

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов

Агальцов М.В.* , Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Обструктивное апноэ сна (ОАС) ассоциировано со многими сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями. Остановка дыхания во сне вызывает проходящую гипоксемию, колебания давления в грудной клетке и реакцию со стороны коры головного мозга в виде короткого пробуждения (ЭЭГ-активация). Последствия патологических реакций изучаются с помощью экспериментальных моделей: на клеточных культурах, животных и здоровых добровольцах. В настоящее время большую доказательную базу имеет отрицательное влияние проходящей гипоксемии на разнообразные нарушения функции сердца и сосудов (колебания сосудистого тонуса, утолщение комплекса интима-медиа сосудистой стенки, прямое повреждающее действие на миокард). Остальные патологические компоненты ОАС (колебания давления и ЭЭГ-активация) также могут воздействовать на сердечно-сосудистую систему, в основном, влияя на повышение артериального давления и изменяя сердечную гемодинамику. Хотя в обзоре эти реакции рассматриваются отдельно, при развитии апноэ во сне они происходят последовательно и тесно взаимосвязаны. В результате эти патологические реакции запускают дальнейшие патофизиологические механизмы, действующие на сердце и сосуды. Известно, что к ним относятся избыточная активация симпатической нервной системы, окислительный стресс с воспалительными реакциями и метаболическая дисрегуляция. Во многом являясь звеньями одного процесса, эти механизмы могут запускать повреждение сосудистой стенки, способствуя формированию ее атеросклеротических повреждений. Накопленные данные с той или иной степенью достоверности подтверждают участие ОАС в формировании сердечно-сосудистых нарушений. Существуют причины, ограничивающие прямые доказательства влияния ОАС на сердечно-сосудистую систему (депривация сна, вызывающая аналогичные изменения, а также трудность разграничения влияния других факторов риска развития ССЗ, в частности, артериальной гипертензии или ожирения, которые часто ассоциированы с ОАС). Необходимо продолжение изучения процессов, реализующих патологическое влияние ОАС на сердце и сосуды.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, патофизиологические триггеры сердечно-сосудистых заболеваний при ОАС, интермиттирующая гипоксемия, окислительный стресс, воспаление, симпатическая активация, метаболическая дисрегуляция.

Для цитирования: Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):594-605. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-05.

Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms to cardiovascular disease

Agaltsov M.V.* , Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with many cardiovascular and metabolic diseases. Sleep apnea causes intermittent hypoxemia, chest pressure fluctuations and a reaction from the cerebral cortex in the form of a short awakening during sleep (EEG-activation). The consequences of pathological pathways are studied in experimental models involving cell cultures, animals, and healthy volunteers. At present, the negative impact of intermittent hypoxemia on a variety of pathophysiological disorders of the heart and blood vessels (vascular tone fluctuations, thickening of the intima-media complex in the vascular wall, direct damaging effect on the myocardium) has a great evidence base. Two other pathological components of OSA (pressure fluctuations and EEG-activation) can also affect cardiovascular system, mainly affecting the increase in blood pressure and changing cardiac hemodynamics. Although these reactions are considered separately in the review, with the development of sleep apnea they occur sequentially and are closely interrelated. As a result, these pathological pathways trigger further pathophysiological mechanisms acting on the heart and blood vessels. It is known that these include excessive sympathetic activation, inflammation, oxidative stress and metabolic dysregulation. In many respects being links of one process, these mechanisms can trigger damage to the vascular wall, contributing to the formation of atherosclerotic lesions. The accumulated data with varying degrees of reliability confirm the participation of OSA through these processes in the formation of cardiovascular disorders. There are factors limiting direct evidence of this interaction (sleep deprivation, causing similar changes, as well as the inability to share the contribution of other risk factors for cardiovascular diseases, in particular arterial hypertension, obesity, which are often associated with OSA). It is necessary to continue the study of processes that implement the pathological effect of OSA on the cardiovascular system.

Key words: obstructive sleep apnea, pathophysiological triggers of cardiovascular diseases in OSA, intermittent hypoxemia, oxidative stress, inflammation, sympathetic activation, metabolic dysregulation.

For citation: Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):594-605. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): agaltsov@rambler.ru

Received/Поступила: 16.12.2019

Accepted/Принята в печать: 13.01.2020

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – это клиническое расстройство, характеризующееся частичным или полным коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, с последующими снижением насыщения крови кислородом более 3% от исходного и/или реакцией кратковременного возбуждения коры головного мозга [1]. Как правило, оно сопровождается храпом, вызывает фрагментацию сна и обуславливает дневную сонливость разной степени выраженности.

По данным больших когортных исследований, ОАС было представлено в среднем у 13% мужчин и 6% женщин [2]. В настоящее время распространенность может быть еще больше – до 50% мужчин и 23% женщин (популяция Швейцарии) [3]. При динамическом наблюдении в течение 20 лет был показан рост заболеваемости ОАС на 14-55% от исходных значений в зависимости от возраста и пола изучаемых групп [2].

Основное бремя для здоровья у пациентов с ОАС связано со значительной сердечно-сосудистой и метаболической заболеваемостью, в частности, с такими нозологиями, как артериальная гипертония (АГ), нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, а также ожирение и сахарный диабет 2 типа, что приводит к существенному повышению общей заболеваемости и смертности. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ОАС может являться независимым фактором риска этих заболеваний [1, 4-5].

Несмотря на значительный прогресс в понимании влияния ОАС на организм в целом, процесс остается до конца не изученным. Этому препятствует то, что клинические исследования нередко имеют ограничения вследствие набора участников с уже существующими ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или болезнями обмена веществ, а также с принимаемыми лекарственными препаратами, что будет сказываться на точности изучения последствий влияния на сердечно-сосудистую систему при ОАС. Кроме того, ОАС само по себе является сложным и гетерогенным состоянием и может различаться по продолжительности нарушений дыхания и связанных с ним гипоксических реакций (десатурации), для которых традиционный маркер оценки степени тяжести болезни – количество дыхательных событий за час сна – порой не отражает тяжести состояния.

Все это является причинами, определяющими значительную разницу между результатами исследований, оценивающих степень влияния ОАС на различные аспекты ССЗ, в том числе, и неоднозначный ответ на терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) [1].

Большая часть современных знаний о патогенезе ОАС была получена при проведении трансляционных исследований на модели культуры клеток или на биологических моделях (животные). Эти способы позволяют использовать генетически однородные популяции и изучать различные составляющие болезни в изоляции от других факторов риска или ассоциированных состояний. Кроме того, они включают точное управление запускающими событиями (например, дозированная продолжительность апноэ), что может их выгодно отличать от данных, полученных в неоднородных клинических исследованиях, но такая ситуация не отражает реальных взаимных влияний, проявляющихся при развитии заболевания «in situ».

В настоящее время доказано, что ОАС запускает различные патофизиологические механизмы, такие как интермиттирующая гипоксия, возбуждение коры головного мозга (ЭЭГ-активации) и колебания внутригрудного давления в момент развития апноэ [6], которые, в свою очередь, дают старт целому каскаду сигнальных путей, приводящих к развитию или ухудшению течения ССЗ. К ним относятся избыточная симпатическая активность вегетативной нервной системы, процессы сосудистого воспаления/окислительного стресса, нарушения сердечной гемодинамики и обмена веществ. Считается, что эти последовательно развивающиеся нарушения оказывают влияние на патологию сердца и сосудов, а также на нарушения обмена. Иерархически этапы влияния ОАС на сердечно-сосудистую систему (ССС) можно представить на рис. 1.

