

© БАРБАРАШ О.Л., ТРИШКИНА Н.Н., СИЗОВА И.Н. *, РУТКОВСКАЯ Н.В., СМАКОТИНА С.А., ХМЕЛЕВА И.А., ШАФ Е.С.

НАРУШЕНИЯ СНА И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О.Л. Барбараш, Н.Н. Тришкина, И.Н. Сизова*, Н.В.Рутковская,
С.А.Смакотина, И.А.Хмелева, Е.С.Шаф

Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н.,
проф. А.Я. Евтушенко.

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей суточного профиля артериального давления (АД) и эндотелиальной функции у больных гипертонической болезнью (ГБ) с нарушениями сна. В исследование включено 42 пациента мужского пола со II стадией ГБ, которые были разделены на 3 группы: с отсутствием расстройств сна, с единичными и сочетанными формами нарушения сна. У пациентов проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и оценка функции эндотелия путем определения концентрации метаболитов оксида азота в суточной моче и тестом с реактивной гиперемией с использованием ультразвука высокого разрешения (7 МГц). Анализ данных СМАД показал, что пациенты с сочетанной патологией сна имели наибольшие показатели систолического и диастолического АД, как в дневное, так и в ночное время суток, а также высокий уровень утреннего подъема АД. Кроме этого, у пациентов с сочетанными формами нарушения сна чаще регистрировались нарушения суточного ритма АД в виде патологического типа «night - reaker». При сравнительной оценке показателей сосудодвигательной функции эндотелия у больных с сочетанными формами нарушения сна выявлен наибольший процент парадоксальной вазоконстрикции (75%), когда в группе без нарушения сна вазоконстрикции подобного типа не установлено. При этом показатели эндотелийзависимой вазодилатации и уровень метаболитов оксида азота

у больных ГБ с сочетанной патологией сна оказались значительно ниже, чем в группе без нарушения сна. Таким образом, нарушения сна у пациентов с ГБ ассоциируются с патологическими показателями СМАД и дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, эндотелиальная дисфункция.*

В последние годы получены данные, свидетельствующие о связи синдрома артериальной гипертензии (АГ) с расстройствами сна. К ним относятся такие состояния, как инсомния, дневная сонливость и синдром апноэ во сне (ССА). У пациентов АГ частота инсомний составляет 37,1% [1], из них имеют синдром апноэ во сне 30 % [2-5]. При этом в 40 – 90% случаев, у страдающих ССА [7,20,21,23], выявляется АГ, а на уровень АД в ночное время непосредственное влияние оказывают глубина и качество сна [14].

В единичных работах анализировалась связь между АГ, апноэ во сне и дисфункцией эндотелия [16], при этом авторы не учитывали другие возможные формы нарушения сна. Кроме этого, не приводятся убедительные данные о различиях в степени АГ и показателях функции эндотелия у больных гипертонической болезнью при разных формах нарушения сна. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка особенностей суточного профиля АД и функции эндотелия у пациентов с АГ и различными нарушениями сна.

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента мужского пола с гипертонической болезнью (ГБ) II стадия в возрасте 35-55 лет. В связи с известным положением о том, что с увеличением стадии ГБ ухудшаются

функции как сна, так и эндотелия, в настоящей работе были рассмотрены пациенты только со II стадией ГБ [7,20,21,23].

Всем больным проводили традиционное для ГБ клиническое обследование. Средняя длительность артериальной гипертензии у обследованных больных составила $6,9 \pm 5,4$ лет.

Осуществляли опрос пациентов анкетой Московского городского сомнологического центра «Субъективная оценка характеристик сна», предложенной А.М. Вейном и Я.И. Левиным. Каждый показатель оценивался по 5-балльной системе. Если общее количество баллов составляло 18 и менее, у пациентов диагностировали наличие инсомнии, о наличии дневной сонливости свидетельствовал суммарный показатель более 5-ти баллов по шкале сонливости Epworth. Кроме того, использовали анкету для скрининга синдрома «апноэ во сне», выявляемого при значениях более 4-х баллов [4, 5].

По результатам анкетирования пациенты были разделены на 3 группы: 1-ая – с отсутствием расстройств сна (12 человек); 2-ая – с единичной формой нарушения сна (инсомния или синдром «апноэ во сне» 18); 3-ая – с сочетанной патологией сна (инсомния + синдром «апноэ во сне» (11).

