

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С НАРУШЕНИЯМИ СНА

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

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия

* МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

olb61@mail.ru

Ключевые слова: артериальное давление, эндотелиальная функция, гипертоническая болезнь.

К настоящему времени проведено немало исследований, указывающих на взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ) с различными патологическими состояниями. Так, уже доказана роль эндотелия, в частности одного из его производных – оксида азота (NO) – в реализации многих звеньев патогенеза АГ. В то же время накоплен значительный материал, свидетельствующий в пользу вторичного по отношению к АГ характера эндотелиальной дисфункции.

В последние годы получены данные, указывающие на связь АГ с расстройствами сна. К ним относятся такие состояния, как инсомния, дневная сонливость и синдром апноэ во сне (ССА). У больных АГ частота инсомний составляет 37,1% [1], 30% таких больных имеют синдром апноэ во сне [2–5]. При этом у 40–90% больных, страдающих ССА [2–5], выявляется АГ, а на уровень АД в ночное время непосредственное влияние оказывают глубина и качество сна [6].

В единичных работах анализировалась связь между артериальной гипертензией, апноэ во сне и дисфункцией эндотелия [7], 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 явилось изучение особенностей суточного профиля АД и функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и различными нарушениями сна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 42 пациента мужского пола с гипертонической болезнью II стадии 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 [2–5].

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

Проводили 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 инсомнию, о дневной сонливости свидетельствовал суммарный показатель более 5 баллов по шкале сонливости Epworth. Кроме того, использовали анкету для скрининга синдрома «апноэ во сне», выявляемого при значениях более 4 баллов [8, 9].

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

У всех исследуемых было выполнено суточное мониторирование АД с использованием комплекса BPLab (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород) в течение 24 ч 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 3 временных периода: 24 ч, день, ночь. Оценивались «нагрузка давлением» по 2 показателям: индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП), а также вариабельность АД и величина утреннего подъема АД. В зависимости от степени ночного снижения были выделены 4 типа суточной кривой АД: «dipper» – с нормальным снижением

ем АД в ночные часы; «non-dipper» – с недостаточным ночным падением АД; «over-dipper» – с чрезмерным падением АД ночью и «night-reaker» – 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 проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95%-й 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 [10], с увеличением последних ухудшаются качество и продолжительность сна [11], при этом значительно чаще встречается синдром «апноэ во сне» [12–14]. 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 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 мониторинга 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 раза – ИП ДАД днем, а также высокий уровень величины утреннего подъема САД 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 низ-

кий 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-reaker», а пациентов 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 (рисунок).

При этом частота выявления диспропорционального суточного ритма АД была в 5,5 раза выше у больных с сочетанной патологией сна, чем в группе больных 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 – у 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 ЭНЗВД между группами не было (табл. 2).

Уровень метаболитов оксида азота оказался значительно ниже у пациентов с единичными симптомами нарушения сна по сравнению с пациентами с нормальным сном. Однако самое низкое содержание этих метаболитов оказалось в группе с сочетанной патологией сна

Таблица 1

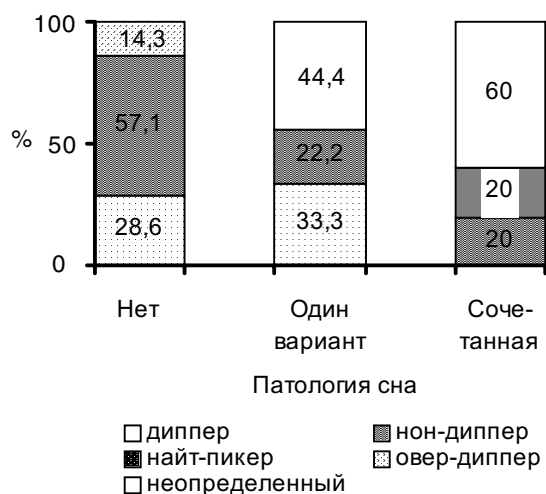
Результаты суточного мониторингирования АД у пациентов с ГБ и нарушениями сна

Показатели	Патология сна			p1-2	p1-3
	нет	один вариант	сочетанная		
дневное время суток					
АД, мм рт. ст.					
систолическое	140,7±13,3	146,3±12,4	165,4±13,3	0,218	0,00027
диастолическое	91,4±10,3	96,1±13,0	100,8±5,4	0,271	0,016
пульсовое	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
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
ДАД	83,2±82,5	131,0±162,0	174,6±98,4	0,351	0,0278
ночное время суток					
АД, мм рт. ст.					
систолическое	124,1±11,5	128,5±9,1	155,2±20,7	0,229	0,00011
диастолическое	80,9±11,3	81,5±9,5	92,2±12,0	0,859	0,0273
пульсовое	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
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
ДАД	90,8±77,3	76,0±69,4	125,8±71,2	0,579	0,287
Величина утреннего подъема, мм рт. ст.					
САД	34,5±11,0	37,8±20,3	51,8±17,1	0,629	0,0126
ДАД	27,6±11,9	31,3±13,8	40,6±11,9	0,465	0,0235

(табл. 2). Установлено, что степень различных нарушений сна связана с уровнем метаболитов оксида азота в крови. Так, выявлена прямая статистически значимая корреляция выраженности инсомнии с уровнем метаболитов оксида азота ($r=0,520$, $p=0,003$) и обратная достоверная корреляция связь между выраженностью дневной сонливости и синдрома апноэ во сне с параметрами метаболизма NO ($r=-0,444$, $p=0,014$ и $r=-0,416$, $p=0,002$, соответственно). 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



Распределение больных ГБ с нарушениями сна в зависимости от характера суточного профиля АД.