Патофизиологические триггеры ССЗ при апноэ

Интермиттирующая гипоксемия (ИГ) является специфической чертой ОАС и убедительным доказательством ведущей роли этого фактора в патофизиологии кардиометаболических заболеваний. Типичная картина ИГ при ОАС приведена на рис. 2, где каждое дыхательное событие (пауза дыхания на канале регистрации дыхательного потока) сопровождается повторяющимся коротким циклом десатурации с последующим восстановлением исходного уровня кислорода – реоксигенацией (канал регистрации насыщения крови кислородом).

Характерная для апноэ быстрая реоксигенация вплоть до нормальных значений кислорода (см. рис. 2) разительно отличается от хронической устойчивой гипоксемии, наблюдаемой при других хронических респираторных (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких) или сердечных заболеваний (хроническая сердечная недостаточность), что приводит к значительно различающимся ответам на это событие. Нужно отметить, что сама гипоксемия такого типа считается «обоюдоострым мечом», и можно предполагать,

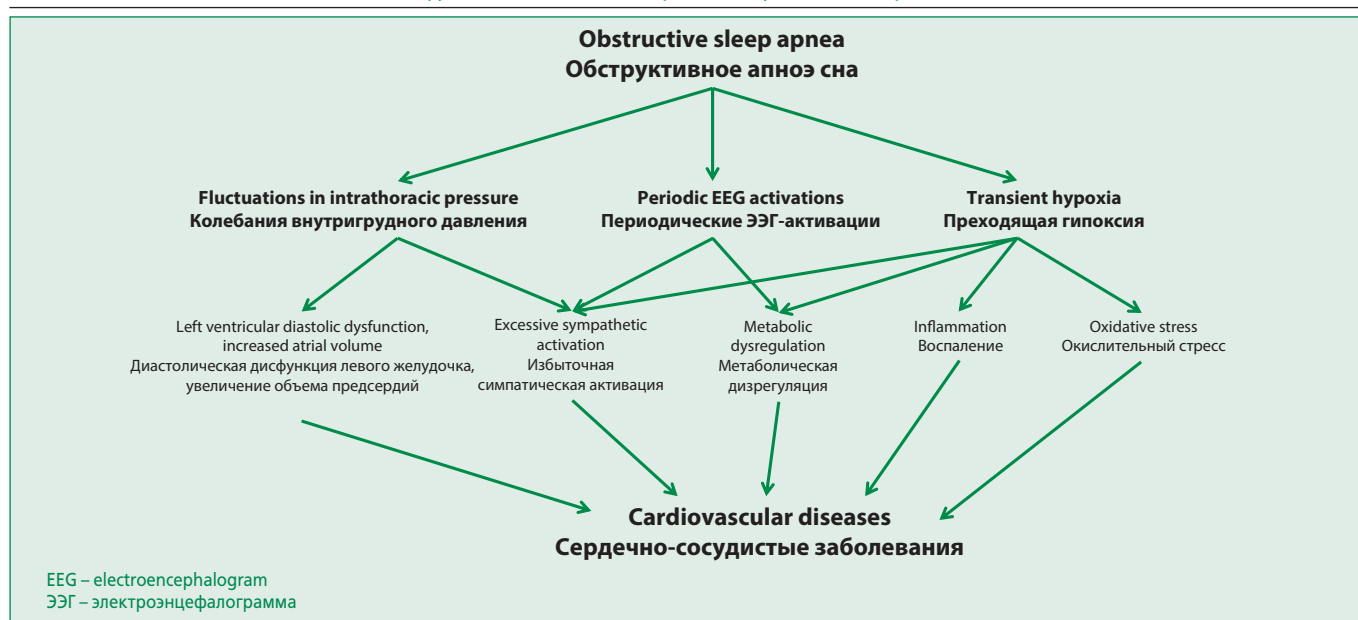
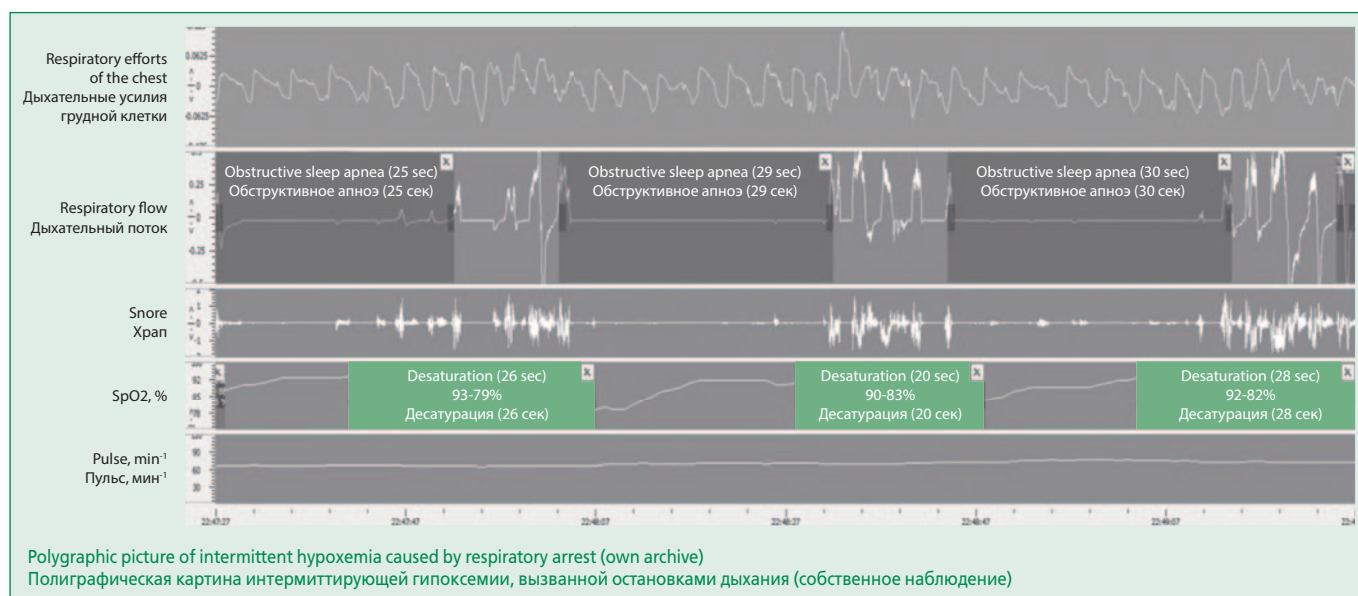


Figure 1. Possible mechanisms of the effect of respiratory arrest during sleep on the development or progression of cardiovascular diseases

Рисунок 1. Возможные механизмы воздействия остановок дыхания во сне на развитие или ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний



Polygraphic picture of intermittent hypoxemia caused by respiratory arrest (own archive)
Полиграфическая картина интермиттирующей гипоксемии, вызванной остановками дыхания (собственное наблюдение)

Figure 2. Intermittent hypoxemia in obstructive sleep apnea

Рисунок 2. Интермиттирующая гипоксемия при обструктивном апноэ сна

что короткие эпизоды ИГ могут привести к адаптивным реакциям через эффекты прекондиционирования и, следовательно, могут быть кардиопротекторными для части пациентов с ОАС, преимущественно, легких степеней [7]. Также возможны индивидуальные реакции на окислительный стресс, когда значительное снижение насыщения крови кислородом нивелируется выделением оксида азота (NO), имеющего вазодилатирующие свойства [8]. В клинической практике чаще встречается модель ИГ, которая присутствует при средней и тяжелой

степени болезни с частыми циклами ИГ и более глубокими десатурациями, приводящими к длительным воздействием гипоксии на организм, что запускает многочисленные патологические реакции. Как доказательство участия ИГ в различных кардиометаболических процессах клинические исследования выявили преобладание предсказательной роли маркеров, определяющих влияние ИГ на прогноз сердечно-сосудистых исходов, над традиционной оценкой степени тяжести ОАС [9-12].

