

Возможности неинвазивной вентиляции легких в преодолении резистентности к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне

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

Свиричев Ю.В. — доктор медицинских наук, старший 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»); Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Коростовцева Л.С. — аспирант ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Конради А.О. — заместитель директора ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

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: yusvyt@yandex.ru (Свиричев Юрий Владимирович).

Резюме

В обзоре представлены результаты исследований у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и артериальной гипертензией (АГ). Приведены данные о связи и механизмах развития АГ при СОАС и резистентности к антигипертензивной терапии. Рассмотрены результаты исследований по использованию неинвазивной вентиляции легких — СИПАП-терапии (от англ. continuous positive airway pressure, CPAP) — у больных с СОАС и АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во время сна, СИПАП-терапия.

The opportunities of non-invasive ventilation in the treatment of drug-resistant hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome

Y.V. Sviryaev, N.E. Zvartau, 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. Факс: 8 (812) 702–37–56. E-mail: yusvyt@yandex.ru (Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, Senior Researcher at the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The article reviews the trials in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The relation of arterial hypertension and OSAS and the underlying mechanisms, as well as the possible causes of drug-resistant hypertension are discussed. The results on the use of non-invasive ventilation (so called CPAP-therapy, continuous positive airway pressure) are presented.

Key words: resistant hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, CPAP-therapy.

Статья поступила в редакцию: 29.04.12. и принята к печати: 04.05.12.

Введение

Феномен остановок дыхания во сне упоминался еще в работах Гиппократа, но особый интерес к нарушениям дыхания во время сна появился после представления в 1889 г. на заседании Лондонского клинического общества доктором R. Caton клинического случая «пиквикского синдрома» — возникновения выраженной дневной сонливости, феномена храпа у больного после значительной прибавки в весе [1]. Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) характеризуется повторными эпизодами прекращения дыхания во время сна вследствие коллапса глотки при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры, сопровождающимся снижением насыщения крови кислородом. Апноэ определяется как прекращение дыхания в течение 10 секунд и более. Гипопноэ, акустическим проявлением которого является храп, — это уменьшение ороназального потока и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 50 % с понижением насыщения крови кислородом на 4 % и более. При СОАС эпизоды апноэ и/или гипопноэ повторяются более 5 раз за час сна и обычно сопровождаются громким храпом, ассоциируются с жалобами на беспокойный сон, удушье в ночное время, головные боли по утрам и чрезмерную дневную сонливость. Количество эпизодов гипопноэ и апноэ, регистрируемых за час сна, носит название индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Чем выше значение этого индекса, тем тяжелее заболевание: ИАГ менее 5 эпизодов в час сна соответствует норме, ИАГ от 5 до 15 эпизодов в час — легкой степени, ИАГ 15–30 эпизодов в час — средней степени, а ИАГ более 30 эпизодов в час — тяжелой степени СОАС [2].

Распространенность СОАС в общей популяции изучалась в исследовании жителей Висконсина, проводившегося в 1993 г.: при ИАГ более 15 эпизодов за час сна распространенность СОАС составила 9 и 4 % для мужчин и женщин соответственно, а при

ИАГ более 5 эпизодов в час сна синдром апноэ регистрировался у 24 % мужчин и у 9 % женщин [3].

Резистентная АГ и СОАС

СОАС влияет на возникновение АГ, усугубляет течение уже имеющейся АГ и приводит к развитию резистентности к антигипертензивной терапии.