У всех исследуемых было выполнено суточное мониторирование АД с использованием комплекса BPLab (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород) в течение 24ч с 30-минутными интервалами в период бодрствования и 60-минутными интервалами в период сна. Рассчитывали усредненные по времени значения систолического, диастолического и пульсового АД (САД, ДАД, ПАД соответственно) за три временных периода: 24 часа, день, ночь. Оценивались «нагрузка давлением» по двум показателям: индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП), а также вариабельность АД и величина его утреннего подъема. В зависимости от степени ночного снижения были выделены 4 типа суточной кривой АД: «dipper» – с нормальным снижением АД в ночные часы; «non-dipper» – с

недостаточным ночным падением АД; «over-dipper» – с чрезмерным падением АД ночью и «night-peaker» – с ночной гипертонией.

Функцию эндотелия оценивали путем определения уровня метаболитов оксида азота в суточной моче и проведения теста с реактивной гиперемией (РГ) с помощью ультразвука высокого разрешения (7 МГц), по результатам теста были рассчитаны эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и чувствительность артерии к напряжению сдвига (коэффициент К), а также проведения пробы с нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД).

Обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95%-ный интервал. При статистической обработке результатов использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и точный критерий Фишера. Вероятность того, что статистические выборки достоверно отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что к факторам, приводящим к эндотелиальной дисфункции с нарушением ЭЗВД, относят возраст и массу тела [15], с увеличением последних ухудшаются качество и продолжительность сна [10], при этом значительно чаще встречается синдром «апноэ во сне» [8,11,13]. Поэтому обследованные группы пациентов с различными проявлениями нарушений сна были сопоставимы по возрасту ($45,4 \pm 5,5$, $46,4 \pm 6,0$ и $48,6 \pm 7,1$ года, $p=0,626$, $p=0,228$) и по индексу массы тела ($27,5 \pm 2,1$, $28,8 \pm 2,8$ и $30,06 \pm 6,9$ кг/м², $p=0,264$, $p=0,205$).

Анализ данных суточного мониторингирования АД показал, что пациенты с сочетанной патологией сна, по данным СМАД, имели наибольшие показатели САД, ДАД, ПАД как в дневное, так и в ночное время суток. При этом в группе с сочетанными формами нарушения сна

оказались наиболее широкими границы вариабельности АД в ночное время суток, в 4-5 раз выше ИП САД в разное время суток и в 2 – ИП ДАД днем, а также высокий уровень величины утреннего подъема, как САД, так и ДАД. А у пациентов без нарушений сна выявлены наиболее благоприятные показатели систолического, диастолического и пульсового АД как в дневное, так и в ночное время суток, узкие границы вариабельности и индекса площади и наиболее низкий уровень величины утреннего подъема АД (табл. 1).

Достоверные различия по частоте выявления суточного профиля АД типа «dipper» между группами не выявлены. Однако у пациентов с сочетанными формами нарушения сна регистрируется патологический тип АД – «night-peaker», а с суточным профилем типа «dipper» в этой группе не оказалось. Кроме этого, при использовании традиционных качественных характеристик суточного ритма АД (определении варианта суточного ритма на основании принадлежности СИ САД и СИ ДАД к одной категории) частота неопределенного суточного ритма была наибольшей в группе гипертоников с сочетанными формами нарушения сна. У пациентов с ГБ без нарушений сна неопределенного суточного ритма АД не оказалось (рис. 1). При этом частота регистрации диспропорционального суточного ритма АД была в 5,5 раза выше у пациентов с сочетанной патологией сна, чем в группе с нормальным сном [соответственно 80% (n=10) против 14,3% (n=14), $p=0,040$] и была практически в 2 раза выше, чем в группе с единичными формами нарушения сна [соответственно 80% (n=10) против 44,4% (n=18), $p=0,072$].