Основным доказательством влияния ИГ на сердечно-сосудистую систему являются представленные экспериментальные модели с участием клеточных культур, животных или здоровых добровольцев. Большая часть представления о сердечно-сосудистых последствиях, вызываемых ИГ, была получена на животных моделях. Классическая неинвазивная модель воздействия ИГ на грызунов включает размещение животных в специальных закрытых камерах, где они попеременно дышат обогащенным азотом воздухом для моделирования гипоксии и воздухом или кислородом для создания фазы реоксигенации. С момента первого описания в начале 1990-х годов [13] эта модель широко использовалась для изучения последствий цикла гипоксии-реоксигенации, возникающего при ОАС. Протокол ИГ обычно назначается на 8-12 ч в предполагаемое время сна. В повседневной жизни животные не спят непрерывно, как человек, следовательно, определенная часть ИГ происходит в то время, когда животное не спит, что представляет собой важное ограничение этой модели. Сейчас смоделированы управляемые компьютером системы обратной связи, которые имеют специальное программное обеспечение, привязывающее регистрацию гипоксемии к процессу сна [14].

Учитывая трудоемкий и затратный характер данной модели, большинство экспериментов, воспроизводящих ИГ и реализуемых в настоящее время, пока находятся без связи со сном. Также разница с реальной обстановкой обусловлена разной продолжительностью действия ИГ (от нескольких часов до 12 нед), частотой повторения цикла гипоксии-реоксигенации и глубиной десатурации. Как следствие, исследования показывают расхождение в результатах, однако эта изменчивость может отражать гетерогенный процесс, свойственный ОАС и зависящий от тяжести заболевания.

Модели изучения ИГ на клеточной культуре были разработаны, чтобы дополнить исследования на животных, они позволили изучить подробные ИГ-индуцированные клеточные ответы и сигнальные механизмы в различных линиях.

Важная информация понимания воздействия ИГ была получена при ее моделировании на волонтерах. Tamisier R. и соавт. описали систему, в которой здоровые добровольцы спят в палатках со сниженным уровнем кислорода во вдыхаемом воздухе, при этом вызванное периодическими введениями дополнительного кислорода через носовую канюлю повышение концентрации кислорода имитирует картину ИГ [15].

В настоящий момент использование таких моделей ограничено трудоемким характером экспериментов. Можно предположить, что их число будет увеличиваться в будущем, так как они проводятся на здоровых добровольцах и точно передают человеческий цикл

«сон-бодрствование». Пока же исследования на животных являются основным экспериментальным источником получения информации о биологическом значении ИГ.

Модели с участием животных за три последних десятилетия обеспечили подтверждение роли ИГ в развитии многочисленных ССЗ. На примере различных животных-грызунов была показана связь ИГ с повышением артериального давления (АД), начиная с 5 дня после начала действия гипоксемии [16-17]. По данным авторов этих работ, повышенный уровень АД сохранялся даже после прекращения действия стимула и не зависел от уровня остаточного углекислого газа. Важно отметить, что полученные факты были повторены у здоровых добровольцев-людей, подвергшихся воздействию ИГ в течение 14 ночей. Все испытуемые показали повышение АД во время бодрствования, которое нормализовалось в среднем через 5 дней после прекращения воздействия ИГ [18]. Кроме того, при анализе данных более чем 11000 пациентов, вошедших в базу данных апноэ сна в Европе (European Sleep Apnoea Database), индекс десатурации как маркер основной тяжести ИГ отражал статистически значимо более прогнозируемую распространенность АГ у пациентов с ОАС, чем традиционный индекс тяжести апноэ – индекс апноэ/гипопноэ [12]. Таким образом, ИГ может способствовать развитию артериальной гипертензии при ОАС.

Существуют также экспериментальные доказательства важной роли ИГ в развитии сосудистых изменений, включая ранние атеросклеротические изменения. Воздействие ИГ на мышей определенной генетической линии в течение 2 нед привело к структурному ремоделированию аорты с утолщением комплекса «интима-медиа» [19]. Было установлено, что развитие атеросклеротических изменений в ответ на ИГ произошло у этой мышиной модели только после его длительного (около 12 нед) воздействия и сочеталось с диетой с высоким содержанием холестерина, что только косвенно указывает на усиление воздействия гипоксически-индуцированного атерогенного процесса совместно с воздействием других факторов развития атеросклероза [20]. Эти результаты были повторены на мышцах другой группы, склонных к атеросклерозу из-за дефицита у них апополипротеина Е (защитный фактор развития атеросклероза), где было показано ускорение развития атеросклероза при ИГ, который в дальнейшем усугубляется при помощи диеты с высоким содержанием холестерина [21]. В поддержку атерогенного потенциала ИГ V.V. Makarenko и соавт. на модели культуры клеток продемонстрировали нарушение барьерной функции эндотелия в ответ на воздействие ИГ, которое не наблюдалось в контрольных клетках, находившихся в условиях нормальной концентрации кислорода [22].

ИГ также вызывает нарушение регуляции тонуса сосудов, предшествующее атерогенезу. В ответ на гипоксию было продемонстрировано эндотелий-зависимое нарушение вазодилатации и увеличение концентрации эндотелина-1 [23, 24], который играет главную роль в этом процессе. ИГ повышает плазменные и тканевые уровни ET-1 в многочисленных экспериментах на животных [25-27].

Повреждающие сердечно-сосудистые эффекты хронической ИГ в биологических моделях были продемонстрированы при прямом воздействии на сердце. На крысах было показано, что ИГ увеличивает размер возникающего инфаркта миокарда, а также частоту развития ишемической аритмии и риск развития внезапной сердечной смерти [28, 29]. Помимо этого, острые последствия ИГ при апноэ приводят к сердечному ремоделированию с гипертрофией обоих желудочков, фиброзом миокарда, расширением сердечных полостей, уменьшением ударного объема и, как следствие, развитием сердечной недостаточности [23, 30-32].

