

СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ НОЧНОГО АПНОЭ

Шайдюк О.Ю., Лебедева А.Ю., Таратухин Е.О.*

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Распространенность синдрома ночного апноэ — повторяющихся эпизодов остановки дыхания во сне — достигает 4-9% популяции. С возрастом риск возникновения этого состояния растет. Среди многообразия причин, приводящих к его развитию, основными являются избыточная масса тела, изменения анатомии верхних дыхательных путей, сердечная недостаточность. При ожирении встречаемость синдрома ночного апноэ превышает 40% [3]. Ночное апноэ-гипопноэ подразделяется на два типа: обструктивное и смешанное. Несмотря на то, что патогенез их различен, большинство проявлений и осложнений сходны, так как обусловлены эпизодами выраженной гипоксии, гиперкапнии, активацией симпатoadrenalовой системы. Наиболее грозными проявлениями синдрома ночного апноэ являются тяжелые аритмии и внезапная смерть во сне, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Нетрудно предположить, что за этими тремя вариантами ишемического поражения тканей сердца и головного мозга может стоять острый артериальный тромбоз. Во многих случаях именно окклюзия артерии тромбом становится ключевым моментом в развитии тяжелых осложнений, хотя забывать о вазоспазме, о повышении артериального давления и частоты сокращений сердца тоже нельзя. Тем не менее, состояние коагуляционной системы крови и его возможные изменения в связи с теми сдвигами метаболизма, которые развиваются у больных синдромом ночного апноэ, не может не быть важным объектом изучения в клинической медицине.

По данным von Känel R et al. более высокая активность протромботических факторов прямо коррелирует с тяжестью расстройств сна. В исследовании меньшая эффективность сна и эпизоды внезапных пробуждений в момент засыпания были связаны с высоким уровнем фактора фон Виллебранда (vWF), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), растворимого тканевого фактора. Фрагментированность сна, нарушения его архитектуры, а также суммарная длительность гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$) с высоким индексом апноэ-гипопноэ были сильно и прямо связаны с высоким уровнем vWF и PAI-1. Путем многофакторного анализа теми же авторами показана независимость указанных ассоциаций от пола, расы, возраста, индекса массы тела, артериального давления и курения. Уровень Д-димера прямо коррелировал с частотой пробуждений (уменьшения глубины сна по ЭЭГ), что было

особенно явно среди пожилых пациентов [1]. Это исследование подтверждает более ранние находки в том, что протромботическое состояние при расстройстве дыхания во сне возникает даже в тех случаях, когда тяжесть апноэ-гипопноэ еще недостаточна для формулирования у пациента диагноза синдрома ночного апноэ (т. е. индекс апноэ-гипопноэ менее 5 в час) [2].

Robinson GV et al. приводятся данные двух исследований факторов гемостаза у пациентов с ночным апноэ до и после одномосячного лечения методом положительного давления в воздухоносных путях (positive airway pressure — PAP). Исследованы концентрации факторов XIIa, VIIa, VII, VIII, XII, I, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), антигена vWF, растворимого Р-селектина и гомоцистеина у 220 пациентов. До начала лечения у пациентов с синдромом ночного апноэ по сравнению с контрольной группой достоверно выше был уровень факторов XIIa, VIIa, растворимого Р-селектина и ТАТ, причем концентрация VIIa была выше в три раза. Остальные показатели не выходили за рамки референсных значений лаборатории. После лечения произошло снижение уровней факторов VIIa и XII по сравнению с исходным. Другие исследуемые показатели не изменились. Отмечена тенденция к снижению уровня холестерина сыворотки крови [4].

Von Känel R et al. проведено исследование суточного ритма параметров гемостаза при обструктивном ночном апноэ. Сравнение проводилось между 38 пациентами с индексом апноэ-гипопноэ более 10 в час и контрольной группой без нарушений дыхания. Каждые 2 часа в течение суток проводилось взятие венозной крови и измерение уровня PAI-1 и Д-димера. Среднее значение PAI-1 за сутки было достоверно выше у пациентов с ночным апноэ, как и снижение уровня Д-димера. При уравнивании групп по полу и возрасту различия оставались достоверными, однако после коррекции также по индексу массы тела, артериальному давлению, курению лишь связь между уровнями PAI-1 и Д-димера оставалась достоверной. Пик концентраций обоих факторов в течение суток не различался с группой контроля [5].

