

Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией

Е.М.Елфимова[✉], А.В.Рвачева, М.И.Трипотень, О.В.Погорелова, Т.В.Балахонова, К.А.Зыков, А.Ю.Литвин
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Цель исследования – оценить влияние антигипертензивной (АГТ) и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 43 пациента мужского пола с СОАС тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ 52,4 [46,1; 58,6] соб./ч) и АГ (систолическое артериальное давление – АД 144,0 [142,0; 156,0] мм рт. ст., диастолическое АД 90,9 [88,3; 93,5] мм рт. ст.). Пациентам проводился ступенчатый подбор АГТ ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, антагонистом кальция, тиазидоподобным диуретиком до достижения целевых значений АД по методу Короткова. Пациенты, достигшие целевого уровня АД (АД ≤ 140/90 мм рт. ст.), были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа, n=23) и группу, в которой к АГТ подбирались эффективная СИПАП-терапия (2-я группа, n=22). Исходно, при достижении целевых цифр АД на фоне АГТ (2-й визит) и через 3 мес терапии (АГТ или АГТ+СИПАП) – 3-й визит, проводились иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, определение панели цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α, ИЛ-2Ra, sCD40L) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в сыворотке крови, оценка уровня тромбоксана B₂, 6-кетопроостаглицлина (6-кето-PGF1α) и эндотелина-1. Пациентам осуществлялась оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией по D.Celermajer.

Результаты. На фоне комбинированной АГТ целевого уровня клинического АД достигли 95% пациентов. На фоне достижения целевых цифр АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС тяжелой степени было выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1β -0,16 [-0,5; 0], p=0,000 и количества CD50+ клеток (лимфоцитов, несущих молекулу межклеточной адгезии – ICAM-3): с 2158,5 [1884,7; 2432,3] до 1949,6 [1740,9; 2158,3], p=0,050. Достоверных изменений в вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ зафиксировано не было. На фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии выявлено достоверное снижение уровня фибриногена (-0,3 [-0,4; -0,1], p=0,002) и гомоцистеина: Δ -2,03 [-3,8; -0,2], p=0,03.

Заключение. Комбинация АГТ и СИПАП-терапии у пациентов с СОАС тяжелой степени и АГ позволяет не только достичь целевых значений АД, но и приводит к снижению маркеров активности воспалительного процесса и уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: СИПАП, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, синдром обструктивного апноэ сна, маркеры воспаления, эндотелиальная дисфункция.

[✉]eelfimova@gmail.com

Для цитирования: Елфимова Е.М., Рвачева А.В., Трипотень М.И. и др. Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 37–40.

The effect of antihypertensive therapy and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome in association with arterial hypertension

[Original article]

Е.М.Елфимова[✉], А.В.Рвачева, М.И.Трипотень, О.В.Погорелова, Т.В.Балахонова, К.А.Зыков, А.Ю.Литвин

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology
Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex
of the Ministry of Health of the Russian Federation.
121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia
Cherepkovskaja, d. 15a

[✉]eelfimova@gmail.com

For citation: Elifimova E.M., Rvacheva A.V., Tripoten M.I. et al. The effect of antihypertensive therapy and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome in association with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 37–40.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of antihypertensive therapy (AHT) and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in association with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 43 male patients with severe OSA syndrome (Apnea-Hypopnea Index 52.4 [46.1; 58.6]) and AH (systolic blood pressure 144.0 [142.0; 156.0] mm Hg, diastolic blood pressure 90.9 [88.3; 93.5] mm Hg). Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, and thiazide-like diuretics was performed till target BP level measured with Korotkoff method was achieved. The patients who had reached target BP level (BP ≤ 140/90 mm Hg) were randomized into two groups: group 1 included 23 patients who continued taking the AHT, group 2 included 22 patients who continued taking the AHT to which CPAP therapy was added. Peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, cytokine panel test (IL-1β, IL-6, tumor necrosis factor α, IL-2Ra, sCD40L), adhesion molecule analysis (ICAM-1, VCAM-1), thromboxane B₂, 6-keto-prostaglandin F1 alpha (6-keto-PGF1α), and endothelin-1 levels in blood serum were evaluated at admission, after target BP level achievement (2nd visit) and after 3 months of AHT or AHT+CPAP therapy (3rd visit). Flow-mediated dilation of brachial artery was assessed using reactive hyperemia test by D.Celermajer.

