

*Е. К. Юшкевич, Н. П. Митьковская,
Е. А. Григоренко, И. В. Патеюк*

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Синдром обструктивного апноэ во сне широко распространен в популяции и ассоциируется с повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Однако основные нейрогуморальные процессы, опосредующие их взаимосвязь окончательно не определены. Недавние исследования продемонстрировали влияние окислительного стресса, системного воспаления, дисфункции эндотелия, коагуляционных нарушений у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне в механизме развития у них высокого кардиоваскулярного риска. Учитывая значимый вклад нарушений дыхания во сне в формирование кардиоваскулярного риска, общую и сердечно-сосудистую смертность, представляют интерес поиски маркеров высокого сердечно-сосудистого риска у данной категории лиц.

Ключевые слова: *синдром обструктивного апноэ во сне, сердечно-сосудистый риск, храп, СПАП-терапия.*

***Е. К. Yushkevich, N. P. Mitkovskaya,
E. A. Grigorenko, I. V. Pateyuk***

NEUROHUMORAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN THE PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Obstructive sleep apnea is highly prevalent in the population and is associated with an increased risk of a number of cardiovascular diseases. However, the basic processes of neurohumoral mediating their relationship are not finally determined. Recent studies have demonstrated the effect of oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, coagulation disorders in patients with obstructive sleep apnea in the mechanism of their high cardiovascular risk. Given the significant contribution of sleep apnea disorders in the formation of cardiovascular risk, general and cardiovascular mortality, it is important to find straight markers of high cardiovascular risk in this category of persons.

Key words: *obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular risk, snoring, CPAP-therapy.*

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), являясь широко распространенной патологией среди всех возрастных групп, по-прежнему редко диагностируется и не находит должного внимания в практическом здравоохранении, несмотря на его значимый вклад в формирование сердечно-сосудистого риска, увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности, потери трудоспособности, значимые экономические затраты, увеличение числа дорожно-транспортных происшествий, ухудшение качества жизни лиц, страдающих СОАС и их родственников, снижение настроения и когнитивных функций.

Эпидемиология

По данным популяционных исследований, в которых наряду с эпидемиологическими методами было применено полное сомнологическое обследование, частота СОАС в популяциях мужчин и женщин работоспособного возраста составляет 5–9% [15]. У женщин распространенность увеличивается с 3% в третьем десятилетии жизни до 36% в седьмом десятилетии. У мужчин распространенность в третьем десятилетии составляет 4% и увеличивается до 50% к седьмому десятилетию. Наиболее характерен СОАС для мужчин старше 35 лет и женщин в периоде постменопаузы, страдающих избыточным весом. Следует отметить, что в возрасте старше 50 лет гендерные различия в частоте встречаемости СОАС стираются, а в возрасте старше 60 лет нивелируется и связь с индексом массы тела (ИМТ) [1]. Лица с индексом массы тела (ИМТ) более 31 кг/м² в 26% случаев имеют индекс апноэ\гиппноэ (ИАГ) более 15 и в 60% – ИАГ более 5. Соотношение тяжелых форм к среднетяжелым и легким соответствует приблизительно 1:3:6. Среди храпящих людей СОАС страдают от 10 до 20%, а у пациентов с СОАС в 86% случаев регистрируется храп.

Роль СОАС в развитии кардиоцеребральных заболеваний

Последние десятилетия активно накапливаются доказательства причинно-следственной связи между СОАС и развитием кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Это подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими нарушение функции эндотелия и признаки раннего атеросклероза, например, увеличение толщины интима-медиа у пациентов с СОАС, и улучшением данных параметров на фоне эффективной СПАП-терапии [23]. В настоящее время взаимосвязь кардиоцеребральной патологии и СОАС не вызывает сомнений, однако степень взаимного влияния и механизмы, лежащие в основе увеличения сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска у данного контингента лиц изучены не полностью.