При сравнительной оценке показателей функции эндотелия диаметр артерии во всех группах пациентов исходно достоверно не различался, при этом среди больных с единичными формами нарушений сна парадоксальная вазоконстрикция выявлена в 22%, а в группе с сочетанной патологией сна – в 75%. В группе без нарушений сна парадоксальной вазоконстрикции не оказалось. Подтверждением этому являются различия

в величине ЭЗВД и коэффициента К, определяющего чувствительность плечевой артерии к изменению механического стимула. Оказалось, что данные показатели функции эндотелия достоверно ниже у пациентов с нарушениями сна, при этом коэффициент К в группе с сочетанной патологией сна был отрицательным, что говорит о выраженной дисрегуляции сосудистого тонуса у данной категории пациентов. Достоверных различий в показателях ЭЗВД между группами не было (табл. 2)

Уровень метаболитов оксида азота оказался значительно ниже у пациентов с единичными симптомами нарушения сна по сравнению с нормальным сном. Однако самое низкое содержание этих метаболитов оказалось в группе с сочетанной патологией сна (табл. 2). Установлено, что степень различных нарушений сна связана с уровнем метаболитов оксида азота в крови. Так на рисунке 2 показана прямая сильная статистически значимая корреляция выраженности инсомнии с уровнем метаболитов оксида азота, а на рис. 3 и 4 представлена обратная сильная достоверная корреляционная связь между выраженностью дневной сонливости и синдрома апноэ во сне с параметрами метаболизма NO. Представленные результаты свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования нарушений сна у пациентов ГБ ухудшается функция эндотелия.

Как известно, у здоровых лиц уровень АД на протяжении суток характеризуется закономерными колебаниями с отчетливым снижением АД ночью во время сна. Однако даже нормальный сон не является однородным состоянием. Во время сна происходит циклическая смена четырех стадий с чередованиями так называемого NREM-сна (от англ. non rapid eyes motion) и REM-сна (от англ. rapid eyes motion), каждой из которых присущи определенные особенности функционирования сердечно-сосудистой системы. Для NREM-фазы сна характерен относительно стабильный уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, что является результатом тонического повышения

парасимпатической активности, при этом отмечается снижение АД на 5-14%. Во время REM-фазы сна наблюдается симпатическая активация, которая приводит к повышению АД в среднем на 5% [16]. В период REM-сна нерегулярным становится дыхание, что может приводить к возникновению кратковременных остановок дыхания – апноэ. Физиологические апноэ короткие, их длительность не превышает 10с. Частота их невелика, соответствует индексу апноэ (количеству апноэ в течение часа сна), равному 5 [4,5,15].

К значительному увеличению колебаний АД в период сна ведет ГБ. Эти колебания прослеживаются в фазе не только REM-сна, но и NREM-сна [6]. Особенно нерегулярным при ГБ становится дыхание в период «физических компонентов» REM-сна – эпизоды апноэ становятся более длительными и частыми, а индекс апноэ превышает 10-15 сек. [5]. В свою очередь, гипоксемия, высокое отрицательное внутригрудное давление и ЭЭГ-активация, возникающие во время эпизодов апноэ, приводят к следующему за этим пробуждению или переходу в более поверхностную фазу сна (сон с быстрым движением глазных яблок), которые через стимуляцию хеморецепторов приводят к гиперактивации симпатико-адреналовой системы (САС) и в конечном итоге ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [7,9,12,19,22]. Активация последней является неизменным атрибутом эндотелиальной дисфункции [18]. Повышенный синтез ангиотензина II (А-II) приводит к повышению АД на 37% и образованию кислородных радикалов [2]. Последние могут повреждать клеточный цитоскелет, вызывая выраженные структурные изменения, что приводит к разрушению протеогликанов и коллагена, а в итоге – к нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки [1,17]. Повышение активности ангиотензинпревращающего фермента катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению

синтеза NO. Таким образом, происходит резкое нарушение дисбаланса NO/A-II в сторону уменьшения первого и повышения последнего. Так как NO и A-II в сосудистой стенке оказывают прямо противоположные эффекты, последствия такого дисбаланса многогранны: повышение тонуса гладкомышечных клеток сосудов, активизация процессов сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции сосудистой стенки [2]. Все это способствует стабилизации АД и прогрессированию гипертонической болезни.

Среди возможных причин развития АГ у пациентов с апноэ во сне С. Guilleminault et al. [15] называют избыточную симпатическую активность во время бодрствования и ухудшение вазодилатации посредством изменения функции эндотелия, что подтверждают данные настоящего исследования.