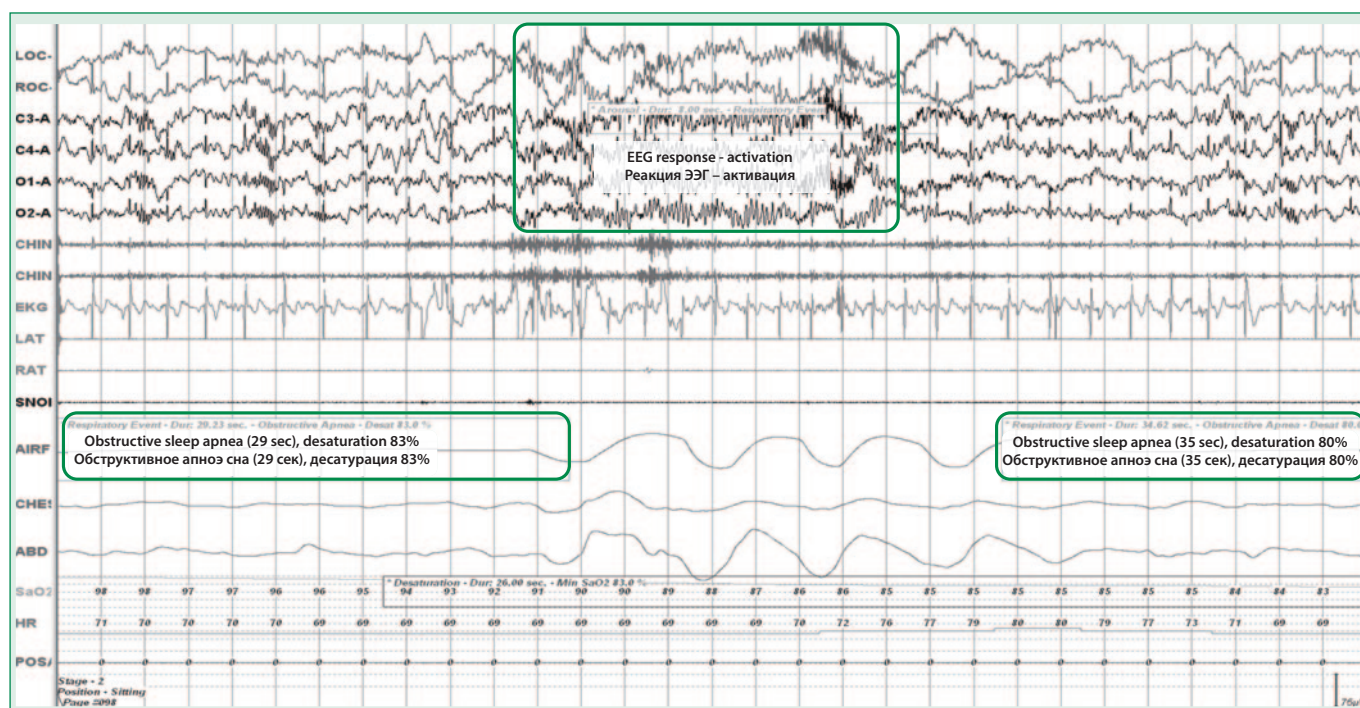
Несмотря на ограничения в экспериментальной базе при использовании добровольцев, полученные данные на культурах клеток и биологических моделях на настоящий момент дают убедительные доказательства того, что ИГ является наиболее значимым среди всех патологических проявлений апноэ сна, воздействующих на ССС.

Периодические пробуждения (реакции ЭЭГ-активации) при апноэ

Периодические возбуждения коры головного мозга или реакции электроэнцефалографической (ЭЭГ)-активации (рис. 3) являются другим характерным для апноэ сна патофизиологическим проявлением, которое приводит к фрагментации и последующему дефициту медленноволнового сна и развитию чрезмерной дневной сонливости. Дневная сонливость является наиболее ярким симптомом ОАС.

Влияние ЭЭГ-активаций на клинические проявления апноэ зависит от индивидуального порога возбуждения в ответ на остановку дыхания, но, как правило, она возникает всегда при дыхательном событии с последующей гипоксией, в тяжелых случаях – гиперкапнией и увеличением дыхательного усилия с целью восстановления вентиляции. Пробуждения связаны с повторяющимися значительными повышениями АД, в некоторых случаях на 50-80 мм рт.ст. от исходного (до 200-220 мм рт.ст.) [33, 34].

Вопрос, являются ли эти колебания АД одним из вероятных механизмов развития системной гипертонии, окончательно не доказан и обсуждается. На модели собак повторяющиеся закрытия верхних дыхательных путей во время сна, продолжавшиеся в течение 3 мес, вызвали развитие АГ, которая, однако, не была воспроизведена при подобном периодическом возбуждении, вызванным другим раздражающим стимулом



EEG activation reaction (in the center of the figure) after the end of obstructive sleep apnea (own archive).
Реакция ЭЭГ-активации (в центре рисунка) после окончания обструктивного апноэ сна (собственное наблюдение)

Figure 3. Reaction of excitation of the cerebral cortex, interrupting sleep
Рисунок 3. Реакция возбуждения коры головного мозга, прерывающая сон

[35]. Такая же картина была получена на модели крыс, когда фрагментация сна посредством периодических акустических раздражителей в течение 35 дней не спровоцировала повышение АД [36]. В то же время А. Launois и соавт. сравнивали гемодинамические реакции при дыхательных и не дыхательных ЭЭГ-активациях на модели свиньи и обнаружили, что только активации, связанные с дыхательными задержками, привели к значимому повышению АД [37]. В другом эксперименте с фрагментацией сна в течение 12 нед, вызванной прерывистой тактильной стимуляцией, исследователи получили развитие мягкой артериальной гипертензии, проявления эндотелиальной дисфункции и раннюю структурную сосудистую перестройку у мышей линии C57Bl/6J [38].

Периодические ЭЭГ-активации разных модальностей, вероятно, играют определенную роль в патофизиологии развития АГ и последующих ССЗ при ОАС, но подробный вклад этого пускового фактора требует дальнейших уточняющих исследований. Нужно добавить, что косвенно факт влияния нарушений дыхания на повышение АД подтверждается в клинической популяции у лиц с диагностированным ОАС и нарушенным суточным профилем АД. Loredо J.S. с соавт. в 84% случаев нашел нарушение суточных профилей АД (отсутствие достаточного снижения или повышение АД в ночной период) в выборке нелеченных пациентов с подтвержденным ОАС [39].

Внутригрудные колебания давления при апноэ

Каждая попытка вынужденного вдоха при закрытых дыхательных путях во время эпизода апноэ увеличивает

отрицательное внутригрудное давление (рис. 4).

Эти хронически повторяющиеся изменения давления в момент развития апноэ приводят к венозному застою с перегрузкой правых отделов сердца. Кроме того, более низкое внутрисердечное давление относительно внегрудных структур вызывает увеличение постнагрузки левого желудочка (ЛЖ) с нарушением его систолической и диастолической функции и повторяющиеся растяжения левого предсердия, что вносит свою долю в постепенное ремоделирование [40,41]. Имитация ОАС повторяющимися маневрами Мюллера у здоровых людей была использована в качестве модели для изучения влияния колебания внутригрудного давления на развитие и закрепление сердечно-сосудистых реакций. Исследование показало потенциальное участие этого фактора в патогенезе дилатации аорты и предсердий [42].

Внутригрудные колебания давления обсуждаются как одна из самых значимых причин, связанных с возникновением некоторых нарушений ритма сердца, в частности – фибрилляции предсердий. Исследования на биологических моделях и пациентах с ОАС показали, что растяжение предсердий может привести к электрофизиологическим изменениям с последующей индукцией преждевременных предсердных сокращений и в итоге – к инициации пароксизма ФП [43,44]. Примечательно, что аритмогенные электрофизиологические изменения в ответ на перепады внутригрудного давления не корректируются антиаритмическими препаратами, такими как амиодарон или соталол, что частично объясняет ограничение эффективности действия этих препаратов у пациентов с обструктивным апноэ сна [45,46].



Figure 4. Fluctuations in intrathoracic pressure during a sleep apnea episode.

Рисунок 4. Колебания внутригрудного давления во время эпизода остановки дыхания во сне.