На основании проведенных клинических и эпидемиологических исследований получены неопровержимые доказательства влияния СОАС на развитие артериальной гипертензии (АГ). Так, по данным G. V. Robertson (2004 г.) около 40% лиц, страдающих СОАС являются гипертониками, и около 40% всех случаев резистентной АГ ассоциируется с СОАС. Более 35% лиц с АГ имеют СОАС, и около 30% лиц с СОАС страдают недиагностированной АГ [24]. Взаимосвязь между СОАС и резистентной АГ была подтверждена в исследовании M. N. Patt-Ubunata с соавт., где показано, что СОАС, определяющийся по полисомнографическому исследованию, диагностируется у 85% пациентов с резистентной АГ [29]. Установлено, что у пациентов с СОАС, как правило, нарушена суточная динамика АД: наблюдается отсутствие физиологического ночного снижения АД («non-

dipper»). Этот феномен большинство исследователей рассматривают как фактор риска повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Однако остается неясным является ли АГ единственным механизмом, приводящим к увеличению кардиоваскулярной патологии и смертности у данной категории лиц.

В настоящее время полученные данные свидетельствуют о том, что обструктивные респираторные события, сопровождаемые эпизодической гипоксией, хронической симпатической гиперактивностью, окислительным стрессом, повышением содержания фибриногена, гомоцистеина, гиперхолестеринемией, повышением давления в легочной артерии и, как следствие, гипертрофией правых отделов сердца, вызывают глубокие временные сердечно-сосудистые нарушения, которые могут привести к долгосрочному ремоделированию сердечно-сосудистой системы, повреждению сосудов, утолщению комплекса интима-медиа и ускорению развития атеросклероза, к развитию сердечной недостаточности, повышению риска повреждения атеросклеротических бляшек и последующим сердечно-сосудистым и цереброваскулярным событиям [11].

Наиболее значимо влияние СОАС на пациентов с кардиоваскулярной патологией в возрасте от 40 до 70 лет [30]. Отмечена большая частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) [2], инфаркта миокарда, цереброваскулярной болезни [3], в т. ч. инсульта, и инсулинорезистентности [4, 17] у пациентов с нарушениями дыхания во сне, а адекватное лечение СОАС сопровождается снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3, 21]. E. Shahar с соавт. в исследовании Sleep Heart Health Study, в котором приняло участие 6424 добровольца, выявили, что вероятность развития кардиоваскулярной патологии у лиц с ИАГ более 11 на 42% выше, чем у лиц с ИАГ 1,3 [37].

Крупномасштабные клинические исследования J. T. Carlson (1996), Q. Zhao (2011) определяют синдром ночного апноэ как значимый и независимый фактор, увеличивающий риск развития ИБС в 4,6 раз [25]. Распространенность СОАС у пациентов с ишемической болезнью сердца составляет около 30%, в то время как распространенность среди мужчин, госпитализированных с острым инфарктом миокарда почти 70%. D. Sorajja с соавт. обследовал 200 добровольцев без предшествующей истории заболевания ИБС: средний балл кальцификации коронарных артерий у лиц с СОАС составил 9 по сравнению с пациентами без OSA, у которых он был равен нулю. Исследователи также обнаружили, что средний балл кальцификации увеличивался пропорционально тяжести течения СОАС [38].

Несколько перекрестных исследований указывают на высокую распространенность СОАС от 12% до 53% у лиц с сердечной недостаточностью. Наличие СОАС у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза увеличивает риск смертности главным образом за счет случаев внезапной смерти. Считается, что основными триггерами в развитии ХСН у лиц с СОАС является повышение артериального давления, повышение постнагрузки левого желудочка и более высокий риск развития инфаркта миокарда [21].

Распространенность СОАС у лиц, перенесших инсульт, составляет около 60% по данным Y. Kaneko [16]. В перекрестном исследовании более 6000 лиц E. Shahar с коллегами определили, что вероятность возникновения инсульта в 1,58 раза выше у лиц с ИАГ более 11 [37].