Примерно у 50 % больных СОАС уровень артериального давления (АД) выше нормальных значений, а частота синдрома апноэ у пациентов с АГ варьирует от 38 до 56 % [4–6]. Во многих поперечных, межгрупповых исследованиях было показано, что наличие СОАС умеренной и тяжелой степени (ИАГ более 15 эпизодов в час сна) ассоциировано со значимым увеличением риска развития АГ [7–10]. Проспективное наблюдение в течение 4 лет в исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study показало, что наличие нарушений дыхания во сне в начале наблюдения ассоциировалось с повышением риска развития АГ, и эта связь сохранялась при устранении влияния других факторов риска. Для пациентов с ИАГ более 15 эпизодов в час сна риск развития АГ в течение последующих 4 лет был в 3 раза выше по сравнению с пациентами без СОАС [11]. Vixler E.O. с соавторами в 2000 г. при обследовании 1714 пациентов показал, что СОАС ассоциируется с развитием АГ даже у молодых пациентов с нормальной массой тела. Связь между величиной ИАГ и распространенностью и тяжестью АГ носит линейный характер, то есть чем больше ИАГ, тем выше риск возникновения и прогрессирования АГ [12].

Распространенность СОАС у больных резистентной АГ еще выше и по разным данным варьирует от 56 до 90 % (табл.). Например, в исследовании в Бразилии проводилась оценка распространенности СОАС у больных резистентной АГ и у соответствующих им по исходным параметрам пациентам с контролируемой АГ. Результаты по-

Таблица

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Автор	Количество больных резистентной АГ	Критерии диагностики СОАС	Распространенность СОАС
Isaksson H. и соавт., 1991	16	ИАГ > 5 за час сна	56 %
Logan A.G. и соавт., 2001	41	ИАГ ≥ 10 за час сна	83 %
Pratt-Ubunama M.N. и соавт., 2007	71	ИАГ ≥ 5 за час сна	85 %
Goncalves S.C. и соавт., 2007	63	ИАГ ≥ 10 за час сна	71 %
Lloberes P. и соавт., 2010	62	ИАГ ≥ 5 за час сна	90 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна.

казали наличие значимой ассоциации между СОАС и резистентной АГ (отношение шансов: 4,8; 95 % доверительный интервал 2,0–11,7), при этом распространенность СОАС составила 71 % у больных резистентной АГ и 38 % у пациентов контрольной группы [6].

Эпизоды апноэ/гипопноэ приводят к уменьшению внутригрудного давления и сопровождаются гипоксией с последующей активацией симпатической нервной системы (СНС). Часто сопутствующие гипоксемии гиперкапния и ацидоз через влияние на хеморефлексы также способствуют повышению активности СНС. В дополнении к этому, как гипоксемия, так и гиперкапния могут напрямую ухудшать сократительную способность миокарда [2].

Именно повышение активности СНС вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время сна и частых пробуждений рассматривается как ключевой механизм развития АГ и других неблагоприятных последствий у пациентов с апноэ [13–16]. В пользу этого свидетельствуют данные экспериментальных работ, в которых повторные эпизоды гипоксии у крыс в течение 35 дней приводили к повышению активности СНС и увеличению среднесуточного АД на 10 мм рт. ст. [14], а повторная окклюзия в ночные часы верхних дыхательных путей у собак приводила к развитию АГ в течение дня [17]. Результаты клинических исследований с использованием микронейрографии симпатических нервов, оценки вариабельности сердечного ритма и с измерением концентрации катехоламинов в плазме крови и моче также подтверждают эту гипотезу [13, 14, 16]. При этом в некоторых исследованиях было отмечено уменьшение активности СНС на фоне СИПАП-терапии в течение 6 месяцев. Следует отметить, что долгое время повышение активности СНС у пациентов с апноэ связывали с часто сопутствующим ожирением, хотя по данным популяционных исследований больные СОАС характеризуются значительно большей мышечной симпатической активностью и суточной экскрецией метанефринов с мочой, по сравнению с сопоставимыми по массе тела пациентами без нарушений дыхания во сне [18, 19]. Это связано с тем, что ожирение является одним из основных факторов риска развития нарушений дыхания во сне [20]. СОАС присутствует примерно у 40 % пациентов с избыточной массой тела, и у 70 % пациентов с СОАС наблюдается сопутствующее ожирение [21]. В некоторых исследованиях была установлена связь между повышением массы тела и развитием нарушений дыхания во сне [22]. Более того, при проспективном наблюдении 690 жителей Висконсина повышение массы тела на 10 % приводило к увеличению риска возникно-

вания СОАС в 6 раз [23]. В этом же исследовании снижение массы тела на 10 % ассоциировалось с уменьшением индекса апноэ/гипопноэ на 26 %.