Таким образом, больные ГБ с наличием расстройств сна имеют сочетание ряда неблагоприятных в плане сердечно-сосудистого прогноза факторов в виде высокого систолического, диастолического и пульсового АД как в дневное, так и в ночное время, повышенной вариабельности величины утреннего подъема, а также учащением нарушений суточного ритма АД. При этом у больных ГБ с нарушенной функцией сна имеет место эндотелиальная дисфункция, максимально выраженная при сочетанных формах нарушений сна.

Можно думать, что нарушения сна являются одним из дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска и должны учитываться при риск-стратификации пациентов с ГБ.

SLEEP DISTURBANCES AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O.L. Barbarash, N.N. Trishkina, I.N. Sizova, N.V. Rutkovskaia, S.A. Smakotina,
I.A. Chmeleva, E.S. Shaf

The aim of this research was to study peculiarities of 24-hours profile of blood pressure and endothelial function in patients with hypertension and sleep disturbances. 42 men with II stage of hypertension were included in the study. They were separated into 3 groups: with absent sleep disturbances; with single and combined forms of sleep disturbances. The 24 – hours monitoring of blood pressure and the estimation of endothelial function by determination of metabolites of nitric oxide (NO) in the daily urine and by high resolution ultrasound testing with reactive hyperemia were performed. The analysis of results monitoring blood pressure showed that patients with combined forms of sleep disturbances had higher values of systolic and diastolic pressure, both at day – time and at night, as well as the high level of the morning blood pressure increase value. Besides, in patients with combined sleep disturbances the more number of daily rhythms disturbances as an abnormal «night - peaker» type were registered. The comparative estimation of vasomotor endothelial function revealed, that patients with sleep disturbances have the highest percentage of paradoxal vasoconstriction (75%), there being no vasoconstriction in the group with absences of sleep disturbances. The flow – mediated vasodilatation values and the level of NO metabolites in patients with hypertension with combined sleep disturbances appeared to be considerably lower compared to the group with no sleep disturbances. Thus the sleep disturbances in hypertensive patients are associated with abnormal 24-hours of blood pressure monitoring values and endothelial function disturbances.

Литература

1. Барбараш О.Л., Барбараш Н.А., Барбараш Л.С. Оксид азота и артериальное давление. – Кемерово: ООО РИФ «Весть», 2006. – 240 с.
2. Беленков Н.Ю., Мареев В.И., Агеев Ф.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. – М.: ИНСАЙТ, 2001. – <http://www.ossn.ru/kniga/EDI1.h.t.m>.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 2003. – С. 690-692.
4. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека: физиология и патология – М.: Медицина, 1989. – С. 14-20; С. 71-73.
5. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. – М: Медицина, 1974. – 383 с.
6. Воронин И.М. Сердечно-сосудистая система во время сна // Рос. кард. журн. – 2004. – №3 – С. 84-87.
7. Зелвеян П. А., Ощепкова Е. В., Арабидзе Г. Г. Синдром апноэ во сне и артериальная гипертония // Тер. арх. – 1997. – № 9. – С. 76-80.
8. Зелвеян П.А., Ощепкова Е. В., Буниatian М.С. и др. Особенности суточного профиля артериального давления у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией с синдромом апноэ/гипопноэ во сне // Тер. арх. – 2001. – №9. – С. 8-13.
9. Зильбер А.П. Синдром сонного апноэ: клиническая физиология, лечение, профилактика. – Петрозаводск, 1994. – 152 с.
10. Кательницкая Л.И., Кицьева А.А., Хаишева Л.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца у геронтологических больных // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2003. – № 2(6). – С. 19-25.
11. Ковалев И.А, Марцинкевич Г.И., Суслова Т.И., Соколов А.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-42.