S. Redline с соавт. наблюдали 5422 пациентов с нелеченым СОАС без предшествующего инсульта на протя-

жени около 8,7 лет. Авторами была выявлена значительная взаимосвязь между ИАГ и развитием ишемического инсульта у мужчин ($P = 0,016$). В диапазоне ИАГ от 5 до 25 рост индекса апноэ/гипопноэ ассоциировался с 6% ростом развития инсульта [32].

Общая и сердечно-сосудистая смертность у лиц с СОАС

По данным Wisconsin Sleep Cohort Study, масштабного проспективного исследования, охватившего 6441 пациента, СОАС является независимым фактором риска как общей смертности, так и смертности от ССЗ. Так при тяжелом течении СОАС риск сердечно-сосудистой смертности в 5,2 раза выше: в течение 18 лет наблюдения за нелечеными пациентами с СОАС умерло 35% пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с 7% в контрольной группе. В исследовании Sleep Heart Health Study получены данные о возрастании риска смерти мужчин в возрасте 40–70 лет в 2 раза всего лишь при суммарной длительности обструктивных дыхательных эпизодов 11 минут за 7 часов сна, что составляет 2% общего времени сна [12]. Y. Peker с соавт. приводят данные о пациентах с ИАГ более 10 с известной патологией коронарного русла, у которых в течение 5 лет наблюдалась достоверно более высокая смертность в сравнении с контрольной группой [26].

Окислительный стресс в развитии кардиоваскулярных осложнений

Современные исследования в области патогенеза различных кардиоваскулярных заболеваний все более ориентируются на изучение биохимических и молекулярно-генетических аспектов, позволяющих оценивать новые звенья патогенеза и разрабатывать новые стратегии профилактики и лечения этих широко распространенных заболеваний.

Обструктивные респираторные события, характерные для СОАС, инициируют различные патофизиологические механизмы и в сочетании с фрагментацией сна, внутригрудными качелями давления и рецидивирующей гиперкапнией представляют собой уникальную форму гипоксии, с повторяющимися короткими циклами десатурации и последующей быстрой реоксигенацией. Последняя, в свою очередь, запускает гиперактивность симпатической нервной системы, системное воспаление и окислительный стресс, ведущие к дисфункции эндотелия и метаболическим нарушениям, являющимся наиболее важными путями в развитии кардиоваскулярных осложнений [35].

Эпизоды прерывистой гипоксии формируют в тканях модель «ишемии-реоксигенации», вследствие чего развиваются процессы окислительного стресса. Первичная модель повреждения на фоне ишемии-реперфузии известна при инсульте и инфаркте миокарда. L. Lavie с соавт. (2009) сделали выводы, что именно окислительный стресс является причиной органических повреждений при СОАС со стороны сердца и сосудов [18].

У пациентов с СОАС увеличено образование нейтрофилами супероксида, наблюдается повышение биомаркеров перекисного окисления липидов, что подтверждает патофизиологическую основу окислительного стресса у данного контингента пациентов. Циклические эпизоды гипоксии-реоксигенации, которые аналогичны сердечной ишемии/реоксигенации, приводят к истощению АТФ, активации ксантиноксидазы и увеличению образования свободных радикалов. СПАП-терапия, по данным P. Celec, уменьшает уровень окислительного стресса у пациентов с СОАС [5].