Results. Against the background of combined AHT the target BP level was achieved by 95% of patients. After target BP level achievement a significant decrease of IL-1β -0.16 [-0.5; 0], p=0.000 level and number of CD50+ cells (lymphocytes with inter-cellular adhesion molecule ICAM-3) from 2158.5 [1884.7; 2432.3] to 1949.6 [1740.9; 2158.3], p=0.050 were observed in patients with severe OSA associated with AH. There were no significant changes in vascular endothelial function observed in patients taking only AHT. Significant decrease of fibrinogen (-0.3 [-0.4; -0.1], p=0.002) and homocystein (-2.03 [-3.8; -0.2], p=0.03) levels was observed in patients taking both AHT and CPAP therapy.

Conclusion. The combination of AHT and CPAP therapy in patients with severe OSA and AH not only allows reaching the target BP level but also leads to inflammatory and endothelial dysfunction markers levels decrease.

Key words: CPAP, arterial hypertension, antihypertensive therapy, obstructive sleep apnea syndrome, inflammatory markers, endothelial dysfunction.

Введение

По данным последних популяционных исследований синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является очень распространенным заболеванием, которое встречается до 50% у мужчин и 23% у женщин, при учете индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 15 соб./ч [1, 2].

В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска артериальной гипертензии (АГ), а также как одна из ведущих причин формирования патологического суточного профиля артериального давления (АД) [3, 4]. Среди пациентов с СОАС встречаемость АГ составляет до 50%, что практически вдвое чаще, чем в обычной популяции [5].

В литературе есть данные о наличии эпидемиологических ассоциаций между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не вызывают сомнений [6, 7]. Однако патофизиологические связи между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями до настоящего момента окончательно не идентифицированы. Основными механизмами, которые в настоящее время рассматриваются в качестве ведущих причин формирования сердечно-сосудистых осложнений, являются: высокий симпатический сосудистый тонус, могущий приводить к формированию повышенного системного сосудистого сопротивления [8, 9], нарушение вазодилатирующей способности сосудов [10, 11], оксидативный стресс и системное воспаление [12, 13]. Оксидативный стресс и воспаление являются теми фундаментальными механизмами, которые также лежат в основе формирования и прогрессирования атеросклероза [14].

Интермиттирующая гипоксия, обусловленная эпизодами апноэ и гипопноэ, инициирует развитие оксидативного стресса. Активные формы кислорода и состояние оксидативного стресса считаются мощными инициаторами воспалительного ответа, что может формироваться путем активации ядерного фактора κВ (NF-κB), который уже приводит к повышению экспрессии молекул адгезии и воспалительных цитокинов [15].

Все перечисленные механизмы также являются неотъемлемой частью патологического каскада, характерного для ожирения, АГ, сахарного диабета типа 2 [16, 17].

В ряде исследований выявлена связь между уровнем АД и воспалительными маркерами [18, 19]. Такие связи запускают сложный каскад межклеточных взаимодействий, кульминацией которого становится формирование эндотелиальной дисфункции, одного из первых этапов появления атеросклероза.

Таким образом, представляется интересным оценить состояние воспалительного ответа у больных СОАС тяжелой степени и АГ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ), а также при добавлении патогенетической СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP).

