

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

А.В. Маркин^{1,2}, Т.И. Мартыненко², Г.И. Костюченко³, И.Я. Цеймах¹, Я.Н. Шойхет¹

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²КГБУЗ «Городская больница № 5», Барнаул;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

Контакты: Алексей Вячеславович Маркин sibirson@gmail.com

В статье анализируются причинно-следственные связи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При СОАС в ответ на интермиттирующую гипоксию и фрагментацию сна происходит активация симпатической нервной системы, провоспалительной и прокоагуляционных систем, эндотелиальная дисфункция и ускоренное развитие атеросклероза, что приводит к увеличению риска ССЗ. Применение CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) снижает риск смерти у больных СОАС.

Ключевые слова: системное воспаление, синдром обструктивного апноэ сна, CPAP-терапия, гипоксия

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

A. V. Markin, T. I. Martynenko, G. I. Kostyuchenko, I. Ya. Tseimakh, Ya. N. Shoikhet

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul;

²City Hospital Five, Barnaul;

³Regional Clinical Hospital, Barnaul

The paper analyzes the cause-and-effect relations of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiovascular diseases (CVD). In OSAS, there is activation of the sympathetic nervous system and proinflammatory and procoagulant systems, endothelial dysfunction, and accelerated atherosclerosis in response to intermittent hypoxia and sleep fragmentation, which leads to increased risk for CVD. Continuous positive airway pressure therapy reduces the risk of death in patients with OSAS

Key words: systemic inflammation, obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure therapy, hypoxia

Введение

Американская академия медицины сна определяет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ, прекращения легочной вентиляции во время сна продолжительностью минимум 10 с, следующие за ними кратковременные эпизоды гипоксемии и бессознательные (регистрируемые на электроэнцефалограмме) пробуждения (реакции arousal) [1].

Результаты крупных популяционных исследований, проведенных в США, Европе, Австралии и Азии, показали, что примерно у 1 из 5 взрослых имеются инструментальные признаки СОАС [2]. Чаще СОАС встречается у мужчин (1–5 %), чем у женщин (0,5–2 %) [3].

Критериями СОАС, согласно Американской академии медицины сна, являются: число обструктивных событий (апноэ, гипопноэ + пробуждения, связанные с дыханием) при полисомнографии больше 15 в час

или свыше 5 в час у пациентов, имеющих хотя бы один из следующих симптомов: непреднамеренные эпизоды засыпания, дневная сонливость, неосвежающий сон, усталость, бессонница, пробуждения от нехватки воздуха, одышка или удушье, а также жалобы партнера на громкий храп, остановки дыхания или и то и другое во время сна пациента [1].

В настоящее время доказана связь СОАС с артериальной гипертензией (АГ), острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца и инсультом [4, 5]. Риск летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза [4]. Применение CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) значительно снижает риск смерти больных, страдающих СОАС [5].

Основными факторами развития осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС являются интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна, что ведет к повышению активности сим-

патической нервной системы, усилению провоспалительных и прокоагуляционных процессов, повреждению эндотелия и атеросклерозу [6].

По данным J. He et al. (1988), кумулятивная летальность от всех причин в течение 5 лет среди 246 больных СОАС, не получающих лечение, составила 10,6 % [7]. Выживаемость в течение 8 лет – 63 % [8]. В исследовании A. Anandam et al. продемонстрирована кумулятивная летальность, которая среди 212 пациентов с тяжелым СОАС составила 19,8 %, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 13,7 % в течение 7 лет наблюдения. Это были случаи смерти в результате инсульта, острого инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, фатальных нарушений ритма сердца. В группе лиц, находившихся на длительной СРАР-терапии ($n = 177$) и имеющих тяжелый СОАС, в исследовании A. Anandam et al. (2013) кумулятивная летальность составила 7,3 %, летальность от ССЗ – 3,4 % [9].

В нашем обзоре представлены данные о связи СОАС и факторов риска ССЗ.