G. Malakasioti с коллегами (2012 г.) в исследовании с участием детей с СОАС, выявили повышенный уровень перекиси водорода в конденсате выдыхаемого воздуха, что является косвенным показателем изменения окислительно-восстановительного состояния в дыхательных путях [20]. Окислительный стресс активирует экспрессию генов, чувствительных к измененному окислительно-восстановительному состоянию, что приводит к увеличению синтеза ряда белковых продуктов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина, и эндотелина-1. Окислительный стресс проявляется также формированием пула окисленных липопротеидов низкой плотности, вызывающих активацию воспалительного процесса, увеличение риска тромбообразования в артериях, индукцию цитокинов и металлопротеиназ, приводящих к повреждению фиброзной капсулы бляшки, и способствует хронической интермиттирующей гипоксии, характерной для СОАС. Патогенетический механизм окислительного стресса запускает экспрессию синтазы оксида азота, адгезивных молекул и выделение фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, тромбксана А2 и прочих индукторов воспаления.

M. Yamauchi (2005 г.) были изучены 32 пациента с СОАС и 15 пациентов группы контроля, у которых количественно оценивали уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (ENOS), фосфорилированную ENOS (активную форму фермента, ответственного за производство NO), циклооксигеназу-2, индуцированную синтазу NO и нитротирозин. Авторы также оценивали реактивность сосудистой стенки с помощью поток-опосредованной дилатации [40]. Уровни ENOS и фосфорилированной ENOS снижались на 59% и 94%, соответственно, у пациентов с нелеченой СОАС, а нитротирозин и циклооксигеназа-2 были в 5 раз выше. У пациентов, которые использовали СПАП ≥ 4 часа в сутки, уровни нитротирозина и циклооксигеназы-2 значительно снижались, а уровни экспрессии ENOS и фосфорилированные ENOS восстановились. Поток-опосредованная дилатация сосудистой стенки у лиц с СОАС значительно снизилась, а применение СПАП-терапии не менее 4 часов в день значительно улучшило функцию эндотелия.

Оксид азота, как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления и процессах коагуляции крови, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Совершенно закономерно, что снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и тромбоз.

Среди наиболее важных сосудосуживающих веществ эндотелин-1, пептидный гормон, секретируемый под действием гипоксии. Увеличение его продукции обусловлено инактивацией оксида азота и может впоследствии стать причиной развития вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции. Исследования B. G. Phillips и S. Saarelainen выявили, что у больных СОАС определяются более высокие уровни эндотелина-1 [27, 36]. Тем не менее, F. Grimpen с соавт. сделали противоположные выводы [13]. Это расхождение можно объяснить различиями в структуре исследований. Группы исследованных B. G. Phillips и S. Saarelainen пациентов были более тяжелыми, и, таким образом, имели более серьезные уровни десатурации кислорода, которые действовали в качестве триггера секреции эндотелина-1. Sjøgur с соавт. показали, что пациенты, страдающие АГ на фоне СОАС, имели более высокие уровни эндотелина-1 в плазме, чем у здоровых лиц, причем уровень эндотелина-1 коррелировал с ИАГ [10].

Системное воспаление и дисфункция эндотелия в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц с СОАС

Известно, что для пациентов с СОАС характерно как местное (в области носоглотки, бронхов), так и системное воспаление. Системное воспаление является ключевым фактором развития атеросклероза, что подтверждается многочисленными исследованиями, доказавшими связь этих процессов с хронической интермиттирующей гипоксией, характерной для СОАС. Как результат хронического воспаления, в плазме повышается уровень медиаторов воспаления, включая С-реактивный белок, цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α), молекул межклеточной адгезии (ICAM), sE-селектина, sP-селектина и других, связанных со свертывающей системой крови.

Дисфункция эндотелия является ранним маркером сосудистых изменений, предшествующих клиническим проявлениям сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [14]. Эндотелиальная дисфункция и образуемые эндотелием нейроморальные вещества опосредуют атеросклеротический процесс. Путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии местное воспаление в атеросклеротической бляшке поддерживается провоспалительными цитокинами, что играет существенную роль в развитии атеротромботических осложнений.

СРБ – белок, способствующий атерогенезу путем стимулирования синтеза липопротеидов низкой плотности макрофагами. Уровень СРБ является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов у пациентов с ССЗ и здоровых лиц. Данные о влиянии СОАС на уровень СРБ противоречивы. Большинство исследователей выявляют повышенный уровень СРБ, у лиц, страдающих СОАС [7].