Материалы и методы

В исследование были включены 43 пациента мужского пола с СОАС тяжелой степени и АГ. Критериями исключения были: сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные болезни легких, подагра и любые другие заболевания, которые могут оказывать дополнительное влияние на изучаемые параметры. В момент включения больные не принимали постоянной АГТ, гиполипидемической и антиагрегантной терапии. Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

Пациентам осуществлялся ступенчатый подбор АГТ ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистом кальция (АК), тиазидоподобным диуретиком до достижения целевых значений АД по методу Короткова. Больные, которые не достигали целевых цифр АД, исключались из исследования. Пациенты, которые достигли целевого уровня АД (АД ≤ 140/90 мм рт. ст.), были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа, n=23) и группу, в которой к АГТ подбирались эффективная СИПАП-терапия (2-я группа, n=22).

СИПАП-терапия осуществлялась с применением аппарата с автоматическим режимом подбора лечебного давления. Критерием эффективности СИПАП-терапии считались снижение

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	42,8 [40; 45,6]
Индекс массы тела, кг/м ²	35,8 [34,2; 37,4]
Клиническое САД, мм рт. ст.	144,0 [142,0; 156,0]
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	90,9 [88,3; 93,5]
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,5 [78,1; 84,9]
ИАГ, соб./ч	52,4 [46,1; 58,6]
Индекс десатурации, соб./ч	51,0 [44,6; 57,4]
Мин SaO ₂	73,4 [69,9; 76,9]
ESS	8,8 [7,6; 10,1]

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

ИАГ < 5 соб./ч и использование СИПАП-аппарата более 5 ч за ночь и более 5 дней в неделю. Четыре пациента в группе СИПАП-терапии не соответствовали критериям эффективно использования.

Исходно, при достижении целевых цифр АД на фоне АГТ (2-й визит) и через 3 мес терапии (АГТ или АГТ+СИПАП) – 3-й визит проводился комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пациентам проводились оценка АД по методу Короткова и суточное мониторирование АД, биохимическое исследование крови, тест толерантности к глюкозе, параметры липидного обмена, микроальбуминурия, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флуоресцеин-5-изотиоцианат/фикоэритрин (Beckman Coulter, США): CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD(16+56), CD19+, CD3+/CD25+, HLA-DR+, CD50+, CD3+CD95+, гуморальные факторы иммунного ответа (количественное определение панели цитокинов: интерлейкин – ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α – ФНО-α, ИЛ-2Rα), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в сыворотке крови (Bio-Rad, США).

Оценка состояния эндотелия: лабораторная – тромбоспан В₂ (Assay Designs, США), 6-кетопростаглицин – 6-кето-PGF1α (Assay Designs, США), эндотелин-1 (Biomedica, Германия); инструментальная – потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией по D.Celermaier в модификации Т.В.Балахоновой и соавт. [20].

Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics. При нормальном распределении рассчитывались среднее арифметическое и 95% доверительный интервал (ДИ), между собой сравнение данных осуществлялось критерием Стьюдента для независимых выборок. При ненормальном распределении рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q25 и 75-й процентиля), с использованием критерия Манна–Уитни для сравнения. При сравнении нескольких групп сразу использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения связанных выборок применяли критерии Стьюдента для связанных выборок и Вилкоксона при ненормальном распределении. Для качественных данных использовался критерий χ².

Результаты

На фоне комбинированной АГТ (ИАПФ+АК, тиазидоподобный диуретик при необходимости) целевого уровня клинического АД достигли 95% пациентов. На фоне комбинации ИАПФ+АК 65% достигли целевого АД, что потребовало назначения тиазидоподобного диуретика еще 35% пациентов.

У 2 больных целевых значений АД не удалось достичь, и они были исключены из исследования.