Еще одним исследованием под руководством Zamarron C. показано снижение фибринолитической активности плазмы при синдроме ночного апноэ. При исследовании уровня PAI-1 у группы из 64 мужчин с ночным апноэ в сравнении с группой 32 мужчин контроля была выявлена достоверная сильная

положительная корреляция между индексом апноэ-гипопноэ и уровнем PAI-1 плазмы. Связь не зависела от возраста, пола, курения, уровней холестерина и триглицеридов крови. Особенно сильной корреляция была при сопутствии синдрома ночного апноэ и артериальной гипертензии [10]. Ishikawa K. et al. отмечает, что среди больных с синдромом ночного апноэ наиболее высок уровень PAI-1 при гипертонии с „nondipper“ типом профиля артериального давления, о чем свидетельствует проведенное ими исследование 121 пациента. Эта связь не зависела от наличия ожирения, но вместе с тем уровень PAI-1 коррелировал положительно с уровнем инсулина и С-реактивного белка крови [18].

Согласно исследованию Takagi T. et al., нарушение работы системы протеина С скорее всего, не вносит вклад в протромботическое состояние у больных с синдромом ночного апноэ. Было включено 293 пациента с подтвержденным ночным апноэ по данным полисомнографии. Полученные данные плазменных уровней комплекса активированного протеина С / антитрипсина, растворимого тромбомодулина в группах с индексом апноэ-гипопноэ больше и меньше 5 в час не имели достоверных различий [6].

Akinnusi ME et al. проведено исследование влияния терапии PAF на маркеры активации тромбоцитов у пациентов с ночным апноэ. Авторы исходили из положения, что лиганд CD40 индуцирует образование тромбоцитарно-лейкоцитарных конъюгатов, стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, матриксных протеаз и прокоагулянтных факторов. Измерялись уровни растворимого CD40L и тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты у 12 пациентов с ночным апноэ и у 12 в группе контроля — до начала лечения PAF и через 8 недель после терапии. Было выявлено, что у пациентов с наличием синдрома ночного апноэ достоверно выше уровни CD40L и тромбоцитарно-моноцитарных агрегаций. Оба параметра положительно коррелировали с суммарной длительностью периодов $SpO_2 < 90\%$. После лечения PAF уровень CD40L снизился на 47%, а тромбоцитарно-моноцитарных агрегаций — на 42%. В группе контроля ничего из подобных находок выявлено не было [7].

Другой группой исследователей Minoguchi K et al. исследована взаимосвязь неблагоприятного течения цереброваскулярной болезни и уровней CD40L и Р-селектина крови. Оценивалась взаимосвязь данных показателей с тяжестью синдрома ночного апноэ и бессимптомным инфарктом головного мозга. Выявлено, что частота инфаркта головного мозга у лиц с тяжелым ночным апноэ была в три раза выше, чем в контрольных группах с ожирением и нормальным индексом апноэ-гипопноэ, либо без ожирения с умеренно повышенным индексом. Таким же образом распределились показатели CD40L и раствори-

мого Р-селектина. Разница была статистически достоверной. После терапии PAF в группе с высоким индексом апноэ удалось значительно уменьшить уровни исследуемых маркеров, довести их до уровней, достоверно не отличающихся от групп сравнения [20].

Atkeson A et al. сообщается, что при обструктивном ночном апноэ нарушена функция эндотелия. В частности, снижено выделение им оксида азота (II) и нарушен механизм увеличения его синтеза при стимуляции, что приводит к редукции вазомоторного диапазона. Лечение при помощи PAF улучшает эти показатели, восстанавливает вазомоторную способность артерий, качество синтеза оксида азота [8].

Другая группа исследователей под руководством El Solh A.A. отметила изменения состояния эндотелиоцитов в связи с нарушениями гемостаза. Был проведен анализ зависимости циркулирующих в крови клеток эндотелия и их апоптоза с уровнями тканевого фактора и vWF у пациентов с синдромом ночного апноэ. Апоптотические эндотелиоциты выявлялись методом потоковой цитометрии у 35 мужчин с индексом апноэ-гипопноэ 8-43 в час и не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в сравнении с 12 здоровыми мужчинами (индекс апноэ-гипопноэ 2-5 в час) до начала и спустя 8 недель терапии PAF. Достоверно более высокими до лечения были уровни тканевого фактора и vWF у лиц с ночным апноэ, как и количество эндотелиоцитов в состоянии апоптоза, причем имела сильная прямая корреляция между этими параметрами. Отмечено, что среди показателей полисомнографии ни индекс апноэ-гипопноэ, ни индекс пробуждений не коррелировали с уровнями тканевого фактора и vWF. Однако имела отрицательная средней силы корреляция между суммарной продолжительностью периодов с $SpO_2 < 90\%$ и уровнем тканевого фактора. После 8-недельного лечения PAF отмечено значительное снижение как уровня тканевого фактора, так и количества апоптотических эндотелиальных клеток [9].