Однако ряд исследований не выявил связи между СРБ и СОАС, заключив, что повышение уровня СРБ достоверно связано со степенью ожирения [34]. Чтобы установить значимость СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц с СОАС S. Ryan с коллегами (2007г.) исследовали уровень СРБ у тщательно подобранных групп пациентов с СОАС и группы контроля. Авторы выявили, что уровень СРБ был схож у лиц без СОАС, лиц с умеренным и тяжелым СОАС, но был значительно выше у лиц с тяжелым СОАС и ожирением. Они сделали выводы, что уровень СРБ не связан с СОАС, выявив независимую связь этого медиатора воспаления с ожирением [34].

Исследования демонстрируют повышенный уровень ИЛ-6 у пациентов с СОАС в сравнении с контрольными группами. ИЛ-6 ответственен на продукцию печенью СРБ. Также он интенсивно продуцируется висцеральными жировой тканью у лиц с ожирением. Ряд исследований продемонстрировал корреляцию между уровнем ИЛ-6 и ИАГ [19], в то время как иные исследователи не выявили такой закономерности [22].

Циркулирующие молекулы адгезии связаны с эндотелиальной дисфункцией, что приводит к сосудистым осложнениям, ассоциирующимся с СОАС, поскольку они способствуют взаимодействию лейкоцитов с сосудистой стенкой. Небольшое количество исследований уровня ICAM у пациентов с СОАС демонстрируют повышенный уровень молекул в сравнении с группой контроля. Исследование ICAM-1 выявило корреляцию их уровня с тяжестью СОАС, уровнем ночной гипоксемии [30]. Исследования T. U. Ciftci (2004), S. Ryan (2005) демонстрируют повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов, гемо-

кинов и молекул адгезии и значительное снижение их уровня на фоне проводимой СПАП-терапии [8, 34].

Известно, что роль молекул межклеточной адгезии велика в атерогенезе, процессах воспаления в сосудистой стенке, в неопролиферативных процессах и в гемостазе. В недавнем исследовании 80 некурящих мужчин S. Cofta с соавт. (2013) нашли постепенное увеличение концентраций sP-селектина, sE-селектина sP-селектина, sL-селектина с тяжестью СОАС [9]. Несмотря на небольшое количество работ, посвященных их исследованию у лиц с СОАС, обнаружена достоверная связь уровня sP-селектина, sE-селектина с возрастом, ИМТ, ИАГ [28]. Однако учитывая небольшие выборки, различия в методах исследования маркеров, требуется дальнейшее исследование в этом направлении.

Уровень гомоцистеина расценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. ИБС, атеросклероза, АГ, инсульта, и тесно связан с их прогнозом [23]. У лиц с повышенным содержанием гомоцистеина увеличивается риск развития инфаркта миокарда и смерти.

Патофизиологической основой этой связи является дисфункция эндотелия и нарушения в системе коагуляции. Повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется с повреждением сосудистой стенки вследствие развития ее воспаления с дальнейшим образованием атеросклеротических бляшек. Результаты проведенных исследований уровня гомоцистеина у лиц с СОАС носят неоднозначный характер. В основном это связано с различным дизайном исследований и небольшой выборкой пациентов. Однако проведенный недавно метаанализ выявил, что уровень гомоцистеина у лиц с СОАС выше на 3, 11 мкмоль/л в сравнении с группой контроля, что позволяет предположить, что гипергомоцистеинемия является одним из механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц, страдающих СОАС [23]. А в исследовании P. Steiropoulos (2007) отмечено снижение уровня гомоцистеина на фоне 6-месячного курса СПАП-терапии [39]. Проведенные исследования M. Chen с соавт. (2011) продемонстрировали, что тяжесть СОАС достоверно связана с повышенным уровнем гомоцистеина у пациентов с ишемическим инсультом, и эта ассоциация не зависит от других факторов, которые вызывают повышение уровня гомоцистеина [6].