На фоне АГТ выявлено достоверное снижение АД как клинического, так и суточного. Динамика АД представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика АД на фоне АГТ

	1-й визит	2-й визит	p
Клиническое САД, мм рт. ст.	144,0 (Q142,0–156,0)	130,9 (128,9–133,0)	<0,001
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	90,9 (88,3–93,5)	79,2 (77,5–80,9)	<0,001
Среднее САД, мм рт. ст.	144,6 [141,6; 147,7]	127,2 [125,9; 128,6]	<0,001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,8 [84,7; 91,0]	77,2 [75,6; 78,9]	<0,001

При оценке маркеров воспаления на фоне достижения целевых цифр АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС тяжелой степени были выявлены достоверное снижение уровня ИЛ-1 β , а также тенденция к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка – вЧСРБ ($p=0,06$) и ФНО- α ($p=0,07$). По другим изучаемым воспалительным маркерам достоверных изменений выявлено не было. Маркеры воспалительного процесса на фоне АГТ представлены в табл. 3.

При оценке клеточного иммунитета на фоне эффективной АГТ было зафиксировано достоверное снижение в количестве CD50+ клеток (лимфоцитов, несущих молекулу межклеточной адгезии – ICAM-3): с 2158,5 [1884,7; 2432,3] до 1949,6 [1740,9; 2158,3], $p=0,050$. По остальным показателям статистически достоверных изменений выявлено не было.

При исследовании вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ не было зафиксировано достоверных изменений ни при исследовании гуморальных маркеров, ни при оценке инструментальными методиками. Данные представлены в табл. 4. Далее пациенты, достигшие целевых цифр АД, были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа) и группу, в которой к АГТ подбиралась эффективная СИПАП-терапия (2-я группа).

На фоне 3-месячной АГТ и СИПАП-терапии пациентам с хорошей приверженностью лечению были проведены повторное исследование воспалительных маркеров и оценка эндотелиальной функции.

На фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии выявлено достоверное снижение уровня фибриногена (-0,3 [-0,4; -0,1], $p=0,002$), отмечалась тенденция к снижению уровня вЧСРБ (-0,4 [Q -0,9; 0,0], $p=0,056$). Остальные воспалительные маркеры оставались без изменений (табл. 5).

При оценке клеточного иммунного статуса достоверной динамики на фоне эффективных СИПАП и АГТ выявлено не было.

ПЗВД достоверно не изменилась ни у пациентов, продолжавших только прием АГТ, ни у пациентов, которые вместе с АГТ использовали СИПАП-терапию: 1,1 [-0,0; 2,3], $p=0,058$ и 0,2 [-1,6; 2,1], $p=0,752$ соответственно.

Достоверной динамики в уровне гуморальных маркеров эндотелиальной функции в группе пациентов на фоне эффективной СИПАП и АГТ через 3 мес также выявлено не было: эндотелин-1, фмоль/мл - Δ 0,0 [-0,8; 1,0], $p=0,67$; тромбосан В₂, пг/мл - Δ 95,6 [-62,9; 254,2], $p=0,57$; 6-кето-PGF1 α , пг/мл - Δ 36,7 [Q -9,5; 483,5], $p=0,77$. Однако на фоне СИПАП-терапии в дополнение к АГТ отмечается достоверное снижение уровня гомоцистеина: Δ -2,03 [-3,8; -0,2], $p=0,03$.

Обсуждение

СОАС в комбинации с ожирением и АГ влияет на целый спектр патофизиологических механизмов, которые запускают и поддерживают системное воспаление, оксидативный стресс, симпатическую гиперактивацию, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции.

В нашем исследовании при оценке влияния АГТ и СИПАП-терапии на маркеры воспаления у пациентов с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени мы выявили достоверное снижение уровня ИЛ-1 β и тенденцию к снижению уровня вЧСРБ на фоне АГТ. А дополнительное назначение СИПАП-терапии пациентам, уже достигшим целевых цифр АД, приводило к снижению уровня фибриногена, и мы зафиксировали тенденцию к уменьшению уровня вЧСРБ.