Атеросклероз и синдром обструктивного апноэ сна

Атеросклероз на сегодняшний день понимается как хронический воспалительный процесс и наряду с гемодинамическими и метаболическими факторами является фактором риска развития ССЗ при СОАС [10].

Системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми факторами атерогенеза [10]. В исследовании L. F. Drager et al. (2005) показано, что у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля отмечается увеличение комплекса интима–медиа независимо от других факторов риска ССЗ [11]. По данным J. Turmel et al. (2009), десатурации гемоглобина кислородом в результате СОАС являются причиной атеросклероза коронарных артерий [12].

Хроническая интермиттирующая гипоксия (ХИГ) проявляется повторяющимися циклами гипоксии–реоксигенации и является независимым фактором развития атеросклероза при СОАС [11]. V. Savransky et al. (2007) продемонстрировали ключевую роль ХИГ в развитии атеросклероза на модели грызунов [13].

Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Системное воспаление является ключевым фактором в атерогенезе, что подтверждено на сегодняшний день многочисленными исследованиями, доказавшими связь этих процессов с ХИГ при СОАС [10, 13, 14].

Факторы транскрипции, индуцированные гипоксией. Фактор, индуцированный гипоксией-1 (HIF-1), является регулятором кислородного гомеостаза клеток и определяет их адаптивную реакцию на гипоксию [15]. При гипоксических состояниях HIF-1 индуциру-

ет экспрессию адаптивных генов, таких как гены эритропоэтина (*EPO*) и сосудистого фактора роста (*VEGF*). В условиях цикличности гипоксии активность HIF-1 может принять характер дезадаптации, нарушая процессы апоптоза, стимулируя формирование раковых клеток и инвазию ими, появление новых клеток воспаления [15, 16].

Активность HIF-1 возрастает на фоне тяжелой ХИГ. У лиц с СОАС увеличивается уровень *VEGF* и *EPO* – продуктов генной стимуляции HIF-1 [17]. Определена также ключевая роль HIF-1 в генерации оксидативного стресса и каротидной регуляции системной гипертензии. E. Belaidi et al. в экспериментальном исследовании (2009) показали, что ХИГ является ведущим фактором в регуляции системы активации эндотелина в миокарде у крыс, что подтверждает возможную роль HIF-1 в возникновении сердечно-сосудистых осложнений при СОАС [16].

В работе C. Regazzetti et al. (2009) было продемонстрировано, что HIF-1 может вызывать дисфункцию жировой ткани и инсулинорезистентность у лиц с ожирением [18].

При СОАС также исследована роль нуклеарного фактора κB (NF- κB) – семейного провоспалительного фактора транскрипции. Гипоксия способствует генерации воспаления посредством активации стимулирующего влияния NF- κB на экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-8 (IL-8) [19]. A. K. Htoo et al. (2006) продемонстрировали увеличение уровня NF- κB -индуцированных цитокинов и молекул адгезии у пациентов с СОАС [20].

В ряде зарубежных исследований показана потенциальная синергичная взаимосвязь между HIF-1 и NF- κB двумя путями, запускаемыми гипоксией [21, 22]. В работе V. Y. Polotsky et al. (2010) показано, что HIF-1 может активироваться негипоксическими стимулами, такими как ФНО- α и свободные кислородные радикалы [21]. В свою очередь, HIF-1 α -промоутер содержит активный NF- κB -связывающий сайт [21].

Маркеры воспаления при СОАС. С-реактивный белок (СРБ) способствует атерогенезу путем стимуляции синтеза липопротеинов низкой плотности макрофагами, количество которых возрастает в результате экспрессии эндотелиальными клетками молекул адгезии и белка хемоаттракции моноцитов-1 [11, 13]. Уровень СРБ является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов у здоровых людей и у пациентов с ССЗ [23]. Дисфункция висцеральной жировой ткани является важным стимулом синтеза СРБ через продукцию интерлейкина-6 (IL-6) у лиц с ожирением. В исследовании подчеркивается роль IL-6 в развитии сахарного диабета и ССЗ [22, 23].