За прошедшие десятилетия благодаря многочисленным исследованиям и совершенствованию техники медицина сна далеко продвинулась не только в понимании патофизиологических основ нарушения дыхания во сне, но и в лечении этих расстройств. Однако, несмотря на большой интерес к проблемам взаимосвязи ССЗ с СОАС, остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Литература

1. Литвин, А. Ю., Чазова И. Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизмы возникновения, клиническое значение, связь с сердечно – сосудистыми заболеваниями, принципы лечения // Кardiологический вестник. – 2009. – Т. IV, № 2. – С. 89–103.
2. Митьковская, Н. П., Григоренко Е. А., Лазарь Е. А., Пинчук А. Ф. Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ сна как фактора риска ишемической болезни сердца // Военная медицина. 2013. № 1. – С. 127–133.
3. Arzt, M., Young T., Finn L., Skatrud J. B., Bradley T. D. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke // The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005 Dec 1; Vol. 172(11). – P. 1447–51.
4. Bakker, J. P., Weng J., Wang R., Redline S., Punjabi N. M., Patel S. R. Associations between Obstructive Sleep Apnea, Sleep

Duration, and Abnormal Fasting Glucose. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015 Sep. 15; Vol. 192(6). – P. 745–53.

5. Cefec, P., Hodosy J., Behuliak M. et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure // *Sleep and Breathing*. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 393–398.

6. Chen, M., Wu B., Ye X., Zhou Z., Yue X., Wang Q., Wang W., Jiang Y., Lian X., Chen Z., Xu G., Liu X. J. Association between plasma homocysteine levels and obstructive sleep apnoea in patients with ischaemic stroke // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2011 Nov. – Vol. 18(11). – P. 1454–7.

7. Chien, M. Y., Lee P., Tsai Y. F., Yang P. C., Wu Y. T. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea // *Sleep Breath*. – 2012. – Vol. 16. – P. 629–37.

8. Ciftci, T. U., Kokturk O., Bukan N., Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. – 2004 Oct. – Vol. 21. (2). – P. 87–91.

9. Cofra, S., Wysocka E., Dziegielewska-Gesiaketal S. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 756. – P. 113–119.

10. Gjorup, P. H., Sadauskiene L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B. and Pedersen E. B. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease 1 // *The American Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 44–52.

11. Gottlieb, D. J., Yenokyan G., Newman A. B., O'Connor G. T., Punjabi N. M., Quan S. F., Redline S., Resnick H. E., Tong E. K., Diener-West M., Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study // *Circulation*. – 2010 Jul. 27. – Vol. 122(4). – P. 352–60.

12. Gottlieb, D. J. The Sleep Heart Health Study: a progress report // *Current Opinion in Pulmonary Medicine – Medscape*. – 2008 Nov. – Vol. 14(6). – P. 537–42.

13. Grimpen, F., Kanne P., Schulz E., Hagenah G., Hasenfuß G., Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea // *European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 15, № 2. – P. 320–325.

14. Halcox, J. P. J., Donald A. E., Ellins E. et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119(7). – P. 1005–1012.

15. Jennum, P., Soul A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnea in a Danish population age 30–60 // *Journal of Sleep Research*. – 1992. – Vol. 1. – P. 240–244.

16. Kaneko, Y., Hajek V. E., Zivanovic V., Raboud J., Bradley T. D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26(3). – P. 293–297.

17. Kent, B. D., McNicholas W. T., Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea // *Journal of Thoracic Disease*. – 2015 Aug; Vol. 7(8). – P. 1343–57.