В то же время пациенты с СОАС характеризуются склонностью к дальнейшей прибавке массы тела и прогрессированию ожирения. Пациентам с синдромом апноэ требуется больше усилий для снижения массы тела, они больше предрасположены к дальнейшей прибавке веса по сравнению с больными без СОАС [15]. Исследования с использованием СИПАП-терапии показали, что лечение СОАС в течение года приводит к уменьшению как массы тела, так и процента висцерального жира [24].

Можно предложить несколько объяснений такого влияния СОАС на прогрессирование ожирения. С одной стороны, пациенты с апноэ характеризуются повышенной дневной сонливостью. Это приводит к снижению физической активности в течение дня и развитию депрессии, что предрасполагает к дальнейшей прибавке веса [20]. С другой стороны, это может происходить вследствие эндокринной дисрегуляции. Известно, что у пациентов с ожирением отмечается значительное повышение уровня лептина в сыворотке крови, пропорциональное проценту жировой ткани в организме, а в связи с развитием резистентности к метаболическим эффектам лептина эти пациенты предрасположены к дальнейшему набору веса и прогрессированию ожирения. В то же время уровень лептина в сыворотке крови у пациентов мужского пола с СОАС примерно в 2 раза превышает его значения у пациентов с изолированным ожирением [15], а СИПАП-терапия приводит к достаточно быстрому снижению уровня лептина в сыворотке крови, при этом масса тела не изменяется [24]. Все это дало основания предположить, что более выраженное состояние лептинорезистентности у этих больных и способствует развитию и прогрессированию ожирения. Кроме этого, повышение уровня лептина в сыворотке обладает активирующим воздействием на СНС, что частично может объяснить сохранение повышенной активности СНС во время бодрствования, когда отсутствуют эпизоды апноэ/гипопноэ.

Повторные эпизоды гипоксии стимулируют высвобождение разнообразных трофических и вазоактивных веществ, которые приводят к стойкой вазоконстрикции. В различных исследованиях отмечалось повышение уровня эндотелина у больных СОАС [25], при этом отмечалась положительная корреляция уровня эндотелина и степени тяжести синдрома апноэ [26]. У больных апноэ часто наблюдается эндотелиальная дисфункция, при этом она не зависит от сопутствующего ожирения [27–29]. Считается, что эндотелиальная

дисфункция играет такую же роль в развитии АГ у больных апноэ, как и в развитии эссенциальной гипертензии. Предполагаемыми механизмами являются уменьшение доступности оксида азота, активация апоптоза эндотелиальных клеток, уменьшение репаративных процессов в клетках вследствие гипоксии, характеризующееся уменьшением образования клеток-предшественниц эндотелиоцитов.

СИПАП-терапия как способ преодоления резистентности к антигипертензивной терапии у больных АГ и СОАС

Патогенетически обоснованным методом лечения СОАС является СИПАП-терапия (аббревиатура от англ. CPAP — continuous positive airway pressure). Создание положительного давления на вдохе препятствует спадению верхних дыхательных путей, а, следовательно, развитию эпизодов апноэ и гипопноэ во сне [30]. При использовании СИПАП-терапии наблюдается значимое уменьшение симптомов и улучшение психологического статуса, она хорошо переносится большинством пациентов [31], поэтому в настоящее время СИПАП-терапия рассматривается как наиболее адекватный и предпочтительный метод лечения СОАС.