Таким образом, проходящие одновременно основные патофизиологические проявления ОАС – ИГ, возбуждение коры головного мозга (реакции ЭЭГ-активации) и колебания внутригрудного давления способствуют развитию нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы. В нашем обзоре для полноты понимания эти реакции рассматриваются отдельно, хотя при развитии апноэ они происходят последовательно и тесно взаимосвязаны. В результате патофизиологические проявления ОАС запускают дальнейшие патофизиологические механизмы, действующие на сердце и сосуды, которые более подробно будут рассмотрены ниже.

Регуляторные и биохимические механизмы, связывающие ОАС с развитием ССЗ

Избыточная симпатическая активация при апноэ

Начиная с конца 80-х годов прошлого столетия, были проведены исследования при помощи разных инструментальных и лабораторных методов, подтверждающих увеличение симпатического тонуса у пациентов с ОАС. Fletcher E.C. и соавт. в ранних работах, посвященных данной тематике, наблюдали увеличение уровня катехоламинов в моче у пациентов с ОАС по сравнению с контрольными субъектами и значительное падение их концентрации после трахеостомии – единственного на тот момент действенного метода лечения апноэ [47]. В дальнейшем другие исследователи подтвердили тот факт, что уровень катехоламинов как в плазме, так и в моче у пациентов с нелеченным ОАС повышен [48, 49]. При помощи микронейрографии (метода, измеряющего активность симпатической нервной системы инвазивно) V.K. Somers и соавт. продемонстрировали рост мышечной симпатической нервной активности (МСНА) во время бодрствования у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля [50]. В работе J.T. Carlson и соавт. МСНА также коррелировала с повышением норадреналина, при этом лечение с помощью CPAP-терапии значительно снижало уровень симпатической активации [51]. Исследования на биологических моделях подтверждают роль избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы в патогенезе АГ при ОАС, которая является, вероятно, проявлением сочетанного действия этого механизма при гипертонии и ОАС. У крыс повышение АД в ответ на ИГ сопровождалось повышением уровня катехоламинов [52]. При этом фармакологическая и хирургическая блокада симпатической нервной системы устраняли повышение АД [53, 54]. В ранее процитированном нами исследовании экспериментальной модели ИГ, созданной у здоровых людей на период 2 нед, этот фактор привел к увеличению МСНА и последующему повышению уровня АД [18].

Повышение активности симпатической нервной системы, происходящей при ОАС, приводит также к усилению процесса липолиза с выделением свободных жирных кислот (СЖК), особенно из висцеральных жировых клеток. Это активирует воспалительный ответ [55, 56] и может приводить к развитию инсулинорезистентности [57]. Пока на сегодняшний день исследований, подтверждающих повышенный уровень СЖК при ОАС, немного. Одно из них показывает, что уровни СЖК, индекса массы тела и степени тяжести апноэ сна были независимо связаны с инсулинорезистентностью, при этом выраженного висцерального и подкожного ожирения отмечено не было [58]. Предполагается, что наряду с повышением уровня симпатической активности и резистентности к инсулину, связанных с ОАС, повышение уровня СЖК, вероятно, может влиять на развитие воспалительных реакций.

После появления наиболее эффективного на настоящий момент способа лечения нарушений дыхания во сне (CPAP-терапия) несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали значительное снижение уровня катехоламинов при его применении у больных с ОАС [59-61].

Нарушения сердечной гемодинамики при ОАС

Выделение этого звена патогенеза является во многом условным, потому что его иерархический уровень нельзя точно определить из-за тесного переплетения с остальными механизмами влияния ОАС на сердечно-сосудистый континуум.

Последние работы показывают, что диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с повторяющимися апноэ во сне, часто встречается у пациентов с ОАС [62].

Ведущими механизмами развития диастолической дисфункции при ОАС считаются подъемы АД в период гиперпноэ и повышенная активность симпатической нервной системы у пациентов с ОАС [63-65], что создает перегрузку давлением ЛЖ. Известно, что в случае других патологических процессов с перегрузкой давлением (АГ или клапанные пороки сердца, например, стеноз аорты) на клеточном уровне происходит нарушение в работе кальциевой помпы в саркоплазматическом ретикулуме [66]. Это замедляет удаление кальция из цитозолей, что приводит к замедлению желудочковой релаксации. В экспериментальных исследованиях было показано, что сохраняющаяся перегрузка давлением ЛЖ уже сама по себе ухудшает расслабление миокарда [67].

С другой стороны, перегрузка давлением вызывает активацию множественных сигнальных путей, которые приводят к развитию гипертрофии ткани миокарда и интерстициальному фиброзу, усиливающему жесткость кардиомиоцитов [68].

Трудно выделить вклад каждого из этих механизмов в нарушение диастолической функции ЛЖ при ОАС, так как они действуют одновременно. Можно предположить, что на начальных этапах болезни перегрузку ЛЖ преимущественно создают колебания внутригрудного давления, что само по себе может привести к замедлению желудочкового расслабления. По мере прогрессирования заболевания к процессу присоединяются структурные нарушения миокарда ЛЖ (ремоделирование, изменения в структуре коллагена и развитие мышечной гипертрофии) [69,70], что также ухудшает нормальное заполнение ЛЖ в диастолу. Нужно учитывать, что сопутствующая артериальная гипертензия, принимаемые сердечно-сосудистые препараты, а также другие возможные заболевания, которые сочетаются с ОАС, могут влиять на диастолическую функцию ЛЖ.

Другим структурным изменением сердца, связанным с ОАС, является увеличение размера и объема левого предсердия. Это происходит из-за резкого повышения давления наполнения, возникающего в период окончания апноэ, и уже имеющейся у этих пациентов диастолической дисфункции [71].

Считается, что увеличение объема левого предсердия ведет к повышенному напряжению стенок предсердий, миоцитолузу и стрессу миоцитов [72]. Учитывая сопутствующее нарушение вегетативного тонуса и воспаление, связанные с ИГ, вышеперечисленные механизмы вносят свой вклад в структурное и электрическое ремоделирование предсердия. Увеличение размера или объема левого предсердия является независимым предиктором первых клинических сердечно-сосудистых событий [73, 74], смертности при остром инфаркте миокарда [73], а также предсказывает повышение вероятности развития нарушения мозгового кровообращения [75]. Пациенты с ОАС с увеличенным объемом левого предсердия могут быть склонны к развитию и последующим рецидивам фибрилляции предсердий [76].

Воспаление при ОАС

ИГ можно расценить как мощный пусковой стимул, который играет важную роль в этом процессе. Исследования на мышах разных генетических линий продемонстрировали, что атеросклеротические изменения в ответ на гипоксемию связаны с инфильтрацией провоспалительных клеток в интиму сосудистой стенки, увеличением деформации лейкоцитов и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии [19,77]. Системное воспаление следует параллельно с этими изменениями, о чем свидетельствуют увеличенная пролиферация спленоцитов и повышенная экспрессия цитокинов [78]. Важно отметить, что восстановление до нормоксии после гипоксемии (аналог реперфузии) может уменьшать при-

знаки воспалительных реакций. Это предполагает потенциальную терапевтическую цель, на которую можно воздействовать на ранних стадиях развития атеросклеротического процесса [79].

Более выраженная активация лейкоцитов и тромбоцитов, отражающая признаки воспалительных и атерогенных последствий, была получена у пациентов с апноэ сна по сравнению со здоровыми людьми [80,81]. В одной из работ состояние моноцитов свидетельствовало о воспалительном фенотипе, характеризующем увеличение синтеза свободных радикалов кислорода и молекул адгезии. В свою очередь, молекулы адгезии отражают деструктивное взаимодействие с клетками эндотелия сосудов; их уровни росли пропорционально со степенью выраженности апноэ [82]. Среди пациентов с умеренной и тяжелой формами апноэ нейтрофилы с коротким сроком циркуляции определялись в крови дольше, они были тесно ассоциированы с повышенным уровнем фактора ядра клетки κВ (NF κB). Подобные результаты были получены, когда нейтрофилы с коротким сроком циркуляции были изолированы от группы контроля здоровых лиц и подвергались воздействию периодической гипоксии в условиях *in vitro* [83,84].