18. Lavie, L., Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33(6). – P. 1467–84.

19. Liu, Z., Xu Y., Hua Q., Wang Y., Liu R., Yang Z. Additive effects of obstructive sleep apnea syndrome and hypertension on inflammatory reaction // *African Journal Biotechnology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 11738–44.

20. Malakasioti, G., Alexopoulos E., Befani C. et al. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA // *Sleep and Breathing*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 703–708.

21. Marin, J. M., Carrizo S. J., Vicente E., Agusti A. G. N. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365(9464). – P. 1046–1053.

22. Mehra, R., Storfer-Isser A., Kirchner H. L. et al. Soluble interleukin 6 receptor: a novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder // *Archives of Internal Medicine Journal*. – 2006. – Vol. 166. – P. 1725–31.

23. Niu, X., Chen X., Xiao Y., Dong J., Zhang R., Lu M., Kong W. The differences in homocysteine level between obstructive sleep apnea patients and controls: a meta-analysis... *PLoS One*. 2014 Apr 25. Vol. 9(4).

24. Parati, G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M. R., Grote L., Tkacova R., Lévy P., Riha R., Bassetti C., Narkiewicz K., Mancia G., McNicholas W. T. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension // *The European Respiratory Journal*. – 2013 Mar. – Vol. 41(3). – P. 523–38.

25. Peker, Y., Carlson J., Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28. – P. 596–602.

26. Peker, Y., Hedner J., Kraiczi H., Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease // *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000 Jul. – Vol. 162(1). – P. 81–6.

27. Phillips, B. G., Narkiewicz K., Pesek C. A., Haynes W. G., Dyken M. E. and Somers V. K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure // *Journal of Hypertension*. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 61–66.

28. Pilkauskaitė, G., Miliuskas S., Vitkauskienė A., Sakalauskas R. Vascular adhesion molecules in men with obstructive sleep apnea: associations with obesity and metabolic syndrome // *Sleep Breath*. – 2014 Dec. – Vol. 18(4). – P. 869–74.

29. Pratt-Ubunama, M. N., Nishizaka M. K., Boedefeld R. L., Co-field S. S., Harding S. M., Calhoun D. A. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension // *Chest*. – 2007 Feb. – Vol. 131(2). – P. 453–9.

30. Priou, P., Gagnadoux F., Tesse A. et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea // *The American Journal of Pathology*. – 2010. – Vol. 177. – P. 974–83.

31. Rajagopalan, N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder // *Journal of Postgraduate Medical*. – 2011 Apr–Jun. – Vol. 57(2). – P. 168–75.

32. Redline, S., Yenokyan G., Gottlieb D. J. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182(2). – P. 269–277.

33. Ryan, S., Nolan G. M., Hannigan E., Cunningham S., Taylor C., McNicholas W. T. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 509–14.

34. Ryan, S., Taylor C. T., McNicholas W. T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome // *Circulation*. – 2005 Oct. 25. – Vol. 112(17). – P. 2660–7.

35. Ryan, S., Taylor C. T., McNicholas W. T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 631–636.

36. Saarelainen, S., Hasan J. Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea // *European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 16, № 4. – P. 794–795.

37. Shahar, E., Whitney C. W., Redline S., Lee E. T., Newman A. B., Javier Nieto F., O'Connor G. T., Boland L. L., Schwartz J. E., Samet J. M. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study // *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163. – P. 19–25.

38. Sorajja, D., Gami A. S., Somers V. K., Behrenbeck T. R., Garcia-Touchard A., Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease // *Chest*. – 2008. – Vol. 133(4). – P. 927–933.

39. Steiropoulos, P., Tsara V., Nena E., Fitieli C., Kataropoulou M., Froudarakis M., Christaki P., Bouros D. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest*. – 2007 Sep. – Vol. 132(3). – P. 843–51.

40. Yamauchi, M., Nakano H., Maekawa J. et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea // *Chest*. – 2005. – Vol. 127(5). – P. 1674–1679.

Поступила 25.12.2015 г.