Логично предположить, что адекватное лечение СОАС при помощи СИПАП-терапии приведет к снижению уровня АД и частоты развития АГ. Применение СИПАП-терапии в остром эксперименте приводило к уменьшению подъемов АД во время и после эпизодов апноэ [32]. Однако результаты исследований по более длительному применению СИПАП-терапии не столь однозначны — в одних исследованиях сообщалось о значительном снижении АД, а в других вообще не отмечалось никакого влияния на уровень АД [33–36]. Проводилось три метаанализа исследований по лечению СОАС, результаты которых показали наличие положительного, но очень умеренного влияния СИПАП-терапии на уровень АД с уменьшением систолического АД от 1,38 до 2,46 мм рт. ст. [34, 37, 38]. Однако не стоит забывать, что даже небольшое снижение уровня АД приводит к значительному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, можно выделить по меньшей мере три причины такой «низкой эффективности» СИПАП-терапии. В большинство рандомизированных исследований включались и больные без АГ, что могло повлиять на данные по степени снижения АД [39]. Для получения максимального положительного эффекта СИПАП-терапии необходима хорошая приверженность к лечению СОАС. Даже в клинических исследованиях больные редко поль-

зовались аппаратами для неинвазивной вентиляции легких в течение более 4–5 часов [40], что говорит о том, что в течение нескольких часов каждую ночь пациенты не получали лечения. Возможно, что использование СИПАП-аппаратов в течение всей ночи приведет к большему снижению уровня АД, что подтверждается данными о большем антигипертензивном эффекте при лучшей приверженности к СИПАП-терапии [37]. Другим очень важным фактором является продолжительность терапии. В большинстве рандомизированных исследований продолжительность СИПАП-терапии была очень короткой и не превышала 12 недель. С учетом того, что у большинства пациентов СОАС присутствовал задолго до включения в исследование, возможно, что для коррекции отрицательных последствий апноэ требуется значительно более продолжительная СИПАП-терапия. Последние две причины хорошо иллюстрируют результаты исследований Campos-Rodriguez F. et al. (2006, 2007). В более раннем исследовании СИПАП-терапия, проводившаяся в течение двух месяцев, не сопровождалась каким-либо влиянием на параметры суточного мониторирования АД (СМАД). Увеличение времени наблюдения до двух лет сопровождалось эффективным снижением среднего диастолического АД за сутки на фоне неинвазивной вентиляции легких при неизменной антигипертензивной терапии. У больных с неконтролируемой АГ, применявших СИПАП-терапию более 5 часов за ночь, неинвазивная вентиляция легких приводила к эффективному снижению систолического и диастолического АД. В другом исследовании у пациентов с рефрактерной АГ снижения АД удавалось добиться уже на второй день применения СИПАП-терапии, при этом АД оценивалось при помощи постоянной регистрации beat-to-beat, что еще больше увеличивает ценность полученных результатов [43].

Кроме того, следует учитывать, что на фоне СИПАП-терапии происходит быстрое уменьшение активности симпатической нервной системы, маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса, в то время как уменьшение фиброзных изменений сосудистой стенки происходит значительно медленнее, и, возможно, они необратимы. СИПАП-терапия приводила к снижению уровня эндотелина [44] и выраженности эндотелиальной дисфункции [28, 29]. Поэтому может потребоваться более продолжительное лечение или, в случае необратимых изменений, СИПАП-терапия может оказаться более эффективной для профилактики развития и прогрессирования АГ, а не для снижения уровня АД [45].