Steiner S et al. исследован уровень фибриногена и вязкости плазмы крови у 110 пациентов с синдромом ночного апноэ. Выявлено, что показатель вязкости крови был достоверно выше у лиц с ночным апноэ в утренние часы, и особенно высок — у страдающих ИБС. Уровень фибриногена плазмы достоверно слабо коррелировал с минимальной SpO_2 в течение ночи и индексом апноэ-гипопноэ. Эти изменения не зависели от других обычных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы предполагают, что такие изменения могут быть патогномичны синдрому ночного апноэ, внося существенный вклад в число осложнений данного состояния [11].

Экспериментальное исследование проведено von Känel R et al. с целью выявить влияние кратковремен-

ной изокапнической гипоксии на уровень ТАТ и Д-димера. 32 пациента, страдающих синдромом ночного апноэ, проводили ингаляцию газовой смеси 10% O₂ и 90% N₂ в течение 5 минут до достижения SpO₂ 80-85%. Было выявлено достоверное значительное увеличение уровня ТАТ и Д-димера немедленно в ответ на эпизод гипоксии. У тех же пациентов после ночной полисомнографии была обнаружена достоверная отрицательная средней силы корреляция между уровнем кислорода крови и концентрацией Д-димера в утренние часы. Отмечено, что данная связь была более выражена у лиц, имеющих наследственный анамнез артериальной гипертензии [12].

Varol E et al. (2010) сообщается об увеличении среднего объема тромбоцитов (MPV) у лиц с высоким индексом апноэ-гипопноэ. Выявлена достоверная средней силы положительная корреляция между MPV и индексами апноэ-гипопноэ и десатурации кислорода, независимо от массы тела, возраста и пола [15].

Обнаружена взаимосвязь между агрегационной способностью тромбоцитов и выраженностью синдрома ночного апноэ. Oga T et al. проведено исследование 124 пациентов с различной степенью выраженности десатурации кислорода крови (индекс десатураций SpO₂ на 3% и более). АДФ- и коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов была достоверно более выражена среди лиц с индексом десатурации более 15 в час, чем в группе с индексом <15 в час. Особенно сильно коррелировали эти показатели при наличии сопутствующих курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета или дислипидемии. На фоне лечения PAF в течение 90 дней агрегация значительно ослабла [16].

Epstein MD et al. обнаружена связь между синдромом ночного апноэ и повышенным риском эмболии легочной артерии (ТЭЛА). Исследовано 270 пациентов с подозрением на ТЭЛА, из которых у 71 она была подтверждена по данным контрастной компьютерной томографии; остальные 199 пациентов вошли в контрольную группу. После проведенного исследования выявлено, что среди лиц с ТЭЛА достоверно выше частота встречаемости храпа, выше индекс апноэ-гипопноэ. Многофакторный анализ показал независимую достоверную взаимосвязь ТЭЛА и ночного апноэ [19].

Пример возможной связи синдрома ночного апноэ и тромбоза стента с инфарктом миокарда, развившегося в 3 часа ночи у 45-летнего пациента, страдающего сопутствующим ожирением и тяжелым ночным апноэ приводится Szymansky FM et al. [13].

Другой пример, из педиатрической практики, приводится Cohen S et al. Трехлетний ребенок, страдающий тяжелой гипертрофией миндалин и связанным с ним синдромом обструктивного апноэ во сне, был госпитализирован в связи острой правожелудоч-

ковой недостаточностью, тромбом в правом желудочке, признаками нарушения перфузии легких в бассейне легочной артерии. Спектр генетических анализов не выявил какой-либо тромбофилии. После оперативного вмешательства — удаления тромба из правого желудочка сердца, тонзиллэктомии, состояние пациента значительно улучшилось. Полностью нивелировалось ночное апноэ. В течение 5 лет после операции ребенок растет и развивается нормально [14].

Leroux les Jardins G et al. сообщается о трех случаях тромботической окклюзии центральной вены сетчатки с развитием неартериогенной ишемической оптической нейропатии и серозной хориоретинопатии. У всех больных впоследствии был выявлен тяжелый синдром ночного апноэ с частыми пробуждениями, в том числе гипнагогическими. Ему сопутствовала повышенная агрегационная способность тромбоцитов [17].