Данные о влиянии СОАС на уровень СРБ и IL-6 противоречивы. В исследовании T. Yokoe et al. (2009)

показаны повышенный уровень СРБ у пациентов с СОАС и нормализация этого показателя на фоне СРАР-терапии. Другие исследования демонстрируют противоречивые результаты и доказывают важность коморбидности в повышении уровня СРБ и IL-6 [24]. Ожирение и дисфункция жировой ткани, по мнению M. Kohler et al. (2003), может играть более значимую роль в повышении уровня СРБ и IL-6 [25].

Продукция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и IL-8, контролируется NF- κ B [13, 20]. СРАР-терапия ведет к значительному уменьшению уровня ФНО- α и IL-8 [26]. Лечение больных СОАС растворимым блокатором ФНО- α -рецепторов привело к значительному уменьшению дневной сонливости, что подтверждает многостороннее влияние провоспалительных медиаторов воспаления у пациентов с СОАС, в том числе связь повышенного уровня ФНО- α и избыточной дневной сонливости [27].

Молекулы циркулирующей и эндотелиальной адгезии способствуют воспалению и дисфункции эндотелия [13]. A. Ursavas et al. (2007) продемонстрировали повышение уровня молекул адгезии у пациентов с СОАС [28]. L. Dyugovskaya et al. показали связь между активацией клеток воспаления и экспрессией молекул адгезии в популяции больных СОАС [29].

Уровень гомоцистеина в настоящий момент оценивается как независимый фактор риска ишемической болезни сердца, АГ, атеросклероза и инсульта [30]. A. Svatikova et al. (2004) считают, что высокий уровень плазменного гомоцистеина сочетается с дисфункцией эндотелия, утолщением комплекса интима-медиа и гиперкоагуляцией [30]. Повышенный уровень гомоцистеина при СОАС связан с процессами оксидативного стресса в результате эпизодов гипоксии-реоксигенации и может вызывать ремоделирование сосудов. В исследовании P. Steiropoulos et al. (2007) отмечено снижение уровня гомоцистеина на фоне 6-месячного курса СРАР-терапии [31].

Роль симпатической активации при развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с СОАС имеют дисрегуляцию вегетативной нервной системы. Эпизоды апноэ ассоциируются с повышением активности симпатической нервной системы (СНС). В значительной мере дисфункция вегетативной нервной системы обусловлена изменением хеморецепторного рефлекса каротидных тельц в результате ХИГ. Интермиттирующая гипоксия влияет на функцию хеморецепторов сонных артерий, усиливает каротидный рефлекторный ответ на гипоксию [32]. Каротидные тельца животных, подвергшиеся ХИГ, становятся более чувствительными к острым изменениям парциального давления кислорода в крови. Также гипоксией индуцируется секреция катехоламинов моз-

говым слоем надпочечников [33]. Молекулярные механизмы изменения чувствительности хеморецепторов и повышения симпатического тонуса до конца не изучены, вместе с тем ясна роль эндотелина-1 и 5-гидрокситриптамина в ответе каротидных хеморецепторов на ХИГ [34]. Повышенный тонус СНС ведет к развитию АГ у пациентов с СОАС. Пик активности СНС приходится на момент окончания эпизода апноэ [35, 36]. Постоянная чрезмерная стимуляция СНС ведет к снижению чувствительности барорецепторов, нарушению функций центральной нервной системы, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон со снижением чувствительности почек к предсердному натрий-уретическому пептиду, что способно вызвать стабильную АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы [35, 37]. Имеются данные об участии процессов тонизации СНС в развитии хронической сердечной недостаточности у пациентов с СОАС [10, 38]. Применение СРАР-терапии устраняет повышенный тонус СНС при СОАС [39].

Роль оксидативного стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

В результате эпизодов апноэ/гипопноэ у больных СОАС в тканях формируется модель ишемии-реоксигенации, вследствие чего развиваются процессы оксидативного стресса [40]. Первичная модель повреждения на фоне ишемии-реперфузии известна при инсульте и инфаркте миокарда. L. Lavie et al. (2009) показано, что именно оксидативный стресс является причиной органических повреждений при СОАС и его осложнениях со стороны сердца и сосудов [40].