Некоторые субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, полученные из крови пациентов с диагностированным ОАС, также отражают воспалительный фенотип. CD8+ Т-клетки содержали более высокие уровни фактора некроза опухоли-α (TNFα), и их цитотоксические свойства увеличивались в зависимости от степени тяжести ОАС [85,86]. Цитотоксические γδТ-клетки характеризовались более сильными свойствами адгезии, большей агрессией по отношению к эндотелиальным клеткам сосудистой стенки, более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, интерлейкин-8 (IL-8) и низким уровнем противовоспалительного интерлейкина 10 (IL-10) [87]. Можно предполагать их участие в атерогенных процессах у больных с ОАС.

Наконец, различные циркулирующие маркеры воспаления могут косвенно свидетельствовать об активности процесса у пациентов с ОАС. С-реактивный белок [88], окисленные липопротеины низкой плотности, растворимые молекулы адгезии, провоспалительные цитокины (TNFα и IL-6) [89] были повышены у пациентов с ОАС.

Важнейшей проблемой, влияющей на доказательства прямого действия ОАС на генерацию воспаления, является то, что висцеральная жировая ткань может самостоятельно стать потенциальным источником провоспалительных медиаторов. Получены данные в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, которые предполагают, что ИГ сама по себе индуцирует своеобразный про-

воспалительный фенотип жировой ткани [90-92], поэтому требуются дальнейшие исследования, в которых необходимо разделить вклад обоих факторов (жировой ткани и ОАС) в процесс воспаления.

Окислительный стресс при ОАС

Окислительный стресс возникает, когда свободные радикалы кислорода (СРК) превышают резерв клеточных антиоксидантных механизмов, отвечающих за их нейтрализацию. При низких или умеренных концентрациях эта генерация играет положительную роль в регуляции различных клеточных функций и биологических процессов. Однако при более высоких концентрациях СРК могут привести к развитию окислительного стресса и последующему повреждению клеток сосудистой стенки [98].

Окислительный стресс инициирует порочный круг, который включает в себя развитие симпатической активации и воспаления, что приводит к росту уровня окислительного стресса. Сочетание трех этих факторов может вести к эндотелиальной дисфункции и вносит вклад в развитие АГ и атеросклероза [97, 99]. Повторяющиеся эпизоды гипоксии с последующими быстрыми реоксигенациями могут рассматриваться как аналог реперфузионного повреждения, которое напрямую может разрушать клетки путем выработки избыточного количества свободных радикалов кислорода [100]. Несколько исследований на животных моделях продемонстрировали, что ИГ приводит к скачкам концентрации СРК и перекисному окислению липидов. Была предложена гипотеза вклада этих процессов в формирование ССЗ.

Увеличение концентрации СРК при гипоксии связано с дисфункцией митохондрий, активацией ферментов НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы и перестройкой работы синтетазы оксида азота (NO), которая начинает генерировать СРК, а не NO [8]. Данный процесс представляет собой угрозу клеткам, нанося прямой вред жизненно важным биологическим молекулам, таким как ДНК, белки, липиды и некоторые клеточные компоненты. Было показано, что процесс нарушения окислительной активности в митохондриях происходит даже в мышцах мягкого неба у пациентов с ОАС, которые подвергаются наибольшему повреждению при храпе и апноэ [101]. Было также показано, что повышенные уровни СРК в митохондриях биологических моделей (мыши), подвергшихся периодической гипоксии, были ассоциированы с развитием сахарного диабета [102] и гибелью части нейронов [103], что может частично объяснять нейрокогнитивный дефицит, наблюдаемый у пациентов с нарушениями дыхания во сне [104]. Кроме того, активность СРК была повышена в моноцитах и гранулоцитах у пациентов с ОАС [80].

Недавние исследования также указывают на роль определенных генетических полиморфизмов СРК, которые влияют на уровни окислительного стресса и сопутствующий когнитивный дефицит у пациентов с ОАС [105]. Наконец, различные циркулирующие маркеры перекисного окисления липидов и окисления белков [106-108] могут быть увеличены у пациентов с ОАС; их уровни коррелируют со степенью тяжести болезни [109] и частично нормализуются при специфическом лечении [110].

На данный момент роль этого механизма в процессе формирования сердечно-сосудистых нарушений при ОАС остается до конца не подтвержденной. Проблема в том, что не всегда удается установить положительную корреляцию степени тяжести ОАС с различными маркерами окислительного стресса [111], здесь играют свою роль как различия в количестве включенных в исследовательские работы пациентов, так и сами критерии включения. Было выяснено, что на взаимосвязь с окислительным стрессом может повлиять процесс сокращения (депривации) сна, который часто имеет место у больных с ОАС и может являться неучтенным фактором воздействия [112]. Таким образом, существует необходимость в дальнейших исследованиях, отражающих взаимосвязь апноэ сна и окислительного стресса.

Атерогенез при ОАС

В исследовании J.P. Vague и соавт. апноэ сна (характеризовалось по среднему уровню насыщения крови кислородом и минимальному уровню десатурации) было связано с увеличением толщины комплекса интима-медиа и с появлением ранних атеросклеротических поражений сосудов шеи независимо от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых факторов риска или диагностированных к этому моменту сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [10].

Артериальная жесткость – сильный предиктор поздних сердечно-сосудистых событий – независимо связана с ОАС. Когда ОАС сопровождало или АГ [93], или метаболический синдром [94] исследователи отмечали увеличение артериальной жесткости по сравнению с группами без данных заболеваний.

На настоящий момент трудно разделить вклад каждого из факторов риска развития атеросклероза. АГ, ожирение, апноэ сна нередко сочетаются у одного и того же пациента. Артериальная гипертензия сама характеризуется вазоконстрикцией, при ОАС может добавляться еще и ночной механизм подъема АД вследствие гипоксемии [95]. Влияние висцерального жира на процессы атеросклероза и сосудистого ремоделирования в сравнении с ИГ при апноэ тоже еще предстоит уточнить [8,96,97].

Метаболическая дисрегуляция при ОАС

Существуют убедительные доказательства того, что ОАС сна тесно связано с нарушением метаболической функции, развитием инсулинорезистентности, дислипидемии или висцерального ожирения, что также может способствовать развитию ССЗ при ОАС [113, 114].

Связь ИГ, наблюдаемой при ОАС, с нарушениями липидного обмена проявляется в увеличении уровня холестерина и фосфолипидов в сыворотке, повышенном синтезе триглицеридов и фосфолипидов, а также подавлении поглощения триглицеридов в печени (как на биологических моделях, так и у людей) [115]. Гипоксия также связана с ингибированием выработки липопротеинов в жировой ткани, что приводит к увеличению концентрации хиломикронных плазмы и фракции холестерина очень низкой плотности, возможно, способствуя прогрессии атеросклероза [116].

Повышенный симпатический тонус является ключевым медиатором повышения уровня глюкозы в плазме и нарушения гомеостаза инсулина у пациентов с ОАС [104]. Интермиттирующая гипоксемия у грызунов снижает поглощение глюкозы мышцами при окислительных процессах [117], увеличивает пролиферацию β -клеток и их гибель. Это явление также связывают с окислительным стрессом [118].

Известен факт, что фрагментация сна и снижение доли глубокого медленно-волнового сна (частые последствия апноэ сна) также связано с нарушением обмена веществ. Сон может изменять гормональную регуляцию потребления пищи через повышение уровня гормона, стимулирующего аппетит – грелина, а также

путем снижения уровня лептина – гормона, подавляющего аппетит, что приводит к субъективному чувству голода с последующим увеличением потребления калорий [119]. Более того, D. Gozal и соавт. связали прямой эффект влияния фрагментированного сна на воспаление жировой ткани с окислительным стрессом как с потенциальным посредническим механизмом [120].

Заключение

В последние десятилетия нарушения дыхания во сне (прежде всего, обструктивное апноэ) были определены как серьезная проблема общественного здравоохранения. Взаимосвязь ОАС и различных аспектов заболеваемости и смертности от болезней сердца и сосудов была показана в больших когортных исследованиях.

Исследуемые в эксперименте особенности патологических проявлений апноэ сна показали, что преходящая гипоксемия, периодическая ЭЭГ-активация и, в определенной степени, колебания давления в грудной клетке являются пусковыми факторами, влияющими на сердечно-сосудистую заболеваемость. Эти механизмы через симпатическую активацию, воспаление, окислительный стресс, нарушение внутрисердечной гемодинамики и обмена веществ повышают нагрузку на ССС и составляют сердечно-сосудистый континуум. В настоящее время воздействие патофизиологических механизмов ОАС на ССС продолжает изучаться.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.069.
2. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. DOI:10.1093/aje/kws342.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-18. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
4. Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest.* 2014;146(4):982-90. DOI:10.1378/chest.13-2403.
5. McNicholas WT, Bonsignore MR. 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. DOI:10.1183/09031936.00027406.
6. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):187-97. DOI:10.7326/0003-4819-142-3-20050210-00010.
7. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307(2):129-40. DOI:10.1152/ajplung.00089.2014.
8. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia-revisited - the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015;20:27-45. DOI:10.1016/j.smrv.2014.07.003.
9. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320(7233):479-82. DOI:10.1136/bmj.320.7233.479.
10. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest.* 2005;128(5):3407-12. DOI:10.1378/chest.128.5.3407.
11. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension.* 2010;56(3):369-77. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152108.
12. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44(4):931-41. DOI:10.1183/09031936.00225113.
13. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension.* 1992;19(6Pt1):555-61. DOI:10.1161/01.hyp.19.6.555.
14. Hamrahi H, Chan B, Horner RL. On-line detection of sleep-wake states and application to produce intermittent hypoxia only in sleep in rats. *J Appl Physiol.* 2001;90(6):2130-40. DOI:10.1152/jappl.2001.90.6.2130.
15. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, et al. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol.* 2009;107(1):17-24. DOI:10.1152/japplphysiol.91165.2008.
16. Lin M, Liu R, Gozal D, et al. Chronic intermittent hypoxia impairs baroreflex control of heart rate but enhances heart rate responses to vagal efferent stimulation in anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(2):H997-1006. DOI:10.1152/ajpheart.01124.2006.
17. Lai CJ, Yang CC, Hsu YY, et al. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J Appl Physiol.* 2006;100(6):1974-82. DOI:10.1152/japplphysiol.01051.2005.
18. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J.* 2011;37(1):119-28. DOI:10.1183/09031936.00204209.

19. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, et al. The inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):724-31. DOI:10.1164/rccm.201012-2033OC.
20. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1290-7. DOI:10.1164/rccm.200612-1771OC.
21. Jun J, Reinke C, Bedja D, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2010;209(2):381-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.017.
22. Makarenko VV, Usatyuk PV, Yuan G, et al. Intermittent hypoxia-induced endothelial barrier dysfunction requires ROS-dependent MAP kinase activation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;306:C745-52. DOI:10.1152/ajpcell.00313.2013.
23. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:227-35. DOI:10.1164/rccm.200702-238OC.
24. Phillips SA, Olson EB, Morgan BJ, et al. Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H388-93. DOI:10.1152/ajpheart.00683.2003.
25. Briancon-Marjollet A, Monneret D, Henri M, et al. Endothelin regulates intermittent hypoxia-induced lipolytic remodeling of adipose tissue and phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *J Physiol.* 2016;594:1727-40. DOI:10.1113/JP271321.
26. Gras E, Belaïdi E, Briancon-Marjollet A, et al. Endothelin-1 mediates intermittent hypoxia-induced inflammatory vascular remodeling through HIF-1 activation. *J Appl Physiol.* 2016;120:437-43. DOI:10.1152/jappphysiol.00641.2015.
27. Lefebvre B, Godin-Ribuot D, Joyeux-Faure M, et al. Functional assessment of vascular reactivity after chronic intermittent hypoxia in the rat. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;150:278-86. DOI:10.1016/j.resp.2005.05.020.
28. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol.* 2005;98:1691-96. DOI:10.1152/jappphysiol.01146.2004.
29. Morand J, Arnaud C, Pepin JL, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Sci Rep.* 2018;8(1):2997. DOI:10.1038/s41598-018-21064-y.
30. Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):2028-35. DOI:10.1152/jappphysiol.00411.2005.
31. Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3):H1062-9. DOI:10.1152/ajpheart.00150.2011.
32. Li S, Feng J, Wei S, et al. Delayed neutrophil apoptosis mediates intermittent hypoxia-induced progressive heart failure in pressure-overloaded rats. *Sleep Breath.* 2016;20:95-102. DOI:10.1007/s11325-015-1190-2.
33. Bangash MF, Xie A, Skatrud JB, et al. Cerebrovascular response to arousal from NREM and REM sleep. *Sleep.* 2008;31:321-7. DOI:10.1093/sleep/31.3.321.
34. Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, et al. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol.* 1996;80:1627-36. DOI:10.1152/jappl.1996.80.5.1627.
35. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997;99:106-9. DOI:10.1172/JCI119120.
36. Bao G, Metreveli N, Fletcher EC. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats. *Am J Hypertens.* 1999;12:504-10. DOI:10.1016/s0895-7061(99)00032-1.
37. Launois SH, Averill N, Abraham JH, et al. Cardiovascular responses to nonrespiratory and respiratory arousals in a porcine model. *J Appl Physiol.* 2001;90:114-20. DOI:10.1152/jappl.2001.90.1.114.
38. Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep.* 2014;37:1817-24. DOI:10.5665/sleep.4178.
39. Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2001;14:887-92. DOI:10.1016/s0895-7061(01)02143-4.
40. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:119-27. DOI:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
41. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1036-46. DOI:10.4065/79.8.1036.
42. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102:1557-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.07.050.
43. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm.* 2011;8:1436-43. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.03.053.
44. Schlatter C, Schwarz EI, Sievi NA, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:64-70. DOI:10.1093/europace/euv122.
45. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm.* 2011;8:1933-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.07.018.
46. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):369-72. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
47. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep.* 1987;10:35-44. DOI:10.1093/sleep/10.1.35.
48. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep.* 1995;18:377-81.
49. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J.* 2002;19(3):511-7. DOI:10.1183/09031936.02.00106402.
50. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-904. DOI:10.1172/JCI118235.
51. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103(6):1763-8. DOI:10.1378/chest.103.6.1763.
52. Dick TE, Hsieh YH, Wang N, et al. Acute intermittent hypoxia increases both phrenic and sympathetic nerve activities in the rat. *Exp Physiol.* 2007;92:87-97. DOI:10.1113/expphysiol.2006.035758.
53. Bao G, Metreveli N, Li R, et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol.* 1997;83:95-101. DOI:10.1152/jappl.1997.83.1.95.
54. Fletcher EC, Leske J, Culman J, et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension.* 1992;20:612-619. DOI:10.1161/01.hyp.20.5.612.
55. Nguyen MTA, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2007;282:35279-92. DOI:10.1074/jbc.M706762200.
56. Nguyen MTA, Satoh H, Favelyukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 2005;280:361-71. DOI:10.1074/jbc.M504611200.
57. Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, et al. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E1590-1598. DOI:10.1152/ajpendo.00669.2006.
58. Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:12-19. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02407.x.
59. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J.* 1995;8:222-229. DOI:10.1183/09031936.95.08020222.
60. Ziegler MG, Mills PJ, Loredo JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001;120:887-93. DOI:10.1378/chest.120.3.887.
61. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 2004;23:255-262. DOI:10.1183/09031936.04.00015604.
62. Yu L, Li H, Liu X, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea. Systematic review and meta-analysis. *Herz.* 2020;45(8):726-38. DOI:10.1007/s00059-019-04850-w.
63. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1632-6. DOI:10.1164/ajrccm.163.7.2007014.
64. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904. DOI:10.1172/JCI118235.
65. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apnoeas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001;119:1827-35. DOI:10.1378/chest.119.6.1827.
66. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure: a possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res.* 1993;72:463-9. DOI:10.1161/01.res.72.2.463.
67. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, et al. Myocardial relaxation, II: hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol.* 1980;239:H1-H6. DOI:10.1152/ajpheart.1980.239.1.H1.
68. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000;102:470-9. DOI:10.1161/01.cir.102.4.470.
69. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, et al. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 2003;124:594-601. DOI:10.1378/chest.124.2.594.
70. Baguet J, Barone-Rochette G, Pépin J. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens.* 2009;23:431-43. DOI:10.1038/jhh.2008.147.
71. Khan A, Latif F, Hawkins B, et al. Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. *Sleep Breath.* 2008;12:141-7. DOI:10.1007/s11325-007-0142-x.
72. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:493-505. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
73. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1018-23. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.077.
74. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006;151:412-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.04.031.
75. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1199-205. DOI:10.1016/s0735-1097(03)00943-4.
76. Todd K, McIntyre WF, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:39-45. DOI:10.2147/NSS.S7625.
77. Gileles-Hillel A, Almendros I, Khalifa A, et al. Early intermittent hypoxia induces proatherogenic changes in aortic wall macrophages in a murine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:958-61. DOI:10.1164/rccm.201406-1149LE.

78. Arnaud C, Poulain L, Levy P, et al. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011;219:425-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.122.
79. Arnaud C, Beguin P, Levy P, et al. Normoxic recovery reverses intermittent hypoxia-induced systemic and vascular inflammation. *Chest*. 2016;150(2):471-73. DOI:10.1016/j.chest.2016.05.031.
80. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-9. DOI:10.1164/ajrccm.165.7.2104126.
81. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;16(4):648-52. DOI:10.1034/j.1399-3003.2000.16d14.x.
82. Lavie L, Dyugovskaya L, Lavie P. Sleep-apnea-related intermittent hypoxia and atherogenesis: adhesion molecules and monocytes/endothelial cells interactions. *Atherosclerosis*. 2005;183:183-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.024.
83. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:544-54. DOI:10.1164/rccm.200705-675OC.
84. Htoo AK, Greenberg H, Tong S, et al. Activation of nuclear factor κB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath*. 2006;10:43-50. DOI:10.1007/s11325-005-0046-6.
85. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, et al. Activated CD8+ T lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25:820-8. DOI:10.1183/09031936.05.00103204.
86. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann NY Acad Sci*. 2005;105:340-50. DOI:10.1196/annals.1361.076.
87. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gamma delta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:242-9. DOI:10.1164/rccm.200210-1226OC.
88. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4. DOI:10.1161/01.cir.0000018948.95175.03.
89. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014;18(4):761-6. DOI:10.1007/s11325-014-0938-4.
90. Carreras A, Zhang SX, Almendros I, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology*. 2015;156(2):437-43. DOI:10.1210/en.2014-1706.
91. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodeling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J*. 2014;43(2):513-22. DOI:10.1183/09031936.00019913.
92. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1601731. DOI:10.1183/13993003.01731-2016.
93. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:1379-86. DOI:10.1378/chest.06-2703.
94. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208:490-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.016.
95. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamsier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:679-88. DOI:10.1038/nrcardio.2012.141.
96. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1082-95. DOI:10.1183/09031936.00013308.
97. Levy P, Pépin JL, Arnaud C, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:400-10. DOI:10.1016/j.pcad.2009.01.002.
98. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L1005-28. DOI:10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005.
99. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci*. 2012;4:1391-403. DOI:10.2741/469
100. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-401. DOI:10.1038/nm.2507.
101. Stal PS, Johansson B. Abnormal mitochondria organization and oxidative activity in the palate muscles of long-term snorers with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2012;83(5):407-17. DOI:10.1159/000336040.
102. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, et al. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98(9):1376-85. DOI:10.1113/expphysiol.2013.072454.
103. Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, et al. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(6):C1594-602. DOI:10.1152/ajpcell.00298.2009.
104. Dewan NA, Nieto FJ, Somers, VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266-74. DOI:10.1378/chest.14-0500.
105. Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, et al. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms? *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(2):171-7. DOI:10.1089/ars.2011.4189.
106. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124(4):1386-92. DOI:10.1378/chest.124.4.1386.
107. Jurado-Gomez B, Fernandez-Marin MC, Gómez-Chaparro JL, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(4):873-9. DOI:10.1183/09031936.00027910.
108. Tan KC, Chow WC, Lam JS, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):377-82. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.024.
109. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, et al. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2011;15(3):275-82. DOI:10.1007/s11325-010-0378-8.
110. Barcelo A, Barbé F, de la Peña M, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-60. DOI:10.1183/09031936.06.00067605.
111. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath*. 2016;20(4):1155-60. DOI:10.1007/s11325-016-1367-3.
112. De Martino T, Ghoul RE, Wang L, et al. Oxidative stress and inflammation differentially elevated in objective versus habitual subjective reduced sleep duration in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(7):1361-9. DOI:10.5665/sleep.5964.
113. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, et al. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):353-64. DOI:10.1183/09059180.00003413.
114. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1343-57. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.11.
115. Drager LF, Polotsky VY. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):288-90. DOI:10.1164/rccm.201105-0837ED.
116. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34(1):243-60. DOI:10.1183/09031936.00166808.
117. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851-7. DOI:10.1164/rccm.200610-1527OC.
118. Xu J, Long YS, Gozal D, et al. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(6):783-90. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.026.
119. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50. DOI:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
120. Gozal D, Khalyfa A, Qiao Z, et al. Protein-Tyrosine Phosphatase-18 mediates sleep fragmentation-induced insulin resistance and visceral adipose tissue inflammation in mice. *Sleep*. 2017;40(9):2-8. DOI:10.1093/sleep/zsx111.

Сведения об Авторах / About the Authors

Михаил Викторович Агальцов [Michail V. Agaltsov]
ORCID 0000-0002-4982-628X

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430