Таблица 3. Изменения воспалительных маркеров на фоне АГТ

	Δ	p
вЧСРБ, мг/дл	-0,1 (-0,9–0,0)	0,06
Фибриноген, г/л	0,0 (-0,1–0,1)	0,94
sCD40L, пг/мл	-23,6 (-264,2–216,8)	0,83
ИЛ-1 β , пг/мл	-0,16 [-0,5; 0]	0,00
ИЛ-2R α , пг/мл	-6,3 [-19,8; 9,2]	0,28
ИЛ-6, пг/мл	-0,2 [-0,4; 0,2]	0,16
ФНО- α , пг/мл	-2,8 [-10,5; -1,9]	0,07
ICAM, нг/мл	-7,7 [-158,2; 38,6]	0,24
VCAM, нг/мл	2,9 [-106,7; 50,2]	0,63

Таблица 4. Оценка вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ

	Δ	p
ПЗВД, %	-0,08 [-1,4; 1,3]	0,91
Эндотелин-1, фмоль/мл	-0,0 [-0,2; 0,1]	0,43
Тромбосан В ₂ , пг/мл	-34,2 [-163,6; 95,1]	0,59
6-кето-PGF1 α , пг/мл	-5,5 [-59,6; 51,9]	0,73
Гомоцистеин	-0,1 [-1,2; 0,9]	0,75

Примечание. Здесь и в табл. 5: значения представлены в виде медианы [Q25; 75] – 25 и 75-й процентиль или среднее арифметическое [95% ДИ].

Таблица 5. Изменения воспалительных маркеров на фоне АГТ и СИПАП-терапии

Показатель	Величина снижения, Δ	p
вЧСРБ	-0,4 [Q -0,9; 0,0]	0,06
Фибриноген	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,00
sCD40L	-72,7 [Q -469,9; 61,7]	0,32
ИЛ-1 β	-0,7 [-0,0; 0,2]	0,25
ИЛ-2R α	-18,8 [-4,5; 34,1]	0,20
ИЛ-6	-0,4 [Q -0,4; 0,6]	0,44
ФНО- α	-3,9 [-0,2; 5,2]	0,50
ICAM, нг/мл	-11,9 [Q -46,3; 17,4]	0,62
VCAM, нг/мл	3,3 [Q -35,9; 127,2]	0,25

На фоне эффективной СИПАП-терапии происходит устранение нарушений дыхания во время сна и эпизодов гипоксии/реоксигенации, тем самым элиминируется инициирующее звено патофизиологического каскада, запускающего воспалительный ответ.

В исследовании K.Chin и соавт. [21] на фоне эффективной СИПАП-терапии было также выявлено достоверное снижение уровня фибриногена. В рамках нашего исследования мы обнаружили только тенденцию к снижению уровня вЧСРБ как на фоне АГТ, так и на фоне эффективной СИПАП-терапии без до-

стижения статистической значимости. Полученные результаты могут быть связаны с коротким периодом наблюдения, так как в работах S.Wu и соавт., L.Sun и соавт. достоверная динамика была зафиксирована при длительности наблюдения более 6 мес [22, 23].

Также в нашей работе мы включали пациентов молодого и среднего возраста, без сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких, подагры, которые могут приводить к активации воспалительного ответа. Таким образом, исходный средний уровень вчСРБ в нашей работе был ниже по сравнению с другими исследованиями [24].

В клеточном иммунном статусе изменения были выявлены только на этапе достижения целевых цифр АД на фоне АГТ, тогда как добавление СИПАП-терапии не приводило к каким-либо изменениям. У пациентов, достигших АД < 140/90 мм рт. ст., было зафиксировано снижение уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM-3) CD50+ через 1 мес приема АГТ. Молекулы адгезии участвуют в патологическом каскаде формирования поражения эндотелия и формирования атеросклеротической бляшки, являясь участниками I этапа экстравазации лейкоцитов. Таким образом, снижение экспрессии молекул клеточной адгезии лейкоцитами крови может приводить к меньшей активности рекрутинга Т-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов в очаг хронического воспаления [25].