Роль оксидативного стресса подтверждается генерацией свободных кислородных радикалов (СКР) в каротидных тельцах и мозговом слое надпочечников в ответ на ХИГ [41], повышением их уровня в плазме, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [42]. Выраженность оксидативного стресса зависит от степени ночной гипоксемии [43]. Оксидативный стресс ассоциирован у больных СОАС с нарушением регуляции секреции эндотелиальной синтазой (eNOS) оксида азота (NO) и ингибированием репарации эндотелия. У больных СОАС при нормальном весе увеличение толщины комплекса интима-медиа коррелирует с появлением маркеров оксидативного стресса [44]. СОАС может также вести к редукции антиоксидантной емкости [45]. Использование СРАР-терапии или устройств выдвижения нижней челюсти нормализует активность СКР, восстанавливает функцию eNOS, антиоксидантную емкость и способность к репарации эндотелия [44]. Использование ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола) и антиоксидантов (аскорбиновой кислоты) продемонстрировало улучшение эндотелиальной функции при СОАС [46].

Роль эндотелиальной дисфункции

Эндотелий играет важную роль в физиологическом функционировании организма – от контроля над сосудистым тонусом до воспаления и процессов гемостаза [47]. К серьезным последствиям ведут процессы повреждения эндотелия. Повреждение эндотелия является фактором развития атеросклероза, изменяет нормальные процессы гомеостаза. Это состояние проявляется как дисфункция эндотелия. Эндотелий секретирует NO посредством регуляции eNOS, что ведет к вазодилатации. Этот процесс известен как поток-зависимая вазодилатация [47]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением физиологического баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами, дисрегуляцией ответа на измененный поток крови или на действие вазоактивных медиаторов, таких как ацетилхолин [8, 11].

В исследовании Sleep Heart Health Study показано нарушение поток-зависимой вазодилатации у пациентов с СОАС [48]. Степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с уровнем насыщения гемоглобина кислородом в ночной период, в меньшей степени с индексом апноэ/гипопноэ, подтверждая ключевую роль гипоксемии [8, 11].

Механизмы эндотелиальной дисфункции при СОАС, такие как депривация сна, воздействие NO циркулирующих микрочастиц, хорошо изучены и действуют синергично.

Депривация сна играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Это было доказано в экспериментальных исследованиях [49] и исследованиях на здоровых добровольцах, лишенных сна [50]. Депривация сна в течение 96 ч у крыс привела к значительному повышению уровня эндотелина. Тотальная депривация сна у здоровых добровольцев в течение 40 ч стала причиной сосудистой дисфункции с последующим увеличением симпатической активности [50]. Усиление эндотелий-зависимой вазоконстрикции было отмечено в группе здоровых людей, спящих менее 7 ч [51]. У пациентов с СОАС показано повышение активности системного воспаления и протромботической активности [10, 52, 53].

NO-продукция. Ключевым медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации является NO. Уменьшение циркулирующего NO продемонстрировано у пациентов с СОАС в сочетании с возрастанием плазменного уровня эндогенных ингибиторов eNOS. В то время как гипоксия детерминирует eNOS-продукцию, оксидативный стресс генерирует циклические эффекты, связанные с гипоксией–реоксигенацией, что ингибирует экспрессию и фосфорилирование eNOS. CPAP-терапия восстанавливает eNOS-активность и уровень NO [54].

Вазоконстрикция при СОАС. Наиболее исследованной в отношении вазоконстрикции при СОАС является молекула эндотелина-1, способствующая развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Иссле-

дование P.H. Gjorup et al. (2007) подтвердило возрастание эндотелина-1 у больных СОАС. Показана прямая зависимость уровня эндотелина-1 от значения индекса апноэ/гипопноэ у больных СОАС [55]. Существует и другое мнение, что влияние СОАС на уровень эндотелина-1 незначительно. Более значимым авторы считают влияние сопутствующей патологии системы кровообращения [56].

