

Ультразвуковые методы исследования в диагностике структурных изменений сосудистой стенки и скоростных показателей кровотока у пациентов с обструктивным апноэ сна

Большакова С. Е., Мадаева И. М., Бердина О. Н., Бугун О. В., Рычкова Л. В.
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Иркутск, Россия

Обструктивное апноэ сна (ОАС) представляет собой распространенное расстройство дыхания, связанное со сном, и повышает риск развития кардиоваскулярной патологии. В настоящее время накоплено достаточное количество доказательств того, что ОАС увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако механизмы, лежащие в основе формирования этих изменений, остаются не до конца ясными. Использование ультразвукового метода с доплерографией и функциональных нагрузочных проб у пациентов с ОАС позволит уточнить состояние сосудистой стенки и отследить динамику ее изменений на фоне проводимого лечения. Данный метод может быть включен в программу обследования пациентов с нарушением дыхания во сне.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, транскраниальное дуплексное сканирование, проба с реактивной гиперемией, дисфункция эндотелия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/08-2020

Рецензия получена 15/09-2020

Принята к публикации 19/10-2020

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)



Для цитирования: Большакова С. Е., Мадаева И. М., Бердина О. Н., Бугун О. В., Рычкова Л. В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике структурных изменений сосудистой стенки и скоростных показателей кровотока у пациентов с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2645. doi:10.15829/1728-8800-2021-2645

Ultrasound techniques in the diagnosis of vascular structural changes and blood flow velocity in patients with obstructive sleep apnea

Bolshakova S. E., Madaeva I. M., Berdina O. N., Bugun O. V., Rychkova L. V.
Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction. Irkutsk, Russia

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder that increases the risk of cardiovascular disease. Currently, there is a sufficient amount of evidence that OSA increases the risk of cardiovascular diseases, but the mechanisms underlying the formation of these changes remain unclear. The use of Doppler ultrasound and functional stress tests in patients with OSA will make it possible to assess the state of the vascular wall and its changes during treatment. This method can be included in the examination program for patients with sleep-related breathing disorders.

Key words: obstructive sleep apnea, transcranial Doppler, reactive hyperemia test, endothelial dysfunction.

Bugun O. V. ORCID: 0000-0002-2162-3683, Rychkova L. V. ORCID: 0000-0001-5292-0907.

*Corresponding author:
sebol@bk.ru

Received: 25/08-2020

Revision Received: 15/09-2020

Accepted: 19/10-2020

For citation: Bolshakova S. E., Madaeva I. M., Berdina O. N., Bugun O. V., Rychkova L. V. Ultrasound techniques in the diagnosis of vascular structural changes and blood flow velocity in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2645. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2645

Relationships and Activities: none.

Bolshakova S. E.* ORCID: 0000-0002-3104-4212, Madaeva I. M. ORCID: 0000-0003-3423-7260, Berdina O. N. ORCID: 0000-0003-0930-6543,

ДЭ — дисфункция эндотелия, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИЛ — интерлейкин, КИМ — комплекс интима-медиа, ОАС — обструктивное апноэ сна, СА — сонная артерия, ТКДС — транскраниальное дуплексное сканирование, CPAP-терапия — от англ. Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в верхних дыхательных путях.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sebol@bk.ru

Тел.: +7 (908) 663-40-83

[Большакова С. Е.* — к.м.н., н.с. лаборатории сомнологии и нейрофизиологии, ORCID: 0000-0002-3104-4212, Мадаева И. М. — д.м.н., г.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-3423-7260, Бердина О. Н. — к.м.н., в.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-0930-6543, Бугун О. В. — д.м.н., зам. директора по клинической работе, ORCID: 0000-0002-2162-3683, Рычкова Л. В. — д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-5292-0907].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является патологическим состоянием, характеризующимся эпизодами частичного (гипопноэ) или полного (апноэ) прекращения воздушного потока и снижения насыщения крови кислородом во время сна вследствие спадения верхних дыхательных путей [1]. Общеизвестным критерием степени тяжести ОАС является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — суммарная частота эпизодов апноэ и гипопноэ за час сна. В соответствии с величиной этого показателя выделяют легкую — ИАГ 5-14 эпизодов/ч, среднюю — ИАГ 15-29 эпизодов/ч, и тяжелую — ИАГ ≥ 30 эпизодов/ч, степени тяжести ОАС [2], что играет важную роль в отношении определения тактики лечения, прогноза течения и исхода заболевания. По данным литературы, распространенность ОАС составляет 9-41% всего населения земного шара [3, 4].

В настоящее время накоплено достаточное количество доказательств того, что ОАС увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые, по-прежнему, остаются основной причиной инвалидности и смерти во всем мире [5-8]. Современными исследованиями установлена связь ОАС с такими заболеваниями как артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболические расстройства, инсульт, инфаркт миокарда и др. [9-13]. Вместе с тем, механизмы, лежащие в основе формирования патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ОАС, остаются до конца неясными, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что неоднократно повторяющаяся десатурация с быстрой реоксигенацией (интермиттирующая гипоксемия) у пациентов с ОАС выступает в качестве одного из факторов, инициирующих каскад механизмов повреждения сосудистой стенки [14, 15].

Ранней детерминантой повреждения сосудов у пациентов с ОАС является дисфункция эндотелия (ДЭ), которая предшествует клинической манифестации сосудистого заболевания [16]. ДЭ определяется как патологическое состояние, в основном характеризующееся дисбалансом между продуцируемыми эндотелием веществами с вазодилатирующими, антитромбогенными и антитромботическими свойствами и веществами с вазоконстриктивными, протромботическими и пролиферативными характеристиками [6]. Определено, что при частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с ОАС происходит усиление дыхательных движений, изменение внутригрудного давления, возникает гипоксия и фрагментация сна [17], что приводит к гиперактивации симпатической нервной системы с увеличением частоты и силы сердечных сокращений и периферической вазоконстрикции. Возникающее в результате сужения просвета сосудов, увеличение систолической

скорости кровотока оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов. Наряду с этим избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосудов и увеличивает выработку эластина и коллагена, обуславливая развитие структурных и функциональных изменений в сосудистой системе [18, 19].

Известно, что, возникающая при ОАС гипоксия вызывает изменения свободно-радикального гомеостаза и, как следствие, развитие окислительного стресса [20, 21], который играет ведущую роль в инициации и поддержании многих патологических процессов, в т.ч. в нарушении функции эндотелия [22, 23].

В проспективном исследовании Passali D, et al. (2015) [14], которое включало 20 взрослых пациентов с ОАС и 20 здоровых лиц, было выявлено увеличение продукции биомаркеров окислительного стресса в основной группе пациентов, что позволило рассматривать их в качестве маркеров обструктивных эпизодов верхних дыхательных путей при ОАС.

Yağmur AR, et al. (2020) [24] исследовали уровни сывороточных продуктов окисления белков как маркеров окислительного стресса и их корреляцию с полисомнографическими параметрами у пациентов с ОАС. Было установлено, что маркеры окислительного стресса оказались более высокими у пациентов со средней и тяжелой степенью ОАС и имели прямую корреляцию с ИАГ, общим временем сатурацией $<90\%$, индексом десатурации, максимальной продолжительностью обструктивного апноэ и количеством обструктивных апноэ, сопровождающих брадикардию.

В работе Del Ben M, et al. (2015) [25] было показано, что у пациентов с ОАС наблюдается ДЭ сосудов, при этом ведущая роль в ее развитии также отводится окислительному стрессу.

Взаимосвязь ОАС с повышенными уровнями показателей хронического системного воспаления была продемонстрирована в исследовании Thunstrom E, et al. (2013) [26]. В когорте пациентов с ОАС, не имеющих избыточного веса, выявлена повышенная воспалительная активность, вызванная, по мнению авторов, перемежающейся гипоксией. У пациентов с ОАС, перенесших процедуры реваскуляризации, определялись более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ)-6 и ИЛ-8 и фактора некроза опухоли- α в сравнении с пациентами без ОАС. Кроме того, была определена связь между тяжестью апноэ и уровнями провоспалительных маркеров. Однако в другом исследовании не удалось показать независимую связь между ОАС и ИЛ-6 и/или уровнями С-реактивного белка [27], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Таким образом, описанные изменения в сердечно-сосудистой системе, возникающие у пациентов с нарушениями дыхания во сне, могут приводить к сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, мозговой инсульт, инфаркт миокарда и т.д.) [28, 29]. При этом установлено, что лечение ОАС постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях — СРАР-терапией (от англ. Continuous Positive Airway Pressure), приводит к улучшению функции эндотелия [30, 31]. В ходе проведения проспективного исследования в Испании, в котором участвовало 1889 пациентов, было определено, что у тех, кто не получал СРАР-терапию, частота артериальной гипертензии была выше в сравнении с теми, кому такое лечение было проведено [10].

Оценка структурных изменений сосудистой системы, в частности, стенки сосудов, возможна с помощью применения ультразвукового метода исследования. В проведенных ранее исследованиях было показано, что у взрослых пациентов с ОАС имеет место увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии (СА), что влечет за собой повышение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [15, 32, 33]. При этом было установлено, что толщина КИМ СА достоверно коррелирует с продолжительностью и тяжестью ОАС. Кроме того, основным фактором, влияющим на КИМ СА, была продолжительность гипоксии во время общего сна. Эти результаты позволили предположить, что связанная с ОАС гипоксия и системное ремоделирование сосудов могут быть обусловлены прогрессированием атеросклероза и, следовательно, могут увеличивать кардиометаболический риск у пациентов с нарушениями дыхания во время сна [12, 34].

В работе Kent BD, et al. (2013) [35] был проведен сравнительный анализ объема бляшек в коронарных артериях у пациентов с высокими и низкими величинами ИАГ; установлено, что степень тяжести ОАС позволяет прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий. Объем бляшки оказался существенно выше в группе с ОАС и коррелировал с величиной ИАГ. Аналогичные данные, свидетельствующие о наличии изменений коронарных артерий у больных с ОАС, были получены и в других исследованиях [32, 36].

В проспективном исследовании Uppsala Seniors (PIVUS) [18], включавшем 1016 чел., были оценены маркеры эндотелиальной функции и их взаимосвязь с атеросклерозом с помощью проведения пробы с реактивной гиперемией и измерения толщины КИМ. Отношение скоростных параметров в плечевой артерии было связано как с маркерами вазодилатации, так и с атеросклерозом.

В исследовании Fargooui FA, et al. (2017) [15] эндотелиальную функцию также оценивали с ис-

пользованием пробы с реактивной гиперемией, а ультразвуковое исследование СА использовали для измерения толщины КИМ у 20 нормотензивных пациентов с ОАС средней и тяжелой степени и 20 нормотензивных лиц без ОАС. Индекс реактивной гиперемии оказался значительно ниже в группе с ОАС, а толщина КИМ была значительно выше в группе у лиц с нарушением дыхания во сне в сравнении с группой без данных нарушений. На основании этого авторы сделали вывод о том, что эндотелиальная функция в макрососудистом и микрососудистом кровообращении значительно нарушена у пациентов с ОАС средней и тяжелой степени без сопутствующих заболеваний. У этих пациентов также обнаружены признаки субклинического атеросклероза в виде увеличенной толщины КИМ.

В последние годы для исследования состояния сосудистой системы у пациентов с нарушениями дыхания во время сна все чаще используется транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) мозговых сосудов, как неинвазивный, надежный, недорогой и безопасный метод, который хорошо переносится пациентами любой возрастной категории. Этот метод позволяет осуществлять оценку кровотока в сосудах головного мозга как в период бодрствования, так и во время сна [37]. Пристальное внимание к проблеме мозгового кровообращения при ОАС обусловлено исключительной важностью этого органа для организма в целом. От функционального состояния центральной нервной системы зависит характер психических, соматических и висцеральных функций человека [38, 39]. Наличие механизмов ауторегуляции обеспечивает постоянство мозгового кровотока. Однако в силу целого ряда причин, в т.ч. в рамках ОАС, возможно нарушение процессов, лежащих в основе стабильности церебральной гемодинамики, что требует дальнейшего изучения с целью возможно раннего предотвращения и лечения.

В ряде зарубежных научных исследований, посвященных изучению сосудистой системы и характеристик мозгового кровотока у пациентов с ОАС, получены достаточно противоречивые данные [40, 41]. Было показано, что при наличии нарушений дыхания во время сна может наблюдаться как повышение скорости мозгового кровотока, способствующее ремоделированию сосудов [15, 25], так и снижение скоростных показателей в мозговых сосудах [37, 42]; это диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Использование ТКДС позволяет исследовать реакцию мозгового кровотока на гипоксию, что представляет особый интерес для оценки функции эндотелия у пациентов с ОАС. Известно, что у здоровых людей церебральные сосуды реагируют на гипоксию вазодилатацией и, как следствие, увеличением скорости кровотока за счет, опосредован-

ного эндотелий-зависимого высвобождения оксида азота (NO) [39]. При этом Blackwell T, et al. (2015) [43] в эксперименте показали, что хроническая перемежающаяся гипоксия, индуцируемая у здоровых людей в течение 4 дней, вызывает снижение церебральной вазодилатации, характерной для нормального физиологического ответа на гипоксию. Кунельская Н.Л. и др. (2016) [44] в своем исследовании также наблюдали тенденцию к снижению средневзвешенной скорости кровотока во всех сосудах головного мозга с преобладанием изменений в позвоночных артериях и основной артерии. Преимущественное нарушение ауторегуляции мозгового кровотока именно в вертебрально-базилярной системе, по мнению авторов, обусловлено механизмами, связанными с различием в регуляции кровотока в вертебрально-базилярной и каротидной системах. Объяснением этому явлению могут служить различия рецепторного аппарата в позвоночных артериях и основной артерии, а также симпатических и парасимпатических влияний на стенки артерий заднего бассейна. При проведении СРАР-терапии пациентам с ОАС тяжелой степени не удалось зарегистрировать положительной динамики в показателях мозгового кровотока, что, по мнению авторов, может объясняться необратимыми изменениями артериальной стенки в условиях гипоксии при длительно существующем ОАС.

Вместе с тем, в исследовании Piraino A, et al. (2019) [45] у 40 пациентов с ОАС от умеренной до тяжелой степени после СРАР-терапии отмечено увеличение средней скорости кровотока в мозговых артериях и индекса реактивности, тогда как толщина КИМ в СА была значительно снижена. Полученные результаты позволили авторам предположить, что лечение ОАС может положительно влиять на регуляцию церебральных сосудов и, следовательно, снижать риск сосудистых осложнений.

Oz O, et al. (2017) [46] при анализе цереброваскулярной реактивности у 30 нелеченых пациентов с ОАС тяжелой степени и 26 пациентов контрольной группы установили, что средняя скорость кровотока и показатели пробы с задержкой дыхания были значительно снижены в группе больных по сравнению со здоровыми лицами. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ОАС наблюдался ухудшенный вазодилататорный ответ на гиперкапнию, вероятно, по причине эндотелиальных повреждений. Это нарушение регуляции сосудов головного мозга может способствовать повышению риска инсульта у пациентов с ОАС. При этом в исследовании Ryan CM, et al. (2014) [40] существенных изменений показателей ТКДС в течение ночи ни в группе пациентов с ОАС, ни среди здоровых лиц обнаружено не было.

Применение дуплексного сканирования сосудов также дает возможность проводить функцио-

нальные нагрузочные пробы, которые позволяют оценить функциональное состояние сосудов при различных патологических состояниях, в т.ч. при ОАС. Одной из таких проб является ультразвуковая оценка эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией как важнейший функциональный и наиболее распространенный маркер ДЭ [47]. Благодаря неинвазивному подходу оценка дилатации плечевой артерии стала наиболее широко используемым методом измерения функции эндотелия [39, 48].

В метаанализе, проведенном Wang J, et al. (2015) [49], включающем 18 исследований, 736 пациентов с ОАС и 424 пациента группы контроля, также было оценено влияние ОАС на эндотелиальную функцию. У больных с умеренной и тяжелой степенью ОАС отмечалось снижение постокклюзионной дилатации сосудов при проведении пробы с реактивной гиперемией по сравнению с группой контроля. Авторы исследования также пришли к выводу, что ОАС умеренной и тяжелой степени снижает функцию эндотелия, повышает жесткость артерий и вызывает хроническое воспаление.

Однако результаты, получаемые в ходе исследований, не всегда однозначны. В работе Kawada T. (2014) [50] при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с ОАС и лиц, не имеющих нарушения дыхания во сне, было показано отсутствие взаимосвязи параметров апноэ во сне, полученных при полисомнографии (ИАГ), с функцией эндотелия, оцениваемой по реактивной гиперемии (индекс реактивной гиперемии). Кроме того, не было выявлено значимых различий между подгруппами пациентов в зависимости от степени тяжести ОАС. На основании этого был сделан вывод, что ОАС не вызывает дисфункции в микроциркуляторном кровообращении.

Противоречивость полученных различными авторами результатов диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы ДЭ у пациентов, страдающих нарушениями дыхания во время сна, с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Таким образом, в настоящее время единого мнения о причинах и патогенетических механизмах возникновения изменений в сосудистой системе при ОАС, а также их ассоциациях с клинической картиной не существует. Использование ультразвукового метода с доплерографией и функциональных нагрузочных проб у пациентов с ОАС позволит уточнить состояние сосудистой стенки и отследить динамику ее изменений на фоне проводимого лечения. Данный метод может быть включен в программу обследования пациентов с нарушением дыхания во сне.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Osman AM, Carter SG, Carberry JC, et al. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34. doi:10.2147/NSS.S124657.
- Thornton AT, Singh P, Ruehlmann WR, et al. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep*. 2012;35(3):425-32. doi:10.5665/sleep.1710.
- Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12. doi:10.1002/kjm2.12130.
- 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):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, et al. Comorbidities in infants with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(11):1213-6. doi:10.5664/jcsm.4204.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29(12):705-12. doi:10.1038/jhh.2015.15.
- Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea: Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep Med Clin*. 2016;11(3):273-86. doi:10.1016/j.jsmc.2016.05.002.
- Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):653-60. doi:10.1164/rccm.201706-1112OC.
- Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: An Update. *Hypertension*. 2014;63:203-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613.
- Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76. doi:10.1001/jama.2012.3418.
- Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev*. 2017;33:17-27. doi:10.1016/j.smrv.2016.04.001.
- André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. *Respir Res*. 2020;21(1):35. doi:10.1186/s12931-020-1284-7.
- Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, et al. Sleep disorders and stroke: data of the esse-rf study. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(4, Issue 2):73-80. (In Russ.) Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Медведева Е. А. и др. Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019;119(4 вып. 2):73-80. doi:10.17116/jnevro201911904273.
- Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(6):420-5. doi:10.14639/0392-100X-895.
- Farooqui FA, Sharma SK, Kumar A, et al. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity. *Sleep Breath*. 2017;21(1):69-76. doi:10.1007/s11325-016-1371-7.
- Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, et al. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015;20:15-26. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.003.
- Heiser C, Eckert D. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *HNO*. 2019;67(9):654-62. doi:10.1007/s00106-019-0720-9.
- Jarhult SJ, Hansen T, Ahlstrom H, et al. Brachial artery hyperaemic blood flow velocity in relation to established indices of vascular function and global atherosclerosis: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32:227-33. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01117.x.
- Triggle CR, Samuel SM, Ravishanker S, et al. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90:713-78. doi:10.1139/y2012-073.
- Kolesnikova L, Madaeva I, Semenova N, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exper Biol Med*. 2013;154(6):731-3. doi:10.1007/s10517-013-2041-4.
- Kolesnikova LI, Semenova NV, Osipova EV, et al. Lipid status and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome in menopausal women. *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):48-53. (In Russ.) Колесникова Л. И., Семенова Н. В., Осипова Е. В. и др. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе. Терапевтический архив. 2019;91(10):48-53. doi:10.26442/00403660.2019.10.000050.
- Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017;112:129-30. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195.
- Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR, et al. Coupling of Lipoperoxidation Reactions with Changes in Arterial Blood Pressure in Hypertensive ISIAH Rats under Conditions of Chronic Stress. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(6):712-5. doi:10.1007/s10517-018-4064-3.
- Yağmur AR, Çetin MA, Karakurt SE, et al. The levels of advanced oxidation protein products in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ir J Med Sci*. 2020;189(4):1403-9. doi:10.1007/s11845-020-02225-3.
- Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med*. 2012;12:36. doi:10.1186/1471-2466-12-36.
- Thunstrom E, Glantz H, Fu M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased inflammatory activity in non-obese patients with coronary artery disease; a cross sectional study. *Eur Heart J*. 2013;34:5521. doi:10.1093/eurheartj/ehs310.P5521.
- Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. 2012;35(7):921-32. doi:10.5665/sleep.1952.
- Madaeva IM, Kolesnikova LI, Dolgikh VV, et al. Sleep-disordered breathing in 15-year-old boy with arterial hypertension. *Respir Med Case Rep*. 2013;8(1):5-9.
- Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav*. 2017;108(4):276-82. doi:10.23749/mdl.v108i4.6427.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-43. doi:10.5664/jcsm.7640.
- Elfimova EM, Rvacheva AV, Tripoten MI, 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. (In Russ.) 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 гипертонией. *Системные гипертензии*. 2017;14(1):37-40. doi:10.26442/2075-082x_14.1.37-40.
32. Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y. Coronary Artery Endothelial Dysfunction Associated With Sleep Apnea. *Angiology*. 2011;5:397-400. doi:10.1177/0003319710394161.
 33. Grishchenko OO, Brodovskaya TO, Grishina IF, et al. Features of carotid artery remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome in the context of the concept of early aging. *Practical medicine*. 2019;17(2):84-8. (In Russ.) Грищенко О. О., Бродовская Т. О., Гришина И. Ф. и др. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения. *Практическая медицина*. 2019;17(2):84-8. doi:10.32000/2072-1757-2019-2-84-88.
 34. Oleynikov VE, Burko NV, Salyamova LI, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardio*. 2016;12(3):272-6. (In Russ.) Олейников В. Э., Бурко Н. В., Саламова Л. И. и др. Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):272-6. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276.
 35. Kent BD, Garvey JF, Ryan S. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *ERJ*. 2013;5:1263-70. doi:10.1183/09031936.00094812.
 36. Shpilsky D, Erqou S, Patel SR, et al. Association of obstructive sleep apnea with microvascular endothelial dysfunction and subclinical coronary artery disease in a community-based population. *Vasc Med*. 2018;23(4):331-9. doi:10.1177/1358863X18755003.
 37. Yang D, Rundek T, Patel SR, et al. Cerebral Hemodynamics in Sleep Apnea and Actigraphy-Determined Sleep Duration in a Sample of the Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(1):15-21. doi:10.5664/jcsm.7560.
 38. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, et al. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39-49. doi:10.1016/j.smrv.2017.03.005.
 39. Lelyuk VG, Lelyuk SE. Principles of ultrasound diagnosis of lesions of the arterial vascular system. *M.:Real Time*, 2019. p. 44. (In Russ.) Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Принципы ультразвуковой диагностики поражений артериального отдела сосудистой системы. *М.: Реал Тайм*, 2019 с. 44. ISBN: 978-5-903025-82-4.
 40. Ryan CM, Battisti-Charbonney A, Sobczyk O, et al. Normal hypercapnic cerebrovascular conductance in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;190:47-53. doi:10.1016/j.resp.2013.09.003.
 41. Tekgol Uzuner G, Uzuner N. Cerebrovascular reactivity and neurovascular coupling in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Neurosci*. 2017;127(1):59-65. doi:10.3109/00207454.2016.1139581.
 42. Coloma Navarro R, Jiménez Caballero PE, Vega G, et al. Cerebral hemodynamics is altered in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Springerplus*. 2016;5:51. doi:10.1186/s40064-016-1691-x.
 43. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):453-61. doi:10.1111/jgs.13321.
 44. Kunelskaya NL, Tardov MV, Klyasov AV, et al. Obstructive sleep apnea: the state of cerebral hemodynamic reserve. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(7):828-34. (In Russ.) Кунельская Н. Л., Тардов М. В., Клясов А. В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне: состояние церебрального гемодинамического резерва. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):828-34. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-7-828-834.
 45. Piraino A, Sette G, D'Ascanio M, et al. Effect of OSAS on cerebral vasoreactivity and cIMT before and after CPAP treatment. *Clin Respir J*. 2019;13(9):555-9. doi:10.1111/crj.13057.
 46. Oz O, Tasdemir S, Akgun H, et al. Decreased cerebral vasomotor reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017;30:88-92. doi:10.1016/j.sleep.2016.09.020.
 47. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5. doi:10.1016 / 0140-6736 (92) 93147-F.
 48. Tremblay JC, Pyke KE. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(3):508-20. doi:10.1152/ajpheart.00534.2017.
 49. Wang J, Yu. W, Gao M, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002454. doi:10.1161/JAHA.115.002454.
 50. Kawada T. The association between apnoea-hypopnoea index and flow-mediated dilation of brachial artery. *Heart*. 2014;100(1):81. doi:10.1136/heartjnl-2013-304643.