12. Мартынов А.И., Вейн А.М., Елигулашвили Т.С. и др. Синдром апноэ во сне // Клин. мед. – 2002. – №11 – С. 14-17.
13. Миронов С.П., Щепин О.П., Романов А.И., Максимова Т.М. Концептуальная и экспериментальная проработка эпидемиологии нарушений сна у населения России // Кремлевск. мед. клин. вестник – 1998. – №5. – С. 8-32.
14. Guilleminault C., Robinson A Sleep-disordered breathing and hypertension: Past lessons, future directions // Sleep. – 1997. – Vol. 20. – P. 806.
15. Khatri I., Freis E. Hemodynamic changes during sleep in hypertensive patients// Circulation. – 1969. – Vol. 24. – P. 785–790.
16. Laplante M., Wu R., Moreau P. et al. Role of endothelin in the stimulation of NAD(P) H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin // II. J. Hypertens. – 2003. – Vol.21, Suppl 4. – P. 200.
17. Leeuw P., Leeuwen S., Birkenhager W. Effect of sleep on blood pressure and its correlatates // Clin Exp Hypertens. – 1985. – Vol. 7. – P. 179–186.
18. Mc Namara S., Grunstein R., Sullivan C. Obstructive sleep apnoea // Thorax. – 1993 – Vol. 48, N 7. – P. 654–764.
19. Nieto F., Young T., Lind B. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study // J. A. M. A. – 2000. – Vol. 283. – P. 1829–1836.
20. Stradling O. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology and natural history // J. Ibid. Med. – 1995. – Vol. 50 – P. 683-689.
21. Van Houwelingen K., van Uffelen R., van Vliet A. The sleep apnea syndromes // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20, N 12. – P. 858-866.

Таблица 1

Результаты суточного мониторингирования АД у пациентов с ГБ и нарушениями сна

Параметры	Показатели суточного мониторингирования сна				
	Нет патологии сна (1)	Один вариант патологии сна (2)	Сочетанная патология сна (3)	p1-2	p1-3
Дневное время суток					
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,7 ± 13,3	146,3 ± 12,4	165,4 ± 13,3	0,218	0,00027
Диастолическое АД, мм рт.ст.	91,4 ± 10,3	96,1 ± 13,0	100,8 ± 5,4	0,271	0,016
Пульсовое АД, мм рт.ст.	47,7 ± 4,5	54,6 ± 17,7	64,6 ± 13,1	0,166	0,00019
Вариабельность САД, %	13,6 ± 3,9	12,3 ± 4,3	13,2 ± 3,3	0,404	0,772
Вариабельность ДАД, %	10,8 ± 3,8	11,1 ± 3,1	10,9 ± 3,6	0,869	0,930
Индекс площади САД	75,7 ± 54,4	132,1 ± 148,9	383,1 ± 255,0	0,219	0,00058
Индекс площади ДАД	83,2 ± 82,5	131,0 ± 162,0	174,6 ± 98,4	0,351	0,0278
Ночное время суток					
Систолическое АД, мм рт.ст.	124,1 ± 11,5	128,5 ± 9,1	155,2 ± 20,7	0,229	0,00011
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,9 ± 11,3	81,5 ± 9,5	92,2 ± 12,0	0,859	0,0273
Пульсовое АД, мм рт.ст.	43,4 ± 4,4	50,4 ± 16,0	63,0 ± 15,3	0,123	0,00015
Вариабельность САД, %	12,3 ± 2,8	14,3 ± 3,7	17,2 ± 5,9	0,114	0,0188
Вариабельность ДАД, %	10,6 ± 3,0	12,2 ± 4,0	13,6 ± 3,7	0,226	0,0452
Индекс площади САД	63,6 ± 69,3	64,0 ± 57,4	244,4 ± 132,7	0,986	0,00055
Индекс площади ДАД	90,8 ± 77,3	76,0 ± 69,4	125,8 ± 71,2	0,579	0,287
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	34,5 ± 11,0	37,8 ± 20,3	51,8 ± 17,1	0,629	0,0126
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	27,6 ± 11,9	31,3 ± 13,8	40,6 ± 11,9	0,465	0,0235

