СОАС, находившихся на фоне СИПАП-терапии, не выявили достоверной разницы между уровнем ренина до и после лечения [36].

Отсутствие изменений в уровнях ренина, альдостерона, АДГ и даже ПНУП наблюдалось и в исследовании D Rodenstein и соавт [50]. Отрицательный результат, как и первом случае, по всей видимости, был связан с однократными измерениями в вечернее и утреннее время, так как M Follenius и соавт, проводя мониторинг уровня ренина и альдостерона во время сна (забор крови проводился каждые 10 мин) обнаружили, что на фоне лечения СОАС методом СИПАП происходит увеличение как активности ренина плазмы (АРП), так и возрастание концентрации альдостерона [51]. Аналогичные данные были получены и в исследовании K Ehlenz и соавт [52].

Устранение СОАС приводит не только к увеличению АРП, но и к восстановлению нормального профиля его выработки во время сна [51]. Дело в том, что во время нормального сна АРП отражает фазовую структуру сна. Во время NREM-фазы активность его увеличивается, а во время REM-фазы сна уменьшается [53]. Следовательно, помимо влияния повышенной выработки ПНУП фактором, который определяет АРП у больных СОАС, может быть фрагментация сна (т.е. изменение его структуры), которая возникает непосредственно вследствие самих нарушений дыхания.

Однако более значимым фактором, определяющим АРП, по всей видимости, является наличие медленноволнового сна, так как подавление REM-фазы сна кломипрамином или пробуждением испытуемых в начальный период очередного цикла REM-фазы сна не нарушает профиль АРП [54].

СОАС и рефрактерная АГ

Одним из важных итогов исследования суточного профиля АД у больных с СОАС стал вывод об отсутствии эффекта антигипертензивной терапии на профиль АД во время сна у больных с СОАС. L Peltari и соавт [55] показали, что ни один из назначенных препаратов из групп бета-блокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, ингибиторов АПФ не оказывал влияния на профиль АД во время сна у больных СОАС.

Значительное преобладание СОАС (56% против 19%) у больных, резистентных к антигипертензивной терапии, по сравнению с больными, адекватно реагирующими на лечение, подтверждает представление о причинной взаимосвязи СОАС и АГ [56]. Таким образом, одним из главных предикторов развития рефрактерной АГ у больных СОАС является ИАГ (т.е. степень дыхательных нарушений), который оказался единственным статистически значимым наряду с такими факторами, как возраст, индекс массы тела, пол и наличие курения в анамнезе [57].

Данные результаты позволяют сделать заключение о том, что подбор лекарственной антигипертензивной терапии должен обязательно проходить с учетом нарушений дыхания во время сна [58] и в случае выявления последних проводить соответствующую терапию – СИПАП-терапию.

СИПАП-терапия у больных АГ

В настоящее время средством выбора лечения СОАС является так называемая nCPAP-терапия (от англ. nasal continuous positive airway pressure) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях. В русскоязычной литературе на протяжении последних лет укоренился созвучный англоязычной аббревиатуре термин "СИПАП-терапия", который мы и предлагаем использовать в дальнейшем.

Одним из главных преимуществ использования СИПАП-терапии у больных АГ является часто наблюдаемое снижение повышенного АД, а иногда и полная его нормализация.

Наиболее убедительные факты, подтверждающие эти наблюдения, поступали из исследований, в которых было показано, что в результате лечения СОАС происходило снижение АД [59–63]. Однако интерпретация результатов этих исследований вызывает определенные затруднения. Дело в том, что на фоне лечения апноэ происходило также уменьшение массы тела [60, 61] либо было недостаточно данных об изменении массы тела [59,

62, 64], а, как известно, само уменьшение массы тела ведет к снижению АД [64].

Однако результаты большинства исследований свидетельствуют в пользу снижения АД на фоне использования СИПАП-терапии. Проанализировав результаты 22 проспективных исследований по использованию СИПАП-терапии у больных АГ, D Silverberg и соавт выявили, что в 19 из 22 исследований отмечено снижение средних значений АД при проведении суточного мониторинга АД или величин АД, измеренных в период бодрствования [65].

Принципиальным моментом для лечения АГ у больных СОАС является полное устранение дыхательных нарушений во время сна. Дело в том, что частичное устранение дыхательных нарушений не влияет на профиль АД, тогда как практически полное (95%) устранение ОНДС приводит к уменьшению САД, ДАД и АД ср. в среднем на 10% как в ночное, так и в дневное время [66].