Микрочастицы – небольшие пузырьки, распространяемые циркулирующими клетками [11, 57]. Они выбрасываются в ответ на клеточную активацию в результате острого стресса и клеточного апоптоза. Исходно микрочастицы рассматривались просто как клеточные обломки. Но в последнее время считается, что микрочастицы обладают значительной прокоагуляционной и провоспалительной активностью и ассоциируются с эндотелиальной дисфункцией. Некоторые исследования показывают связь СОАС с повышенным уровнем микрочастиц. Так, в работах P. Priou et al. и L. Ayers et al. продемонстрировано, что даже при отсутствии дневной сонливости у пациентов с СОАС возрастает концентрация микрочастиц активных лейкоцитов и тромбоцитов [57, 58].

Репарация эндотелия. Способность к репарации эндотелия достаточно низкая, и восстановление эндотелия зависит от пула циркулирующих клеток-предшественников. Уменьшение числа циркулирующих клеток-предшественников эндотелия является предиктором дисфункции эндотелия, повышенной летальности от ССЗ [59]. И наоборот, повышение числа эндотелиальных клеток в состоянии апоптоза наблюдается при развитии атеросклероза [8, 11]. СОАС ассоциируется с возрастанием плотности эндотелиальных клеток в состоянии апоптоза, и их количество коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции [60]. S. Jelic et al. (2008) показали снижение циркулирующих клеток-предшественников эндотелия у пациентов с СОАС и продемонстрировали восстановление их количества на фоне CPAP-терапии [44].

Гиперкоагуляция. При СОАС системное воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с гиперкоагуляцией. Доказана активация тромбоцитов и повышение уровня фибриногена при СОАС в ответ на гипоксию–реоксигенацию, процессы оксидативного стресса, повреждения эндотелия [19]. D. Hui et al. показали уменьшение активности тромбоцитов на фоне CPAP-терапии [61]. Протромботические маркеры – ингибитор активатора плазминогена и D-димер – повышаются при СОАС, но связь эта зависит от сопутствующих ССЗ и ожирения [62].

Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение

P.E. Peppard et al. (2000) доказали, что увеличение веса на каждые 10 кг повышает риск СОАС в 6 раз [63]. Белая жировая ткань считается на сегодняшний день

самостоятельным эндокринным органом, секретирующим более 100 молекул. Эти молекулы влияют на развитие системного воспаления, оксидативного стресса, метаболической дисрегуляции и эндотелиальной дисфункции [11]. Эти процессы известны как адипокинез. Известно, что регуляция секреции адипокинов нарушена при ожирении. Один из них — лептин — стимулирует продукцию воспалительных цитокинов, регулирует секрецию молекул эндотелиальной адгезии и стимулирует оксидативный стресс в эндотелии. Повышение уровня ФНО- α не только включается в атерогенез, но и участвует в развитии сахарного диабета [64]. IL-6, секретируемый висцеральным белым жиром, стимулирует гиперлипидемию и инсулинорезистентность [65]. При ожирении подавляется секреция адипонектина, который является стабилизатором инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Ряд экспериментальных работ показал, что гипоксия влияет на дисфункцию жировой ткани, стимулирует гипертрофию адипоцитов и гиперплазию жировой ткани через механизм секреции HIF-1, IL-6 и лептина, при этом продукция адипонектина уменьшается [18, 66, 67]. Клинические исследования подтвердили результаты эксперимента. Аномальный профиль адипокинов ассоциируется с СОАС. Несколько работ показали дисбаланс между уровнями лептина и адипонектина. M.S. Ip et al. (2002) продемонстрировали повышение уровня лептина [68], а G. Carniero et al. (2009) описали снижение секреции адипонектина у больных с СОАС. При этом CPAP-терапия нормализует данные показатели [69].