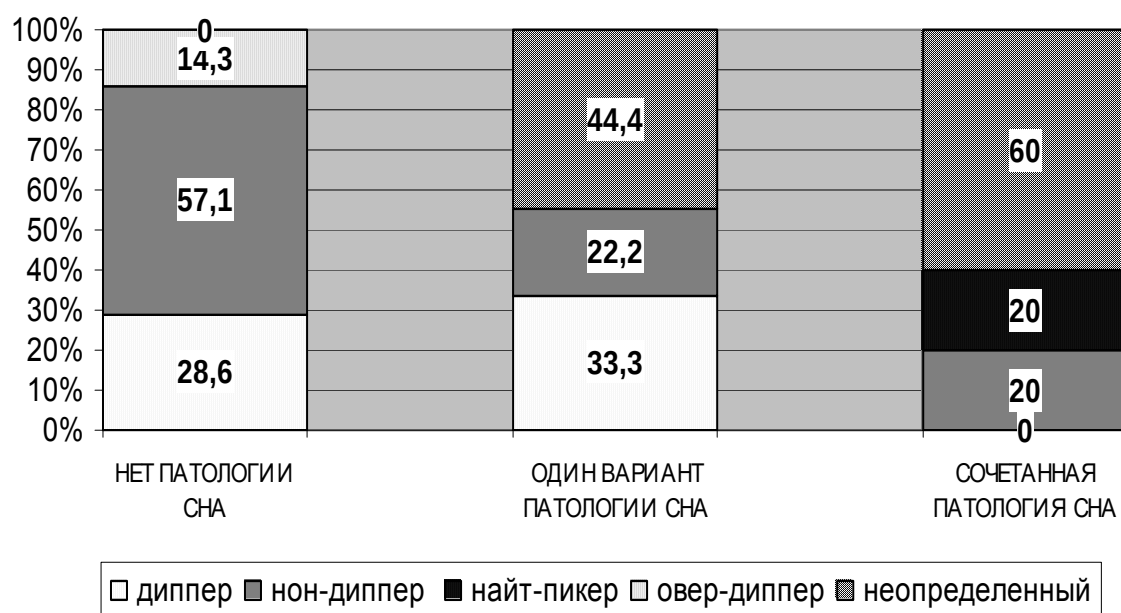


Рис. 1. Распределение пациентов с гипертонической болезнью с нарушением сна и без него в зависимости от характера суточного профиля артериального давления.

Таблица 2

**Функция эндотелия у пациентов с гипертонической болезнью с наличием
и отсутствием нарушений сна.**

Параметры	Показатели функциональной активности эндотелия в группах				
	Нет патологии сна (1)	Один вариант патологии сна (2)	Сочетанная патология сна (3)	p1-2	p1-3
Диаметр плечевой артерии, d, см ²	0,46 ± 0,07	0,46 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,168	0,484
Эндотелий зависимая вазодилатация, %	5,69 ± 1,5	2,96 ± 4,24	0,41 ± 1,6	0,027	0,00004
Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, коэф. К	0,22 ± 0,13	0,20 ± 0,25	0,01 ± 0,06	0,773	0,0006
Эндотелийнезависимая вазодилатация, %	7,41 ± 1,8	6,52 ± 2,12	7, 6 ± 4,5	0,202	0,889
Содержание NO ₂ в сут. моче, мкмоль	188,5 ± 75,9	153,8 ± 53,03	85,5 ± 48,0	0,467	0,031

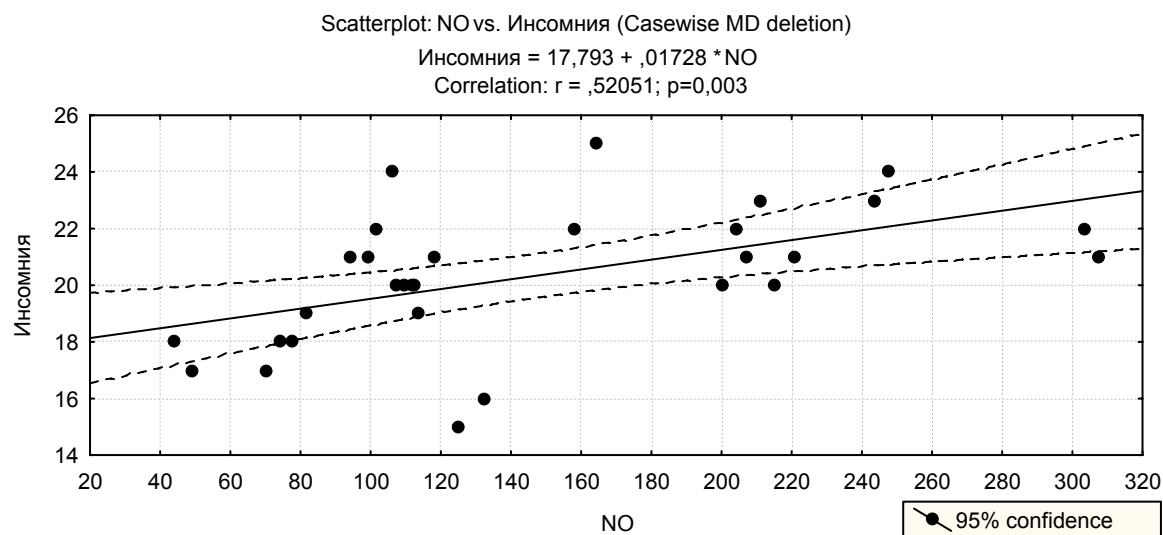


Рис. 2. Взаимосвязь выраженности инсомнии и уровня оксида азота у больных гипертонической болезнью.