Для того чтобы установить наличие или отсутствие связи между нарушениями дыхания во время сна и сердечно-сосудистой патологией, в 1995 г. в США Национальным институтом сердца, легких и крови было инициировано проспективное многоцентровое исследование SHHS (Sleep Heart Health Study), рассчитанное на 5 лет. Его цель – оценить роль нарушений дыхания во время сна в развитии и течении ССЗ [67]. В целях эффективности и целесообразности исследование SHHS базируется на уже существующих, хорошо характеризованных и установленных эпидемиологических когортах пациентов. Дизайн исследования предусматривает оценку сна и его нарушений в 9 когортах продолжающихся исследований по изучению ССЗ: ARIC, CHS, Фремингем, три когорты Нью-Йорка, SHS и две когорты из Туксона и Аризоны.

Разработчики данного исследования определили 4 первичные и 16 вторичных гипотез, которые должны быть протестированы в ходе данного исследования. Первичные гипотезы были сформулированы следующим образом:

1. Нарушения дыхания во сне ассоциируются с увеличением риска возникновения коронарных эпизодов.
2. Нарушения дыхания во сне ассоциируются с увеличением риска возникновения инсульта.
3. Нарушения дыхания во сне ассоциируются с увеличением АД.
4. Нарушения дыхания во сне ассоциируются с увеличением общей смертности.

В январе 1998 г. закончен этап сбора данных, в настоящее время осуществляется их обработка.

Одним из главных предварительных выводов стала публикация F Nieto и соавт [68]. На основе данных, полученных в результате исследования 6132 пациентов (средний возраст 40 лет, 52,8% женщин), было выявлено, что среднее САД и среднее ДАД и превалирование АГ значительно возрастают при увеличении нарушений дыхания во время сна. В максимальной степени связь обнаруживалась у молодых людей с нормальной массой тела. После проведения поправки на демографические и антропометрические показатели (индекс массы тела, окружность шеи, соотношение талия-бедро), потребление алкоголя, курение, отношение шансов между группами с АГИ > 30 и АГИ < 1,5 составило 1,37. При сравнении групп с минимальными и максимальными значениями процент времени сна с сатурацией ниже 90% отношение шансов было равно 1,46.

Учитывая обнадеживающие предварительные результаты, Национальный институт сердца, легких и крови счел необходимым продолжить финансирование данного исследования еще на 5 лет. Второй цикл исследования (SHHS2) стартовал в ноябре 2000 г.

Итак, начиная с середины 80-х годов, когда четыре независимые группы исследователей показали наличие связи между СОАС и АГ, началась эпоха активного изучения взаимосвязи этих двух патологий. Первоначальные исследования вращались в основном вокруг сопутствующих факторов риска, которые с большой частотой наблюдаются как при одной, так и при другой патологии.

Однако в последнее время наметилась четкая тенденция на выделение ОНДС как независимого фактора риска ССЗ и прежде всего АГ.