Синдром обструктивного апноэ сна и метаболическая дисфункция

Инсулинорезистентность и дислипидемия независимо ассоциируются с высоким риском ССЗ. Влияние гипоксии на висцеральный жир при СОАС ведет к метаболической дисфункции [68]. Эксперименталь-

ные исследования показали влияние ХИГ на чувствительность тканей к инсулину, уровень лептина, липидный профиль и атерогенез [13]. Исследование Sleep Heart Health Study показало, что инсулинорезистентность ассоциируется с СОАС [67]. Чувствительность к инсулину имеет обратную зависимость от степени ночной гипоксии. В исследовании M.S. Ip et al. (2002) показано повышение распространенности сахарного диабета у лиц с умеренным и тяжелым СОАС [68]. Расстройства дыхания во сне являются независимой детерминантой инсулинорезистентности. Имеются данные, что у лиц с индексом массы тела ≥ 35 и индексом апноэ/гипопноэ ≥ 5 риск повышения толерантности к глюкозе увеличивается в 2 раза [68].

В исследовании A. Barcelo et al. (2008) показано положительное влияние CPAP-терапии в течение 3 мес на степень инсулинорезистентности [70].

Заключение

СОАС является одним из факторов риска ССЗ. Системное воспаление, оксидативный стресс и дисрегуляция эндотелиальной функции вследствие интермиттирующей гипоксии являются основой развития атеросклероза при СОАС. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что оксидативный стресс участвует в развитии ССЗ путем изменения чувствительности хеморецепторов, возрастания симпатической активности, подавления функции и торможения репарации эндотелия и ускоренного развития атеросклероза. Пациенты с СОАС имеют повышенный симпатический тонус, что ведет к повышению артериального давления, ремоделированию и дисфункции миокарда. СОАС независимо влияет на чувствительность тканей к инсулину и уровень адипокинов. CPAP-терапия при СОАС устраняет эндотелиальную дисфункцию, нормализует процессы свободнорадикального окисления, снижает системное воспаление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr. et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263–76.
2. Lindberg E., Elmasy A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):6024–7.
3. Stradling J.R. Sleep studies for sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res* 1992;1(4):265–73.
4. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular out-
- comes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046–53.
5. McNicholas W.T., Bonsignore M.R; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156–78.
6. Зимин Ю.В., Бузунов Р.В. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного сонного апноэ: действитель-
- но ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных с этим заболеванием? *Кардиология* 1997;37(9):85–97.
7. He J., Kryger M., Zorick F. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94(1):9–14.
8. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Кардиология* 2002;42(11):86–91.
9. Anandam A., Patil M., Akinunsi M. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep

- apnea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology* 2013;18(8):1184–90.
10. Kent B.D., McNicholas W.T. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: *Sleep Apnoea. European Respiratory Society Monograph*, 2010. Pp. 340–359.
11. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):613–8.
12. Turmel J., Series F., Boulet L.P. et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2009;132(2):203–9.
13. Savransky V., Nanayakkara A., Li J. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1290–7.
14. Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009;33(5):1195–205.
15. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009;24(4):97–106.
16. Belaidi E., Joyeux-Faure M., Ribuot C. et al. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):1309–17.
17. Winnicki M., Shamsuzzaman A., Lanfranchi P. et al. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2004;17(9):783–6.
18. Regazzetti C., Peraldi P., Gremaux T. et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* 2009;58(1):95–103.
19. Oliver K.M., Garvey J.F., Ng C.T. et al. Hypoxia activates NF-kappaB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(9):2057–64.
20. Htoo A.K., Greenberg H., Tongia S. et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006;10(1):43–50.
21. Polotsky V.Y., Savransky V., Bevans-Fonti S. et al. Intermittent and sustained hypoxia induce a similar gene expression profile in the human aortic endothelial cells. *Physiol Genomics* 2010;41(3):306–14.
22. Can M., Acikgoz S., Mungan G. et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129(2):233–7.
23. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557–65.
24. Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H. et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107(8):1129–34.
25. Kohler M., Ayers L., Pepperell J.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64(1):67–73.
26. Minoguchi K., Tazaki T., Yokoe T. et al. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126(5):1473–9.
27. Vgontzas A.N., Zoumaki E., Lin H.M. et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4409–13.
28. Ursavas A., Karadag M., Rodoplu E. et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007;74(5):525–32.
29. Dyugovskaya L., Lavie P., Hirsh M. et al. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25(5):820–8.
30. Svatikova A., Wolka R., Mageraa M. et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004;25(15):1325–9.
31. Steiropoulos P., Tsara V., Nena E. et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007;132(3):843–51.
32. Peng Y.J., Overholt J.L., Kline D. et al. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(17):10073–8.
33. Kumar G.K., Rai V., Sharma S.D. et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575(Pt 3):229–39.
34. Peng Y.J., Yuan G., Jacono F.J. et al. 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase. *J Physiol* 2006;576(Pt 1):289–95.
35. Литвин А.Ю. Особенности диагностики, поражения органов-мишеней и лечения больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
36. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119(2–3):189–97.
37. Lin C.C., Zan K.W., Lin C.Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993;16(1):37–9.
38. Spaak J., Egri Z.J., Kubo T. et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005;46(6):1327–32.
39. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23(2):255–62.
40. Lavie L., Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33(6):1467–84.
41. Kumar G.K., Rai V., Sharma S.D. et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575(Pt 1):229–39.
42. Wysocka E., Cofta S., Cymerys M. et al. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 6:761–9.
43. Lloret A., Buj J., Badia M.C. et al. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med* 2007;42(6):893–4.
44. Jelic S., Padeletti M., Kawut S.M. et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117(17):2270–8.
45. Christou K., Moulas A.N., Pastaka C., Gourgoulis K.I. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4(3):225–8.
46. Grebe M., Eisele H.J., Weissmann N. et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):897–901.
47. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1392–406.
48. Gottlieb D.G., Yenokyan G., Newman A.B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122(4):352–60.
49. Palma B.D., Gabriel A. Jr., Bignotto M., Tufik S. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):75–9.
50. Sauvet F., Leftheriotis G., Gomez-Merino D. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2010;108(1):68–75.
51. Weil B.R., Mestek M.L., Westby C.M. et al. Short sleep duration is associated with enhanced endothelin-1 vasoconstrictor tone. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88(8):777–81.
52. Nieto F.J., Herrington D.M., Redline S. et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):354–60.
53. von Känel R., Loreda J.S., Ancoli-Israel S. et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131(3):733–9.
54. Barcelo A., de la Peña M., Ayllón O. et al. Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand

- in patients with sleep apnea. *Respiration* 2009;77(1):85–90.
55. Gjørup P.H., Sadauskiene L., Wessels J. et al. 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;20(1):44–52.
56. Diefenbach K., Kretschmer K., Bauer S. et al. Endothelin-1 gene variant Lys198Asn and plasma endothelin level in obstructive sleep apnea. *Cardiology* 2009;112(1):62–8.
57. Priou P., Gagnadoux F., Tesse A. et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol* 2010;177(2):974–83.
58. Ayers L., Ferry B., Craig S. et al. Circulating cell-derived microparticles in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;33(3):574–80.
59. Werner N., Kosiol S., Schiegl T. et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353(10):999–1007.
60. El Solh A.A., Akinnusi M.E., Baddoura F.H., Mankowski C.R. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(11):1186–91.
61. Hui D., Ko F., Fok J. et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125(5):1768–75.
62. Von Kanel R., Le D.T., Nelesen R.A. et al. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens* 2001;19(8):1445–51.
63. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015–21.
64. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87–91.
65. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res* 2009;58(11):727–36.
66. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(4):267–76.
67. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521–30.
68. Ip M.S., Lam B., Ng M.M. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):670–6.
69. Carniero G., Togeiro S.M., Ribeiro-Filho F.F. et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(6):537–42.
70. Barcelo A., Barbe F., de la Pena M. et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63(11):946–50.