Заключение

Таким образом, СОАС является частой причиной резистентности к антигипертензивной терапии. Механизмы, ответственные за такое проявление АГ у больных СОАС, достаточно многообразны, однако наиболее часто упоминаемой причиной резистентности, так же как и других сердечно-сосудистых последствий СОАС, является гиперактивность СНС. Наиболее эффективным способом лечения СОАС, а, следовательно, и устранения резистентности является неинвазивная вентиляция легких, комбинация которой с антигипертензивной лекарственной терапией будет способствовать снижению общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ и СОАС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

- Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome // *Sleep Med. Rev.* — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 5–17.
- 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.
- Young T., Evans L., Finn L., Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women // *Sleep.* — 1997. — Vol. 20, № 9. — P. 705–706.
- Sjöström C., Lindberg E., Elmasry 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.
- 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.
- 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.
- Fletcher E.D., DeBehnke R.D., Lovoi M.S. et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103, № 2. — P. 190–195.
- Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // *Am. Heart J.* — 1984. — Vol. 108, № 2. — P. 373–376.
- Worsnop C.J., Naughton M.T., Barter C.E., Morgan T.O., Anderson A.I., Pierce R.J. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157, № 1. — P. 111–115.
- 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.

- Peppard P., Young T., Palta M. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 284, № 23. — P. 3015–3021.
- Bixler E.O., Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A. 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.
- Narkiewicz K., Somers V.K. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15, № 12, Pt. 2. — P. 1613–1619.
- Fletcher E.C. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98, № 2. — P. 118–128.
- 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.
- Salvador J., Iriarte J., Silva C., Gómez Ambrosi J., Díez Caballero A., Frühbeck G. The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow // *Rev. Med. Univ. Navarra.* — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 55–62.
- Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F. et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, № 1. — P. 106–109.
- Narkiewicz K., Somers V.K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea // *Acta Physiol Scand.* — 2003. — Vol. 177, № 3. — P. 385–390.
- Elmasry A., Lindberg E., Hedner J., Janson C., Boman G. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19, № 3. — P. 511–517.
- Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1067–1078.
- 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.
- 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.
- Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // *J. Am. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 284, № 23. — P. 3015–3021.
- 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.
- 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.
- Gjorup P.H., Sadauskienė 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.
- 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.

28. 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.
29. Jelic S., Lederer D.J., Adams T. et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 8. — P. 1014–1021.
30. Prosser G.L., Berry R.B. Oral-nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive apnea // *Sleep.* — 1994. — Vol. 106, № 1. — P. 180–186.
31. Derderian S.S., Bridenbaugh R.H., Rajagopal K.R. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive air pressure // *Chest.* — 1988. — Vol. 94, № 5. — P. 1023–1027.
32. Ali N.J., Davies R.J., Fleetham J.A., Stradling J.R. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea // *Chest.* — 1992. — Vol. 101, № 6. — P. 1526–1532.
33. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Wilding J.P., Calverley P.M. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29, № 4. — P. 720–727.
34. Bazzano L.A., Khan Z., Reynolds K., He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50, № 2. — P. 417–423.
35. Barbé F., Durán-Cantolla J., Capote F. et al.; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181, № 7. — P. 718–726.
36. Jaimcharyatam N., Rodriguez C.L., Budur K. Does CPAP treatment in mild obstructive sleep apnea affect blood pressure? // *Sleep Med.* — 2010. — Vol. 11, № 9. — P. 837–842.
37. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello 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. — Vol. 167, № 8. — P. 757–764.
38. Alajmi M., Mulgrew A.T., 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. — Vol. 185, № 2. — P. 67–72.
39. Floras J.S., Bradley T.D. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50, № 2. — P. 289–291.
40. Mo L., He Q.Y. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2007. — Vol. 87, № 17. — P. 1177–1180.
41. Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial // *Chest.* — 2006. — Vol. 129, № 6. — P. 1459–1467.
42. Campos-Rodriguez F., Perez-Ronchel J., Grilo-Reina A., Lima-Alvarez J., Benitez M.A., Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea // *Chest.* — 2007. — Vol. 132, № 6. — P. 1847–1852.
43. Logan A.G., Tkacova R., Perlikowski S.M. et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 241–247.
44. 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.
45. Calhoun D.A., Harding S.M. Sleep and hypertension // *Chest.* — 2010. — Vol. 138, № 2. — P. 434–443.