Литература

- 1 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
- 2 Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДИАГ I) *PMK*, 2000, 8 (8)
- 3 Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parci C, Lugaresi E Tracheostomy in hypersomnia with periodic breathing *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972 Sep-Oct, 8 (5) 1217–27
- 4 Guilleminault C, Dement WC, Monod N [Sudden (infant) death syndrome apnea during sleep *New hypothesis*] *Nouv Presse Med* 1973 May 19, 2 (20) 1355–8
- 5 Lugaresi E, Coccagna G, Cirignotta F et al Breathing during sleep in man in normal and pathological conditions *Adv Exp Med Biol* 1978, 99 35–45
- 6 Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ et al Sleep apnoea in a hypertensive population *Lancet* 1984 Nov 3, 2 (8410) 1005–8
- 7 Fletcher EC, DeBevoise RD, Lovoi MS, Gorm AB Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension *Ann Intern Med* 1985 Aug, 103 (2) 190–5
- 8 Williams AJ, Houston D, Finberg S et al Sleep apnea syndrome and essential hypertension *Am J Cardiol* 1985 Apr 1, 55 (8) 1019–22
- 9 Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C Some epidemiological data on snoring and cardiovascular disturbances *Sleep* 1980, 3 (3–4) 221–4
- 10 Lavie P, Herer P, Peled R et al Sleep 1995 Apr, 18 (3) 149–57
- 11 Waller PC, Bhopal RS Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review *Lancet* 1989, 1 143–6
- 12 Newman AB, Nieto FJ, Guadry U et al Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease Risk Factors The Sleep Heart Health Study *Am J Epidemiol* 2001, 154 50–9
- 13 Hla KM, Young TB, Bidwell T et al Sleep apnea and hypertension a population-based study *Ann Intern Med* 1994, 120 382–8
- 14 Hedner J, Egnell H, Sellgren J et al Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988 Dec, 6 (4) S529–31
- 15 Baylor P, Mouton A, Shamoon HH, Goebel P Increased norepinephrine variability in patients with sleep apnea syndrome *Am J Med* 1995 Dec, 99 (6) 611–5
- 16 Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J et al Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov, 154 (5) 1490–6
- 17 Carley DW, Trbovic S, Radulovacki M Sleep apnea in normal and REM sleep-deprived normotensive Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive (SHR) rats *Physiol Behav* 1996, 59 827–31
- 18 Hofer MA Role of carotid sinus and aortic nerves on respiratory control of infant rats *Am J Physiol* 1986, 251 R811–7
- 19 Walker JK, Jennings DB Ventilatory effects of angiotensin and vasopressin in conscious rats *Can J Physiol Pharmacol* 1996, 74 1258–64
- 20 Trbovic SM, Carley DW, Radulovacki M Protuberant trachea A and B increase sleep apnea index in Sprague-Dawley rats *J Appl Physiol* 1997, 83 1602–6
- 21 Salamone JA, Strobl KP, Weiner DM et al Cranial and phrenic nerve responses to changes in systemic blood pressure *J Appl Physiol* 1983, 55 61–8
- 22 Wasicko MJ, Giering RW, Knuth SL, Leiter JC Hypoglossal and phrenic nerve responses to carotid baroreceptor stimulation *J Appl Physiol* 1993, 75 1395–403
- 23 van den Aardweg JG, Karemaker JM Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia *J Appl Physiol* 1992 Mar, 72 (3) 821–7
- 24 Fletcher EC, Lesske J, Quan W et al Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of systemic blood pressure in rats *Hypertension* 1992, 19 555–61
- 25 Fletcher EC, Bao G, Li R Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia *Hypertension* 1999 Aug, 34 (2) 309–14
- 26 Carlson JT, Hedner J, Elam M et al Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea *Chest* 1993 Jun, 103 (6) 1763–8
- 27 Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG et al The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines *Sleep* 1995 Jun, 18 (5) 377–81
- 28 Beau SL, Tolley TK, Saffitz JE Heterogeneous transmural distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in failing human hearts *Circulation* 1993, 88 2501–9
- 29 Grote L, Krauczki H, Hedner J Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Oct, 162 (4 Pt 1) 1480–7
- 30 Hedner J, Darpo B, Egnell H et al Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea cardiovascular implications *Eur Respir J* 1995 Feb, 8 (2) 222–9
- 31 Warley AR, Stradling JR Abnormal diurnal variation in salt and water excretion in patients with obstructive sleep apnoea *Clin Sci (Lond)* 1988 Feb, 74 (2) 183–5
- 32 Krieger J, Imbs JL, Schmidt M, Kurtz D Renal function in patients with obstructive sleep apnea Effects of nasal continuous positive airway pressure *Arch Intern Med* 1988 Jun, 148 (6) 1337–40
- 33 Eblenz K, Schmidt P, Podszus T et al Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with sleep apnea syndrome *Acta Endocrinol* 1988, 287 Suppl 234–5
- 34 Krieger J, Laks L, Wilcox I et al Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure *Clin Sci (Lond)* 1989 Oct, 77 (4) 407–11
- 35 Eblenz K, Peter JH, Kaffarnik H, von Wichert P *Pneumologie* 1991, 45 (suppl 1) 239–45
- 36 Krieger J, Schmidt M, Sforza E et al Urinary excretion of guanosine 3' 5'-cyclic monophosphate during sleep in obstructive sleep apnoea patients with and without nasal continuous positive airway pressure treatment *Clin Sci (Lond)* 1989 Jan, 76 (1) 31–7
- 37 Krieger J, Follenius M, Sforza E et al Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea *Clin Sci (Lond)* 1991 May, 80 (5) 443–9
- 38 Yalkut D, Lee LY, Grider J et al Mechanism of atrial natriuretic peptide release with increased respiratory resistance *J Lab Clin Med* 1996 Sep, 128 (3) 322–8
- 39 Mackay TW, Fitzpatrick MF, Freestone S et al Atrial natriuretic peptide levels in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome *Thorax* 1994 Sep, 49 (9) 920–1
- 40 Liu S, Liu L Effect of treatment with continuous positive airway pressure on nocturnal polyuria in patients with obstructive sleep apnoea syndrome *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2001 Mar, 24 (3) 158–60
- 41 Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F et al Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome *Sleep* 1991 Feb, 14 (1) 83–6
- 42 Eblenz K, Frie K, Schneider H et al Reduction of nocturnal diuresis and natriuresis during treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) with nasal continuous positive air pressure (nCPAP) correlates to cGMP excretion *Med Klm* 1991 Jun 15, 86 (6) 294–6, 332
- 43 Lin CC, Tsan KW, Lin CY Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome *Sleep* 1993 Jan, 16 (1) 37–9
- 44 Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea *Endothelium* 1997, 5 (2) 115–8
- 45 Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA et al Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure *J Hypertens* 1999 Jan, 17 (1) 61–6
- 46 Grimpen F, Kanne P, Schulz E et al Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea *Eur Respir J* 2000 Feb, 15 (2) 320–5
- 47 Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension *Hypertension* 2001 Feb, 37 (2 Part 2) 511–5
- 48 Krieger J, Benzoni D, Sforza E, Sassard J Urinary excretion of prostanooids during sleep in obstructive sleep apnoea patients *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991 Aug, 18 (8) 551–5
- 49 Kimura H, Nijima M, Abe Y et al Compensatory excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in obstructive sleep apnea syndrome *Intern Med* 1998 Feb, 37 (2) 127–33
- 50 Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy *Am Rev Respir Dis* 1992 Jun, 145 (6) 1367–71
- 51 Follenius M, Krieger J, Krauth MO et al Obstructive sleep apnea treatment peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone *Sleep* 1991 Jun, 14 (3) 211–7
- 52 Eblenz K, Peter JH, Schneider H et al Renin secretion is substantially influenced by obstructive sleep apnea syndrome *In: Horne JA, ed Sleep '90 Bochum Pontenagel Press*, 1990, 193–5
- 53 Brandenberger G, Follenius M, Simon C et al Nocturnal oscillations in plasma renin activity and REM-NREM sleep cycles in humans a common regulatory mechanism? *Sleep* 1988 Jun, 11 (3) 242–50
- 54 Brandenberger G, Charfi C, Muzet A et al Renin as a biological marker of the NREM-REM sleep cycle effect of REM sleep suppression *J Sleep Res* 1994 Mar, 3 (1) 30–5
- 55 Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT et al Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing *Am J Hypertens* 1998 Mar, 11 (3 Pt 1) 272–9
- 56 Isaksson H, Svanborg E Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy Nocturnal automatic blood pressure measurements—an aid to diagnosis? *Clin Exp Hypertens A* 1991, 13 (6–7) 1195–212
- 57 Lavie P, Hoffstein V Sleep apnea syndrome a possible contributing factor to resistant hypertension *Sleep* 2001 Sep 15, 24 (6) 721–5
- 58 Калинин АИ Роль синдрома апноэ во сне в течение гипертонической болезни *Дисс канд мед наук М*, 1997
- 59 Fletcher EC, DeBevoise RD, Lovoi MS, Gorm AB Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension *Ann Intern Med* 1985, 103 190–5
- 60 Guilleminault C, Simmons FB, Motta J et al Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy Long-term follow-up experience *Arch Intern Med* 1981, 141 985–8
- 61 Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery *Ann Surg* 1984, 199 112–5
- 62 Jemum P, Wildschodtz G, Christensen NJ, Schwartz T Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment *Am J Hypertens* 1989, 2 847–52
- 63 Wilcox T, Yang TS, Hedner JA Is sleep apnea a confounder of the relationship between obesity and systemic hypertension? *Circulation* 1991, 84 (suppl 2) 136
- 64 Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL Obesity-associated hypertension Hyperinsulinemia and renal mechanisms *Hypertension* 1992, 19 (suppl 1) 145–55
- 65 Silverberg DS, Oskenberg A Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep *Sleep* 1997, 20 794
- 66 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea *Circulation* 2003 Jan 7, 107 (1) 68–73
- 67 Quan SF, Howard BV, Iber C et al The Sleep Heart Health Study Design, rationale, and methods *Sleep* 1997, 20 1077
- 68 Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study *Sleep Heart Health Study JAMA* 2000 Apr 12, 283 (14) 1829–36