Взаимосвязь нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной смерти с синдромом ночного апноэ доказана множеством исследований. Она подробно описана в докладе Американской ассоциации кардиологов (АНА) 2008 года [21]. Согласно приводимой схеме, первично при синдроме апноэ во сне развиваются и повторяются следующие события: гипоксемия, реоксигенация, гиперкапния, повышение давления в грудной клетке, пробуждения, неполноценность сна. В дальнейшем эти события индуцируют и стимулируют механизмы развития заболеваний: гиперсимпатотонию, дисфункцию эндотелия, увеличение левого предсердия, системное воспаление, дисрегуляцию метаболизма и гиперкоагуляцию. Следом развиваются клинически выраженные заболевания и синдромы: системная и легочная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, поражение почек, инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть.

Рассмотренные выше результаты исследований тех или иных показателей коагулограммы в связи с синдромом ночного апноэ свидетельствуют о явном вкладе протромботических компонентов в развитие осложнений синдрома ночного апноэ. Тем важнее выявить и найти способы воздействия на патогенетические пути активации прокоагулянтных элементов крови. Хотя большинством исследований, в которых применялось лечение синдрома ночного апноэ методом PAF, показано уменьшение протромботического состояния, это не освобождает исследователей от нахождения путей воздействия на саму систему гемостаза у данной категории больных.

На основании имеющихся данных можно предположить, что главными предпосылками активации протромботического состояния при синдроме ночного апноэ являются хроническая гипоксемия и гиперкапния, развитие системного воспаления, дисфункция эндотелия, активация симпатoadrenalной системы.

В нескольких работах выявлена связь концентрации Р-селектина и выраженности синдрома апноэ. Роль этого компонента многогранна. Во-первых, он активирует образование моноцитами прокоагулянтных микрочастиц, содержащих в большом количестве «кровяной тканевой фактор». Хроническое воспаление и острое повреждение могут, увеличивая синтез Р-селектина, способствовать повышению в крови уровня тканевого фактора. Показано повышение риска инфаркта и ишемического инсульта у лиц с высокой концентрацией Р-селектина в крови. Во-вторых, при помощи лиганда PSGL-1 Р-селектин активированных тромбоцитов связывает микрочастицы моноцитов, концентрируя их в очаге уже начавшегося тромбоза. Так достигается высокая концентрация прокоагулянтных веществ в необходимом месте. Активность по связыванию микрочастиц и «кровяного тканевого фактора» зависит от области и характера повреждения. При гипоксемии и при стазе крови повышается выделение Р-селектина эндотелием.

Еще один важный компонент, связывающий воспаление и тромбоз — лиганд CD40L (называемый CD154 и gp39). Этот белок из семейства ФНО хранится в тромбоцитах и появляется на поверхности при их активации. Его прикрепление к рецептору CD40 поверхности эндотелия запускает воспаление. Кроме того, взаимодействие CD40L с CD40 регулирует смену типов антител (его отсутствие приводит к гипер-IgM-емии). Показано, что в молекуле CD40L имеется аминокислотная последовательность, роль которой — прикрепление к интегринам $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ и запуск активации тромбоцитов; это свидетельствует о наличии цепей обратной связи.

Под понятием дисфункции эндотелия понимают изменение его активности в сторону провоспалительного, протромботического и сосудосуживающего состояния (в частности, феномена “no reflow”). Дисфункция эндотелия, безусловно, охватывает множество процессов, однако среди них можно выделить ключевые. В первую очередь, нарушение вазодилатации и антиагрегантных свойств может быть обусловлено недостатком секреции оксида азота (II) (NO). Он синтезируется эндотелиальной NO синтазой из азотсодержащей молекулы аминокислоты L-аргинина. Влияние на синтез оказывают активные формы кислорода, особенно пероксинитрит. Он, в частности, способствует биодegradации кофактора NO синтазы тетрагидробиоптерина, приводя к увеличению количества дигидробиоптерина. В результате фермент димеризуется и теряет активность по синтезу NO, но приобретает функцию редуктазы, продуцируя большие количества активных форм кислорода. Они, в свою очередь, обладают повреждающим действием и способствуют воспалению, увеличивая образование молекул хемоаттрактантов. Воспаление

снижает биодоступность и так сниженных количеств NO. А хроническая гипоксия при тяжелом ночном апноэ усугубляют и без того выраженную дисфункцию.