В нашем исследовании мы не выявили достоверного влияния АГТ или СИПАП-терапии на показатели, отражающие эндотелиальную дисфункцию (эндотелин-1, тромбоксан В₂, 6-кето-PGF1 α и ПЗВД) у пациентов с СОАС тяжелой степени с ожирением и АГ, что согласуется с данными ряда авторов [26–28].

Однако мы продемонстрировали достоверное снижение уровня гомоцистеина на фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии, что соотносится с результатами D.Monneret и соавт. [29], P.Steieropoulos и соавт. [30].

Можно предположить, что в нашей работе отсутствие выраженной динамики гуморальных маркеров эндотелиальной функции может быть связано, во-первых, с относительно нормальными значениями показателей (отсутствие достоверных отличий по сравнению с группой контроля), во-вторых, с коротким периодом наблюдения. Однако отсутствие динамики изучаемых маркеров на фоне терапии может также свидетельствовать о приоритете других механизмов, оказывающих влияние на сосудистый тонус, например нарушении метаболизма оксида азота или гиперактивации симпатической нервной системы, что является характерной чертой для всех изучаемых состояний [31, 32].

Таким образом, назначение комбинации СИПАП и АГТ у пациентов с СОАС тяжелой степени и АГ позволяет не только достичь целевых значений АД, но и приводит к снижению маркеров активности воспалительного процесса и уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции.

Литература/References

1. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA et al. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 2016; 47: 194–202.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the Hypno Laus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–8.
3. Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
4. Seif F, Patel SR, Wallia HK et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014; 32: 267–75.
5. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52: 818–27.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
8. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943–5.
9. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–8.
10. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950–3.
11. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–10.
12. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–14.
13. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270–8.
14. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32: 2045–51.
15. Lavie L. Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 75–84.
16. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
17. Meigs JB, Larson MG, Fox CS et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2529–35.
18. Sung KC et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for esse.
19. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–14.
20. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. / Balakhonova T.V. Ul'trazvukovoe issledovanie arterii u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2002. [in Russian]
21. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Pt. 1): 1972–6.
22. Wu SQ, Liao QC, Xu XX et al. Effect of CPAP therapy on C-reactive protein and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2016.
23. Sun L, Chen R, Wang J et al. Association between inflammation and cognitive function and effects of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (44): 3483–7.
24. Маркин А.В., Цеймах И.Я., Нагайцев В.М. Оценка выраженности системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Медицина и образование в Сибири. 2013; 6. / Markin A.V., Tseimakh I.A., Nagaitsev V.M. Otsenka vyrazhennosti sistemnogo vospaleniia u patsientov s sindromom obstruktivnogo apnoe sna. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2013; 6. [in Russian]
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420 (6917): 868–74.
26. Diefenbach K, Kretschmer K, Bauer S et al. Endothelin-1 Gene Variant Lys198. Asn and Plasma Endothelin Level in Obstructive Sleep Apnea. *Cardiology* 2009; 112: 62–8.
27. Mejza F, Kania A, Nastalek P et al. Systemic prostacyclin and thromboxane production in obstructive sleep apnea. *Adv Med Sci* 2016; 61 (1): 154–9. DOI: 10.1016/j.advm.2015.12.001.
28. Simpson PJ, Hoyos CM, Celemajer D et al. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 2042–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.166.
29. Monneret D, Tamisier R, Ducros V et al. Glucose tolerance and cardiovascular risk biomarkers in non-diabetic non-obese obstructive sleep apnea patients: Effects of long-term continuous positive airway pressure. *Respir Med* 2016; 112: 119–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.015.
30. Steieropoulos 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.
31. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (4): 683–8.
32. Thijsen DHJ, Atkinson CL, Ono K et al. Sympathetic nervous system activation, arterial shear rate, and flow-mediated dilation. *J Appl Physiol* 2014; 116 (10): 1300–7. DOI: 10.1152/jap.1152.2014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елфимова Евгения Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: eelfimova@gmail.com

Рвачева Анна Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Трипотень Мария Ильинична – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Погорелова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК