



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54>  
УДК 616.1-02:616.24-008.444-06

## Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска

Л.Г. Евлампиева, Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова, О.И. Сергейчик

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

### Аннотация

Обзор содержит современные представления о биомаркерах синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и об их месте в оценке сердечно-сосудистого риска. Причинно-следственные взаимосвязи между ССЗ и СОАС все еще изучены недостаточно. Нуждается в оценке независимое влияние СОАС на сердечно-сосудистый риск в различных субгруппах пациентов. При этом следует учитывать, что в диагностике и оценке эффективности лечения СОАС можно опираться не только на специфические маркеры, но и на простые доступные методы лабораторного исследования.

<b>Ключевые слова:</b>	синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистый риск, CPAP-терапия.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Тюменского кардиологического научного центра ТНИМЦ.
<b>Для цитирования:</b>	Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Аксенова К.В., Сергейчик О.И. Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):49–54. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54</a> .

## The role of obstructive sleep apnea biomarkers in assessment of cardiovascular risk

Larisa G. Evlampieva, Elena I. Yaroslavskaya, Kristina V. Aksenova,  
Oksana I. Sergeichik

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

### Abstract

The review article presents a contemporary view on biomarkers of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and their role in the assessment of cardiovascular risk. The cause-effect relationships between cardiovascular diseases and OSAS are still poorly understood. The assessment of an independent impact of OSAS on the cardiovascular risk in various subgroups of patients is required. It should be taken into account that one may rely not only on specific markers, but also on available routine laboratory tests in order to diagnose OSAS and evaluate the effectiveness of its treatment.

<b>Keywords:</b>	obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, CPAP-therapy.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	the study was conducted at the cost of the federal budget of Tyumen Cardiology Research Center.
<b>For citation:</b>	Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V., Sergeichik O.I. The role of obstructive sleep apnea biomarkers in assessment of cardiovascular risk. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):49–54. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54</a> .

✉ Ярославская Елена Ильинична, e-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

В 2019 г. исполнилось 100 лет с момента описания клинического проявления синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с избыточной массой тела и дневной сонливостью. Клинически СОАС проявляется громким храпом с остановками дыхания, частыми пробуждениями ночью от нехватки воздуха, дневной сонливостью, склонностью к непреднамеренному засыпанию, усталостью, одышкой [1, 2]. Диагностическим критерием СОАС является число обструктивных событий за час индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ): от 15 и более эпизодов в час при отсутствии жалоб или свыше 5 эпизодов в час при сочетании ИАГ с любым из вышеперечисленных симптомов [3].

Распространенность СОАС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достигает 60% [4]. На сегодняшний день участие СОАС в формировании и прогрессировании кардиоваскулярной патологии доказано. Показано, что с ростом ИАГ увеличивается длительность эпизодов стенокардии в ночное время, регистрируются изменения сегмента ST, а также возрастает число коронарных событий в течение года [5, 6]. СОАС средней и тяжелой степени играет важную роль при развитии внезапной сердечной смерти, особенно у лиц молодого и среднего возраста [7].

Между тем не всегда удается проследить причинно-следственные связи между СОАС и ССЗ, что затрудняет оценку независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск.

Ранний маркер сосудистых изменений, предшествующий клиническим проявлениям кардиоваскулярных заболеваний, дисфункция эндотелия [8, 9]. Этиологические механизмы СОАС также связаны с развитием эндотелиальной дисфункции. Проявления гипоксии на фоне повторяющихся эпизодов апноэ и гипопноэ с последующей реоксигенацией при СОАС приводят к активации оксидативного стресса, повреждению клеток эндотелия, активации провоспалительных плазменных факторов, повышению агрегационной активности тромбоцитов [10]. Реактивность сосудистой стенки оценивают с помощью поток-зависимой вазодилатации (Flow Mediated Vasodilatation FMD) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией плечевой артерии или в пробе с нитроглицерином. Значение FMD (степень прироста диаметра плечевой артерии в процентах в ответ на ее пережатие) показывает, насколько расширяется сосуд в процессе вазодилатации, то есть насколько активна выработка эндотелием оксида азота (NO). Установлено, что степень вазодилатации у лиц с повышенным риском ССЗ ниже, чем у здоровых за счет нарушения функции эндотелия и снижения выработки NO [11, 12]. В метаанализе J. Wang и соавт. [13] по результатам 18 исследований (736 пациентов с СОАС и 424 пациента группа контроля) было оценено влияние СОАС на эндотелиальную функцию. Выявлено, что у больных с умеренной (ИАГ от 15 до 30) и тяжелой (ИАГ 30 и более) степенью СОАС параметр FMD был значимо ниже, чем в группе контроля стандартная разность средних (Standardised Mean Difference SMD) составила 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,31–0,73;  $p < 0,0001$ . Авторы показали, что СОАС умеренной и тяжелой степенью снижает функцию эндотелия, повышает жесткость артерии и вызывает хроническое воспаление, что приводит к развитию ССЗ.

В том же метаанализе проанализировано влияние СОАС на такой фактор риска ССЗ, как артериальная жесткость. Ее оценивают по скорости пульсовой волны в сонной артерии (Pulse Wave Velocity PWV) и индексу аугментации (Aix), отражающему артериальную ригидность (степень подъема давления в артерии после вращения отраженной волны). Повышение артериальной ригидности является одним из признанных сегодня маркеров сердечно-сосудистой смерти: было показано, что оно позволяет выявить сердечно-сосудистый риск на ранней стадии [14, 15]. Показатели артериальной жесткости были значимо выше у пациентов с СОАС от умеренной степени и выше при сравнении с группой контроля (для PWV SMD составил 0,45; 95% ДИ 0,21–0,69;  $p < 0,0001$ ), для Aix SMD = 0,57; 95% ДИ 0,25–0,90;  $p < 0,0001$ ).

Многие исследователи отмечают повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц, страдающих СОАС [16, 17]. Известно, что эти маркеры воспаления способствуют атерогенезу и являются предикторами развития кардиоваскулярных осложнений. Проанализировав данные о взаимосвязях СОАС и маркеров воспаления уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hs СРБ), СРБ и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), J. Wang и соавт. выявили значимо более высокое их содержание у пациентов с СОАС, особенно умеренной или тяжелой формы: для hsСРБ и СРБ SMD составил 0,58; 95% ДИ 0,42–0,73;  $p < 0,0001$ , для ФНО-альфа SMD = 1,29; 95% ДИ 0,25–2,33;  $p < 0,0001$ .

Итак, уровни таких маркеров ССЗ, как показатели эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости и воспаления у лиц с СОАС статистически значимо выше. Однако может ли повлиять на их уровень CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure), самый эффективный способ лечения СОАС? Метаанализ этого года [18] с включением данных 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1090 пациентов, у которых определяли эффективность воздействия постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) на hsСРБ, ФНО-альфа, интерлейкин-6 (IL-6), Aix, PWV, FMD у пациентов с СОАС. Оказалось, что CPAP терапия снижала уровень hsСРБ (SMD составила –0,64; 95% ДИ –1,19–(–0,09);  $p = 0,02$ ), уменьшала артериальную жесткость (для Aix SMD составила 1,53%; 95% ДИ 0,80–2,26%;  $p < 0,001$ ) и улучшала функцию эндотелия (для FMD SMD составила 3,96%; 95% ДИ 1,34–6,95%;  $p = 0,003$ ). Анализ подгрупп показал, что CPAP-терапия более эффективна у пациентов с тяжелой степенью СОАС и при использовании ее более 4 ч в сутки. Предполагается, что данные биомаркеры могут быть предикторами успешного ответа на CPAP-терапию.

Доказанным маркером повышенного сердечно-сосудистого риска является утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [19]. В медицинской

литературе имеется немного работ о влиянии СОАС на толщину КИМ. Метаанализ L.D. Chen и соавт. [20] не выявил влияния СРАР-терапии на толщину КИМ пациентов с СОАС, однако авторы объясняют это небольшим размером выборки, а также тем, что у большинства исследований был относительно короткий период наблюдения. Тем не менее, было отмечено, что у пациентов с более тяжелым СОАС (ИАГ  $\geq 50$ ) толщина КИМ значительно уменьшалась после применения СРАР-терапии взвешенная разность средних (ВРС) составила 0,073; 95% ДИ 0,022–0,124;  $r = 2,80$ ;  $p = 0,005$ . Этот же эффект наблюдался и у пациентов с длительностью СРАР-терапии 6 мес. и дольше (ВРС = 0,121; 95% ДИ 0,019–0,223;  $r = 2,32$ ;  $p = 0,021$ ).

По результатам метаанализа D. Zhang и соавт. [21] в качестве неинвазивного маркера воспаления дыхательных путей у пациентов с СОАС предложено использовать уровень выдыхаемого оксида азота (Fractional Enhanced Nitric Oxide FENO). В ряде работ показано, что СОАС связан с воспалительными изменениями верхних дыхательных путей, что влияет на повышение уровня FENO, особенно после пробуждения, а длительное применение СРАР-терапии может нормализовать этот показатель [22, 23]. Таким образом, FENO может быть рассмотрен в качестве предиктора СОАС и его осложнений, а также маркера эффективности лечения.

В другом метаанализе [24] в качестве надежного биомаркера окислительного стресса у пациентов с СОАС рассматривались F2-изопростаны. Следует отметить, что надежность F2-изопростанов определяется рядом преимуществ над другими биомаркерами. F2-изопростаны химически стабильны, в детектируемых количествах содержатся во всех тканях и биологических жидкостях, их уровень стабильно повышен при окислительном повреждении [25]. Данный метаанализ был проведен для определения влияния СРАР-терапии на F2-изопростаны среди пациентов с СОАС. В метаанализ вошли четыре исследования F2-изопростанов в конденсате выдыхаемого воздуха (Exhaled Breath Condensate – EBC), три исследования по определению сывороточных или плазменных F2-изопростанов; в трех исследованиях определяли F2-изопростаны в моче. Во всех представленных исследованиях продолжительность СРАР-терапии составила около одного месяца. После СРАР-терапии наблюдалось значительное снижение EBC F2-изопростанов (ВРС = 2,652; 95% ДИ 0,168–5,136;  $r = 2,09$ ;  $p = 0,036$ ), сывороточных или плазменных F2-изопростанов (SMD = 1,072; 95% ДИ 0,276–1,868;  $p = 0,008$ ), а также мочевых F2-изопростанов (ВРС = 85,907; 95% ДИ 50,443–121,372;  $r = 4,75$ ;  $p = 0,0001$ ). Такие результаты говорят о том, что СРАР терапия может улучшать состояние местного и системного окислительного стресса у больных с СОАС. Принимая во внимание, что увеличение окислительного стресса является потенциальным механизмом развития ССЗ у паци-

ентов с СОАС [26, 27], эти данные могут иметь значение и для оценки сердечно-сосудистого риска.

Интересны результаты недавно проведенного метаанализа 17 исследований (4518 случаев) по оценке роли гематологических показателей в качестве маркеров СОАС [28]. Оценивали следующие гематологические показатели: WBC (лейкоциты), LYM (лимфоциты), NLR (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов), PLR (соотношение тромбоцитов к лимфоцитам), RDW (ширина распределения эритроцитов), HCT (гематокрит). Оценка проводилась в группах СОАС легкой степени (ИАГ 5–14,  $n = 896$ ), умеренной (ИАГ 15–29,  $n = 832$ ) и тяжелой (ИАГ  $> 30$ ,  $n = 1588$ ) в сравнении с группой контроля ( $n = 1013$ ). Анализ показал, что СОАС связан с высоким уровнем WBC (ВРС = 0,58; 95% ДИ 0,31–0,850;  $p < 0,0001$ ), NLR (ВРС = 0,46; 95% ДИ 0,13–0,80;  $p = 0,007$ ), MPV (ВРС = 0,63; 95% ДИ 0,29–0,98;  $p = 0,0004$ ), PDW (ВРС = 0,76; 95% ДИ 0,47–1,06;  $p < 0,00001$ ), PLR (ВРС = 21,76; 95% ДИ 8,54–34,99;  $p = 0,001$ ), RDW (ВРС = 0,31; 95% ДИ 0,11–0,51;  $p = 0,002$ ), HCT (ВРС = 1,58; 95% ДИ 0,52–2,64;  $p = 0,003$ ) и низким уровнем LYM (ВРС = –0,27; 95% ДИ от –0,49 до –0,06;  $p = 0,01$ ). Выявлена положительная корреляция между уровнем гематологических показателей и тяжестью СОАС: чем выше ИАГ, тем выше отклонения уровней гематологических параметров. По мнению авторов, во взаимосвязях СОАС с уровнями гематологических показателей участвуют как острая, так и хроническая гипоксия, симпатическая гиперактивность и хроническое системное воспаление. С учетом сопутствующей патологии исследования были разделены на подгруппы: СОАС без ССЗ и СОАС с/без ССЗ (дизайн этих исследований, включенных в метаанализ, подразумевал разделение пациентов на группы с/без ССЗ). У больных с СОАС без ССЗ проявленные тенденции сохранились для WBC, MPV и PDW, а у пациентов с СОАС с/без ССЗ для MPV, PDW, NLR и LYM. Таким образом, эти гематологические показатели могут быть альтернативными маркерами для оценки воспаления и тяжести СОАС. При этом они являются дешевыми, легко измеряемыми и практичными лабораторными маркерами. Кроме того, гематологические параметры могут помочь в своевременном выявлении пациентов с повышенным риском ССЗ среди больных с СОАС.

Обобщая сказанное, можно констатировать, что причинно-следственные взаимосвязи между ССЗ и СОАС нуждаются в дальнейшем изучении. Последующие исследования должны быть направлены на оценку независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск. При этом следует учитывать, что в диагностике и оценке эффективности лечения СОАС можно опираться не только на специфические маркеры, но и на простые и всем доступные методы лабораторного исследования.

## Литература

1. Шамшева Д.С. Синдром обструктивного апноэ: современное состояние проблемы. *Лечебное дело*. 2014;1:14–16.
2. Aurora R.N., Collop N.A., Jacobowitz O., Thomas S.M., Quan S.F., Aronson A.J. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2015;11(3):357–383. DOI: 10.5664/jcsm.4556.
3. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester; 2005.
4. Koren D., Dumin V., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016;9:281–310. DOI: 10.2147/DMSO.S95120.
5. Гончаров А.П., Волов Н.А., Шайдюк О.Ю. Синдром обструктивного апноэ во сне у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(1):18–23. DOI: 10.15829/15604071-2010-1-18-23.
6. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Лазарь Е.А., Пинчук А.Ф. Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ во сне как фактор риска ишемической болезни сердца. *Военная медицина*. 2013;1:127–133.
7. Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
8. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколов Г.Г., Казызаева А.С. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40. DOI: 10.14258/abs.v2i1-4.923.
9. Van den Heuvel M., Sorop O., Musters P.J., van Domburg R.T., Galema T.W., Duncker D.J. et al. Peripheral arterial tonometry cannot detect patients at low risk of coronary artery disease. *Neth. Heart J.* 2015;23(10):468–474. DOI: 10.1007/s12471-015-0715-4.
10. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112:2660–2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
11. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
12. Hedetoft M., Olsen N.V. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide*. 2014;42:1–8. DOI: 10.1016/j.niox.2014.07.003.
13. Wang J., Yu W., Gao M., Zhang F., Gu C., Yu Y. et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and meta-regression of 18 studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(11):e002454. DOI: 10.1161/JAHA.115.002454.
14. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J., Hung Y., Yang S.P., Lin G.M. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J. Cardiol.* 2015;7(11):742–753. DOI: 10.4330/wjcv.7.11.742.
15. Олейников В.Э., Бурко Н.В., Сялямова К.И., Зиборева К.А. Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):272–276. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-3-272-276.
16. Chien M.Y., Lee P., Tsai Y.F., Yang P.C., Wu Y.T. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(3):629–637. DOI: 10.1007/s11325-011-0549-2.
17. Guven S.F., Turkmani M.H., Ciftci B., Ciftci T.U., Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):217–221. DOI: 10.1007/s11325-011-0492-2.
18. Ning Y., Zhang T.S., Wen W.W., Li K., Yang Y.X., Qin Y.W. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath*. 2019;23(1):77–86. DOI: 10.1007/s11325-018-1662-2.
19. Kim E.S., Mo E.Y., Moon S.D., Han J.H. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(9):3502–3508. DOI: 10.1210/JC.2015-1540.
20. Chen L.D., Lin L., Lin X.J., Ou Y.W., Wu Z., Ye Y.M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184293. DOI: 10.1371/journal.pone.0184293.
21. Zhang D., Luo J., Qiao Y., Xiao Y., Huang R., Zhong X. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6429. DOI: 10.1097/MD.00000000000006429.
22. Liu J., Li Z., Liu Z., Zhu F., Li W., Jiang H. et al. Exhaled nitric oxide from the central airway and alveoli in OSAHS patients: the potential correlations and clinical implications. *Sleep Breath*. 2016;20(1):145–154. DOI: 10.1007/s11325-015-1198-7.
23. Tichanon P., Wilaiwan K., Sopida S., Orapin P., Watchara B., Banjamas I. Effect of continuous positive airway pressure on airway inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.* 2016;3107324. DOI: 10.1155/2016/3107324.
24. Huang Z.W., Ouyang W., Zhang L.J., Li H., Ye Y.M., Lin X.J. et al. Association of continuous positive airway pressure with F2-isoprostanes in adults with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019;7. DOI: 10.1007/s11325-019-01795-6.
25. Васильев А.В., Шаранова Н.Э., Кулакова С.Н. Нутриметаболизм – новый этап развития биохимии питания. Роль нутрилипидомных исследований. *Вопросы питания*. 2014;83(1):4–11.
26. Eisele H.J., Markart P., Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;608438:9. DOI: 10.1155/2015/608438.
27. Герасимчук Н.М. 8-изопростан как основной маркер оксидативного стресса. *Запорожский медицинский журнал*. 2018;20(6):853–859. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.
28. Wu M., Zhou L., Zhu D., Lai T., Chen Zh., Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(12):6509–6521. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.105.

## References

1. Shamsheva D.S. Obstructive sleep apnea: modern state of the problem. *J. Health Care*. 2014;1:14–16 (In Russ.).
2. Aurora R.N., Collop N.A., Jacobowitz O., Thomas S.M., Quan S.F., Aronson A.J. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2015;11(3):357–383. DOI: 10.5664/jcsm.4556.
3. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester; 2005.
4. Koren D., Dumin V., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016;9:281–310. DOI: 10.2147/DMSO.S95120.
5. Goncharov A.P., Volov N.A., Shaydyuk O.Y. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with functional class IV effort angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(1):18–23 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2010-1-18-23.
6. Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Lazar E.A., Pinchuk A.F. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea as a risk factor of coronary heart disease. *J. Military Medicine*. 2013;1:127–133 (In Russ.).
7. Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
8. Vorobyeva E.N., Vorobyev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazizaeva A.S. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis, and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40 (In Russ.). DOI: 10.14258/abs.v2i1-4.923.
9. Van den Heuvel M., Sorop O., Musters P.J., van Domburg R.T., Galema T.W., Duncker D.J. et al. Peripheral arterial tonometry cannot

- detect patients at low risk of coronary artery disease. *Neth. Heart J.* 2015;23(10):468–474. DOI: 10.1007/s12471-015-0715-4.
10. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112:2660–2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
  11. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122(4):352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
  12. Hedetoft M., Olsen N.V. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide.* 2014;42:1–8. DOI: 10.1016/j.niox.2014.07.003.
  13. Wang J., Yu W., Gao M., Zhang F., Gu C., Yu Y. et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and meta-regression of 18 studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(11):e002454. DOI:10.1161/JAHA.115.002454.
  14. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J., Hung Y., Yang S.P., Lin G.M. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J. Cardiol.* 2015;7(11):742–753. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.742.
  15. Oleynikov V.E., Burko N.V., Salamova L.I., Ziboreva K.A. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(3):272–276 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276.
  16. Chien M.Y., Lee P., Tsai Y.F., Yang P.C., Wu Y.T. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(3):629–637. DOI: 10.1007/s11325-011-0549-2.
  17. Guven S.F., Turkmani M.H., Ciftci B., Ciftci T.U., Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(1):217–221. DOI: 10.1007/s11325-011-0492-2.
  18. Ning Y., Zhang T.S., Wen W.W., Li K., Yang Y.X., Qin Y.W. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2019;23(1):77–86. DOI: 10.1007/s11325-018-1662-2.
  19. Kim E.S., Mo E.Y., Moon S.D., Han J.H. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(9):3502–3508. DOI: 10.1210/JC.2015-1540.
  20. Chen L.D., Lin L., Lin X.J., Ou Y.W., Wu Z., Ye Y.M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(9):e0184293. DOI: 10.1371/journal.pone.0184293.
  21. Zhang D., Luo J., Qiao Y., Xiao Y., Huang R., Zhong X. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6429. DOI: 10.1097/MD.00000000000006429.
  22. Liu J., Li Z., Liu Z., Zhu F., Li W., Jiang H. et al. Exhaled nitric oxide from the central airway and alveoli in OSAHS patients: the potential correlations and clinical implications. *Sleep Breath.* 2016;20(1):145–154. DOI: 10.1007/s11325-015-1198-7.
  23. Tichanon P., Wilaiwan K., Sopida S. Orapin P., Watchara B., Banjamas I. Effect of continuous positive airway pressure on airway inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.* 2016;3107324. DOI: 10.1155/2016/3107324.
  24. Huang Z.W., Ouyang W., Zhang L.J., Li H., Ye Y.M., Lin X.J. et al. Association of continuous positive airway pressure with F2-isoprostanes in adults with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019;7. DOI: 10.1007/s11325-019-01795-6.
  25. Vasilyev A.V., Sharanova N.E., Kulakova S.N. Nutrimentalomics—the new stage of biochemistry of nutrition. The role of nutrimental analysis. *J. Nutrition Issues.* 2014;83(1):4–11 (In Russ.).
  26. Eisele H.J., Markart P., Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:608438. DOI: 10.1155/2015/608438.
  27. Herasymchuk N.M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye Medical J.* 2018;20(6):853–859 (In Ukr.). DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.
  28. Wu M., Zhou L., Zhu D., Lai T., Chen Zh., Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(12):6509–6521. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.105.

## Информация о вкладе авторов

Ярославская Е.И. предложила концепцию обзора, и, вместе с Евлампиевой Л.Г., они интерпретировали данные источников литературы, разработали и проверили интеллектуальное содержимое рукописи и подготовили окончательную версию для печати.

Аксенова К.В. осуществила отбор источников литературы, участвовала в обсуждении концепции обзора.

Сергейчик О.И. провела анализ и подбор актуальных источников литературы с использованием доступных интернет-ресурсов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

## Сведения об авторах

**Евлампиева Лариса Геннадьевна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3554-0659.

E-mail: [evlampieva.l.g@gmail.com](mailto:evlampieva.l.g@gmail.com).

**Ярославская Елена Ильинична**, д-р мед. наук, исполняющая обязанности заведующего научным отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр,

## Information on author contributions

Yaroslavskaya E.I. proposed the concept of the review and, together with Yevlampieva L.G., they interpreted data of literature sources, developed and revised the intellectual content of the manuscript, and developed the final version of the manuscript for publication.

Aksenova K.V. selected the literature sources and contributed to the discussion of review concept.

Sergeyichik O.I. analyzed and selected the relevant sources of literature using the resources available on the Internet.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

## Information about the authors

**Larisa G. Evlampieva**, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3554-0659.

E-mail: [evlampieva.l.g@gmail.com](mailto:evlampieva.l.g@gmail.com).

**Elena I. Yaroslavskaya**, Dr. Sci. (Med.), Acting Director of the Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: [yaroslavskayae@gmail.com](mailto:yaroslavskayae@gmail.com).



Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: [yaroslavskayae@gmail.com](mailto:yaroslavskayae@gmail.com).

**Аксенова Кристина Васильевна**, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6601-4120.

E-mail: [K-medicus@yandex.ru](mailto:K-medicus@yandex.ru).

**Сергейчик Оксана Ивановна**, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8979-0827.

E-mail: [oisserg1@yandex.ru](mailto:oisserg1@yandex.ru).


 **Ярославская Елена Ильинична**, e-mail: [yaroslavskayae@gmail.com](mailto:yaroslavskayae@gmail.com).

**Kristina V. Aksenova**, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6601-4120.

E-mail: [K-medicus@yandex.ru](mailto:K-medicus@yandex.ru).

**Oksana I. Sergeichik**, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8979-0827.

E-mail: [oisserg1@yandex.ru](mailto:oisserg1@yandex.ru).

 **Elena I. Yaroslavskaya**, e-mail: [yaroslavskayae@gmail.com](mailto:yaroslavskayae@gmail.com).

Поступила 24.06.2019  
Received June 24, 2019