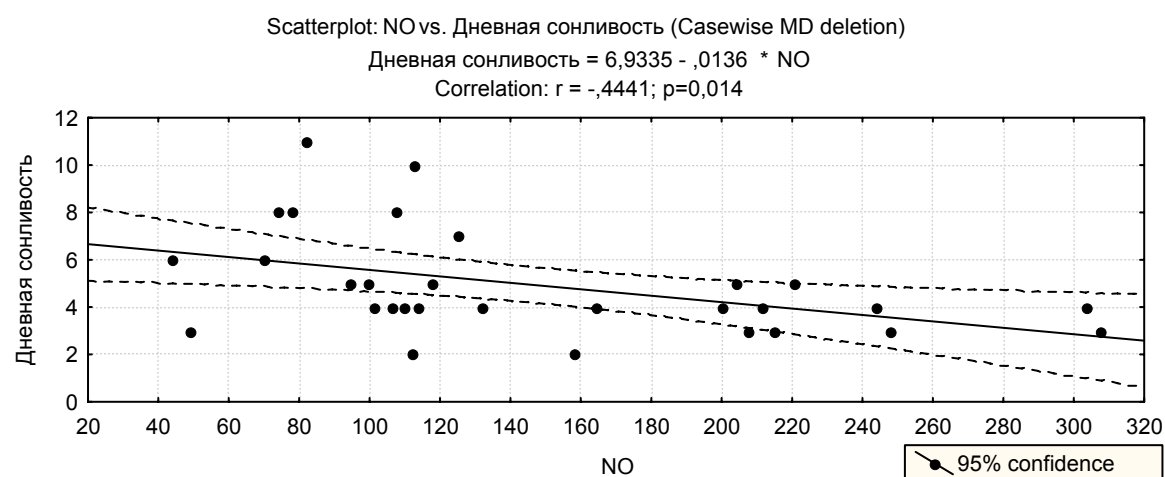


Рис. 3. Взаимосвязь выраженности дневной сонливости и уровня оксида азота у больных гипертонической болезнью II стадии.

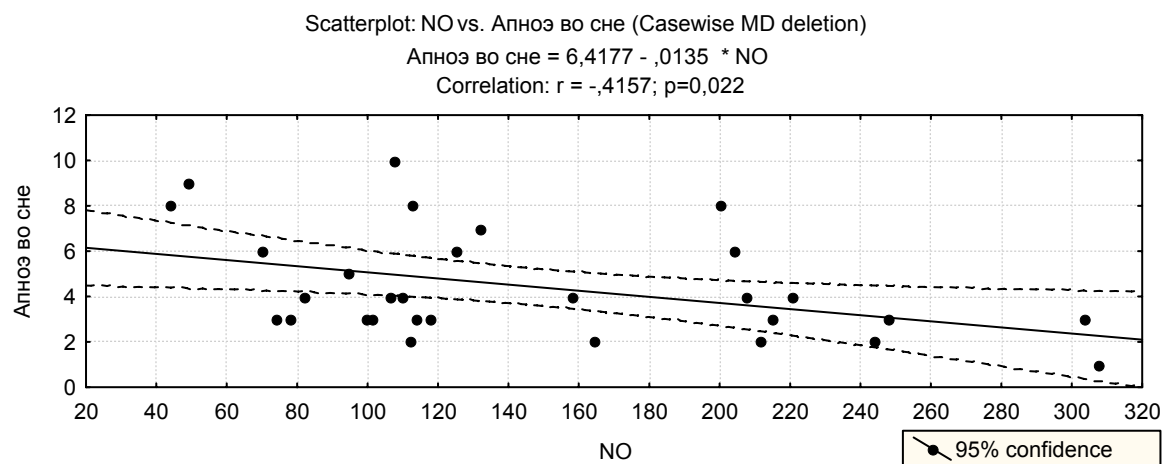


Рис. 4. Взаимосвязь выраженности проявлений апноэ во сне и уровня оксида азота у больных гипертонической болезнью II стадии.