5% [7]. В период REM-сна нерегулярным становится дыхание, что может приводить к возникновению кратковременных остановок дыхания – апноэ. Физиологические апноэ короткие, их длительность не превышает 10 с. Частота их невелика, соответствует индексу апноэ (количеству апноэ в течение часа сна), равному 5 [8–10].

К значительному увеличению колебаний АД в период сна ведет ГБ. Эти колебания прослеживаются в фазе не только REM-сна, но и NREM-сна [15]. 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 [9]. В свою очередь гипоксемия, высокое отрицательное внутригрудное давление и ЭЭГ-активация, возникающие во время эпизодов апноэ, приводят к сле-

дующему 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) [5, 16–19]. Активация последней является непременным атрибутом эндотелиальной дисфункции [20]. Повышенный синтез ангиотензина II (А-II) приводит к повышению АД на 37% и образованию кислородных радикалов [21]. 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 [22, 23].

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 [21]. Все это способствует стабилизации АД и прогрессированию гипертонической болезни.

Среди возможных причин развития АГ у пациентов с апноэ во сне называют избыточную симпатическую активность во время бодрствования и ухудшение вазодилатации из-за

Таблица 2

Функция эндотелия у пациентов с ГБ с наличием и отсутствием нарушений сна

Показатели функциональной активности эндотелия	Патология сна			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	нет	один вариант	сочетанная		
Диаметр плечевой артерии, 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	0,4±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, %	7,4±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

изменения функции эндотелия [10], что подтверждают данные настоящего исследования.

ВЫВОДЫ

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. М: Медицина, 1974. 383 с.
2. Pepard P., Young T., Palta M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. P. 1378–1384.
3. Nieto F., Young T., Lind B. et al. // *J. A. M. A.* 2000. V. 283. P. 1829–1836.
4. Van Houwelingen K., van Uffelen R., van Vliet A. // *Eur. Heart J.* 1999. V. 20 (12). P. 858–866.
5. Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В., Арабидзе Г.Г. // *Тер. арх.* 1997. № 9. С. 76–80.
6. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М., 1998. 130 с.
7. Khatiri I., Freis E. // *Circulation.* 1969. V. 24. P. 785–790.
8. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека: физиология и патология. М.: Медицина, 1989. С. 14–20, С. 71–73.
9. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.М. Вейна. М. Медицина, 2003. С. 690–692.
10. Guilleminault C., Robinson A. // *Sleep.* 1997. V. 20. P. 806.
11. Кательницкая Л.И., Кициева А.А., Хаишева Л.А. // 2003. № 2 (6). С. 19–25.
12. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Сулова Т.И., Соколов А.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // *Кардиология.* 2004. № 1. С. 39–42.
13. Миронов С.П., Щепин О.П., Романов А.И., Максимова Т.М. // *Кремлевск. мед. клин. вестник.* 1998. № 5. С. 8–32.
14. Зелвеян П.А., Ощепкова Е. В., Буниatian М.С. и др. // *Тер. арх.* 2001. № 9. С. 8–13.
15. Воронин И.М. // *Рос. кард. журн.* 2004. № 3. С. 84–87.
16. Мартынов А.И., Вейн А.М., Елигулашвили Т.С. и др. // *Клин. мед.* 2002. № 11. С. 14–17.
17. Зильбер А.П. Синдром сонного апноэ: Клиническая физиология, лечение, профилактика. Петрозаводск, 1994. 152 с.
18. Namara S., Grunstein R., Sullivan C. // *Thorax.* 1993. V. 48 (7). P. 654–764.
19. Stradling O. // *J. Med.* 1995. 50. P. 683–689.
20. Leeuw P., Leeuwen S., Birkenhager W. // *Clin. Exp. Hypertens.* 1985. V. 7. P. 179–186.
21. Беленков Н.Ю., Мареев В.И., Агеев Ф.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента // М.: ИНСАЙТ. 2001. [http:// www.oss.ru/kniga/EDI1.h.t.m](http://www.oss.ru/kniga/EDI1.h.t.m).
22. Laplante M., Wu R., Moreau P. et al. // *J. Hypertens.* 2003. V. 21. (Suppl 4). P. 200.
23. Барбараш О.Л., Барбараш Н.А., Барбараш Л.С. Оксид азота и артериальное давление. Кемерово: ООО РИФ «Весть», 2006. 240 с.

FEATURES OF DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS SUFFERING FROM HYPERTENSION AND INSOMNIA

N.N. Trishkina, I.N. Sizova, N.V. Rutkovskaja, S.A. Smakotina, O.L. Barbarash

The purpose of our study was to investigate some features of a daily profile of arterial blood pressure (ABP) and endothelial function of patients with hypertension (H) and insomnia. 42 males with Stage II hypertension were studied. The patients were broken down into 3 groups: those without insomnia, with single and combinative types of sleep disorders. The patients were subjected to daily ABP monitoring (DABPM), with their endothelial function evaluated by determining the concentration of nitric oxide metabolites in daily urine and by testing reactive hyperemia by means of high-resolution ultrasound (7 MHz). DABPM data analysis demonstrated that the patients with combinative sleep disorders had the highest values of systolic and diastolic ABP both in the daytime and at night, as well as a high level of ABP rise in the morning. In addition, diurnal ABP cycle disturbances, like «night-peaker» pathologies, were more frequently observed in patients with combinative sleep disorders. A comparative analysis of the endothelium vasomotor function revealed the highest percentage of paradoxical vasoconstriction (75%) in the patients with combinative sleep disorders and no signs of vasoconstriction in the group without such sleep disorders. The endothelium-dependent vasodilatation signs and the level of nitric oxide metabolites in H patients with combinative sleep disorders were found to be considerably lower than those in patients without such disorders. Thus, sleep disorders in H patients are associated with pathological data of DABPM and endothelial dysfunction.