Среди других источников оксидативного стресса в стенке сосудов можно назвать НАД (Ф) Н-оксидазу и ксантинооксидазу. Субстрат эндотелиальной NO синтазы L-аргинин может подвергаться конкуренции со стороны асимметричного диметиларгинина (ADMA). Это вещество — один из продуктов распада белков, метаболизируется далее до цитруллина или выводится почками. Показано, что отвечающий за метаболизирование ADMA в цитруллин фермент диметиларгинин диметиламиногидролаза уменьшает свою функцию на фоне гиперхолестеринемии, повышения уровня С-реактивного белка. Кроме того, выявлено, что повышенный межслоевой градиент тока крови (“shear stress”) способствует активации протеин-аргинин метилтрансферазы-1, что приводит к увеличению синтеза ADMA. Сам же градиент тока крови выражен тем сильнее в относительно узких артериях, чем сильнее спазм и чем выше артериальное давление. В результате растет концентрация этого патологического продукта, взаимосвязь которой показана с повышенным риском осложнений сердечно-сосудистой патологии, с риском почечной недостаточности, а также с гипертрофией левого желудочка, толщиной интимы-медиа сонных артерий. Более того, существует связь ADMA и с риском острого коронарного синдрома, и с повышением смертности больных в критических состояниях. Снижение продукции NO различными путями, повышение активности оксидативного стресса приводят к активации апоптоза эндотелиальных клеток, а точнее — апоптоза, вызванного их отрывом от субэндотелиального слоя. Это подтверждается описанной выше находкой El Solh AA et al. [9].

Таким образом, налицо взаимосвязь множества патологически взаимодействующих механизмов, роль которых в норме — поддерживать гомеостаз организма, и которые теряют это свойство, даже искажают его, при возникновении и повторении эпизодов острой гипоксемии и гиперкапнии. Вряд ли возможно, воздействуя лишь на одну из нитей, расплести весь клубок. Применение только антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов, цитопротекторов, противовоспалительных средств, антиоксидантов вряд ли способно решить проблему. Этиотропным лечением синдрома ночного апноэ, безусловно, является ликвидация факторов риска и хроническое применение метода положительного давления в воздухоносных путях. Имеющиеся данные красноречиво свидетельствуют о том, что в систему терапии атеросклероза, ИБС, артериальной

гипертензии, профилактики инсультов и инфаркта миокарда должна входить и борьба с синдромом ночного апноэ. Без ликвидации этого “ноч-

ного убийцы” нельзя рассчитывать на достаточный эффект терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors // *Chest*. 2007;131:733–73.
2. von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure // *Sleep Breath* 2006; 10:139–14.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR, et al. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities // *Eur Respir J*. 2007;29:156–178.
4. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials // *Sleep*. 2004; 59:777–782.
5. von Känel R, Natarajan L, Anconi-Israel S et al. Day/Night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea // *Sleep*. 2010; 33:371–377.
6. Takagi T, Morser J, Gabazza EC et al. The coagulation and protein C pathways in patients with sleep apnea // *Lung*. 2009; 187:209–213.
7. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea // *Respiration*. 2009;77:25–31.
8. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea // *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51:351–362.
9. El Solh AA, Akinnusi ME, Berim IG et al. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea // *Sleep Breath*. 2008;12:331–337.
10. Zamarron C, Riccoy J, Riveiro A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension // *Lung*. 2008;186:151–156.
11. Steiner S, Jax T, Evers S et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // *Cardiology*. 2005;104:92–96.
12. von Känel R, Lored JS, Powell FL et al. Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;33:369–377.
13. Hryniewicz-Szymanska A, Szymansky FM, Filipiak KJ et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis // *Sleep Breath*. 2010 May 23; online
14. Cohen S, Springer C, Peries Z et al. Cardiac, lung and brain thrombosis in a child with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:836–839.
15. Varol E, Ozturk O, Gonca T et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea // *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 70:497–502.
16. Oga T, Chin K, Tabuchi A et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability // *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16:862–869
17. Leroux des Jardins G, Glacet-Bernard A, Lasry S et al. Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea syndrome // *J Fr Ophthalmol*. 2009; 32:420–424.
18. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Increased low-grade inflammation and PAI-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome // *J Hypertens*. 2008; 26:1181–1187.
19. Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM et al. Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism // *Sleep*. 2010; 33:1069–1074.
20. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:612–617.
21. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology foundation scientific statement from the AHA council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the National Heart, Lung and Blood Institute National center on sleep disorders research (National Institutes of health) // *Circulation*. 2008;118:1080–1111.

Поступила 14/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Шайдюк О.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры, Лебедева А.Ю. — д.м.н., старший научный сотрудник, Таратухин Е.О. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры].