

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Харитонов, Н.А. Варавин ✉, В.П. Кицышин, Ю.Б. Говердовский, А.А. Сантаков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме	<p>Цель обзора: проанализировать и обобщить современные данные о взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).</p> <p>Основные положения. СОАС является распространенным нарушением сна, связанным с сердечно-сосудистыми осложнениями. В статье приведены данные, доказывающие связь между СОАС и повышенным риском ВТЭО. Описаны возможные патогенетические связи, рассматривается роль хронической интермиттирующей гипоксии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Обсуждается возможное положительное влияние CPAP-терапии на систему гемостаза у пациентов с СОАС.</p> <p>Заключение. СОАС может спровоцировать ВТЭО, поскольку он приводит к гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции и венозному застою (классические элементы триады Вирхова).</p> <p><i>Ключевые слова:</i> синдром обструктивного апноэ сна, нарушение гемостаза, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, венозные тромбоэмболические осложнения, CPAP-терапия.</p>
Для цитирования	<p>Харитонов М.А., Варавин Н.А., Кицышин В.П., Говердовский Ю.Б., Сантаков А.А. Синдром обструктивного апноэ сна и венозные тромбоэмболические осложнения: обзор литературы. <i>Вестник терапевта</i>. 2023. № 3 (58) URL: https://journaltherapy.ru/statyi/sindrom-obstruktivnogo-apnoe-sna-i-venoznye-tromboembolicheskie-oslozhnenija-obzor-literatury/ (дата обращения: дд.мм.гггг)</p>
Авторы	<p>Харитонов Михаил Анатольевич — профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, д. м. н., профессор. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7678-2278. http://orcid.org/0000-0002-6521-7986. E-mail: micjul11@yandex.ru</p> <p>Варавин Никита Алексеевич ✉ — врач-кардиолог 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4335-8154. http://orcid.org/0000-0001-9389-6018, E-mail: nikvaravin91@mail.ru</p> <p>Кицышин Виктор Петрович — профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, д. м. н., профессор. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5744-0983. http://orcid.org/0000-0002-7797-5952. E-mail: kitsyshin@yandex.ru</p> <p>Говердовский Юрий Борисович — профессор кафедры и клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, д. м. н., профессор. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2605-7097. http://orcid.org/0000-0003-1241-9725. E-mail: goverdoc@yandex.ru</p> <p>Сантаков Александр Андреевич — слушатель Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. http://orcid.org/0009-0003-7761-0894. E-mail: golovanova213@yandex.ru</p>

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS. LITERATURE REVIEW

M.A. Kharitonov, N.A. Varavin ✉, V.P. Kitsyshin, Yu.B. Goverdovsky, A.A. Santakov

Kirov Military Medical Academy; 6 Academician Lebedev Str., Saint Petersburg, Russian Federation 194044

Abstract

Aim: To analyze and summarize current data on the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and venous thromboembolic complications (VTE).

Key points. OSA is a common sleep disorder associated with cardiovascular complications. The article presents data proving the link between OSA and an increased risk of VTE. Possible pathogenetic connections are described, the role of chronic intermittent hypoxia, oxidative stress, and endothelial dysfunction is considered. The possible positive effect of CPAP therapy on the hemostasis system in patients with OSA is discussed.

Conclusion. OSA can provoke VTE in three classical ways of the Virchow triad: hypercoagulation, endothelial dysfunction and venous congestion.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, hemostasis disorder, hypercoagulation, endothelial dysfunction, venous thromboembolic complications, CPAP-therapy.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) считается серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей 5–15% населения в целом, и его частота линейно возрастает после 60–65 лет [1]. Кроме того, СОАС является распространенной патологией, которая характеризуется повторяющимся коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, приводящим к периодической хронической гипоксемии и частым микропробуждениям в ночное время, что вызывает последовательно активацию симпатической системы, усиление оксидативного стресса, системное воспаление и метаболические нарушения.

СОАС ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, а гиперкоагуляция, активация тромбоцитов и нарушение фибринолиза, возможно, служат связующими звеньями между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–4]. Современные данные позволяют констатировать, что одним из наиболее значимых следствий СОАС становится чрезмерная активация системы гемостаза, которая происходит, как предполагается, вследствие хронической ночной гипоксемии.

Так, у больных СОАС выявлено увеличение тромбоцитарной активности, общей вязкости крови в утреннее время, уровней факторов свертывания крови (VIIa (проконвертина) и XIIa, или фактора Хагемана), содержания фибриногена и протромбина у них также оказалось выше нормы.

Получены данные о прямой корреляции тяжести СОАС с повышением уровня в плазме крови ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), что является признаком ингибирования активности фибринолитической системы крови. Эти результаты свидетельствуют, что связь между СОАС и гиперкоагуляционными сдвигами в организме несомнен-

на. Как правило, наиболее выраженные протромботические изменения наблюдались у больных, страдающих СОАС тяжелой степени [5].

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) и СОАС также имеют некоторые общие факторы риска (возраст, ожирение и отсутствие физической активности). Несмотря на ограниченное число фактических данных, с каждым годом появляется все больше свидетельств того, что СОАС является фактором риска такого серьезного осложнения тромбоза вен нижних конечностей, как тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), и существенно влияет на ее исходы у пациентов с остро развившейся эмболической сосудистой катастрофой [3, 4].

В итоге обнаруживается все больше доказательств того, что СОАС распространен при ТЭЛА и становится фактором риска ее развития.

Роль дополнительного лечения ТЭЛА путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапии) в улучшении клинически значимых показателей у таких пациентов остается неясной, хотя некоторые авторы предположили, что CPAP-терапия может положительно воздействовать на гиперкоагуляцию крови и на циркадные изменения в некоторых молекулах свертывания [4, 6].

В данной статье мы рассмотрим наиболее значимые патогенетические механизмы, связывающие СОАС и ВТЭО.

Синдром обструктивного апноэ сна, воспаление и гиперкоагуляция крови

Гиперкоагуляция рассматривается как связующее звено между СОАС и ВТЭО в рамках изучения их возможных патофизиологических связей. Изменения

в системе гемостаза увеличивают риск образования тромбов. Периодические эпизоды гипоксии, наблюдаемые при СОАС, связаны с окислительным стрессом и повышенными уровнями провоспалительных медиаторов, которые в итоге вызывают изменения в системе свертывания крови [7] (рис.). Гипоксия влияет на функцию тромбоцитов, усиливает их реактивность [4]. СОАС ассоциируется с системным воспалением малой выраженности, характеризующимся присутствием циркулирующих маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, цитокины (например, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α) и молекулы адгезии (в том числе межклеточная молекула адгезии 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, селектины) [8].

Некоторые исследования продемонстрировали значительную связь между СОАС и гиперкоагуляцией цельной крови, проявляющуюся повышением гематокрита и вязкости крови, концентраций факторов свертывания (включая FXIIa, FVIIa), а также тромбина и антитромбина, фибриногена и фактора Виллебранда. Кроме того, отмечались увеличение активности тромбоцитов и тканевого фактора (ТФ), нарушения фибринолитической активности в сыворотке крови.

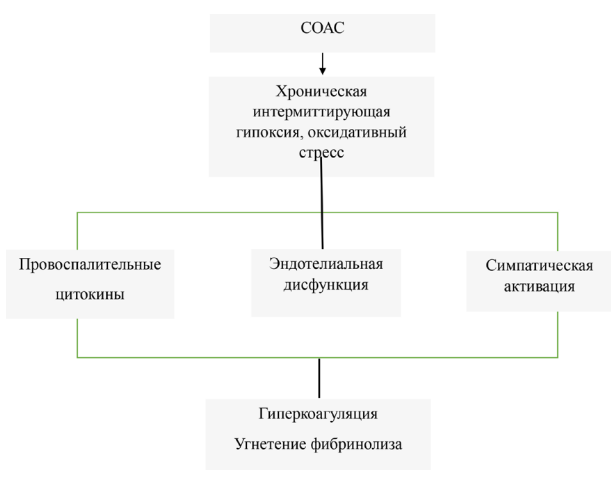
Основная проблема при оценке взаимосвязей СОАС с повышенной свертываемостью крови — присутствие многих сопутствующих заболеваний у пациентов с СОАС, таких как ожирение, гипертония, диабет, дислипидемия и другие хронические заболевания, в т. ч. ассоциированные с курением, которые сами по себе могут непосредственно влиять на изменения в системе гемостаза [4, 6].

Синдром обструктивного апноэ сна и измененный кровоток

Влияние СОАС на вязкость крови и кровоток является другим возможным звеном патофизио-

Рисунок

Влияние синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на систему гемостаза (адаптировано из [6])



логической связи между СОАС и ВТЭО. В многочисленных исследованиях установлена корреляция СОАС и уровня гематокрита. Она объясняется с тем, что гипоксия закономерно индуцирует синтез эритропоэтина — гликопротеина, ответственного за усиление выработки эритроцитов [6]. Повышенный уровень гематокрита увеличивает вязкость крови, тем самым затрудняя кровоток и способствуя развитию триады Вирхова [7].

Известно, что ожирение само по себе предрасполагает пациента к венозному застою, который становится пусковым механизмом тромбоза глубоких вен (ТГВ). Поскольку более 60% пациентов с СОАС страдают ожирением, планируются исследования по изучению взаимоотношения влияния ожирения и СОАС на риск ВТЭ [4].

Синдром обструктивного апноэ сна и эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция, которая выявляется при периодической гипоксии и фрагментации сна, является еще одним патофизиологическим связующим звеном между СОАС и ВТЭ. В нескольких исследованиях была проанализирована связь между СОАС, лечением СРАР и эндотелиальной дисфункцией [4]. Повторяющиеся гипоксические состояния, подобные тем, которые наблюдаются при СОАС, заставляют эндотелиальные клетки усиливать синтез ТФ — белка, который инициирует внешний путь свертывания крови, подавляя трансляцию тромбомодулина — ко-фактора, необходимого для активации протеина С в антикоагулянтном пути [6]. Эндотелин 1 также сверхэкспрессируется эндотелиальными клетками при СОАС, что приводит к повышенной экспрессии не только ТФ, но и фактора Виллебранда [3].

Механизмы, лежащие в основе нарушения функции эндотелия при СОАС, неясны, но они, вероятно, включают периодическую гипоксию, перепады внутригрудного давления и периодические возбуждения определенных зон коры головного мозга. Из них прерывистая гипоксия считается наиболее важным фактором, способствующим выработке активных форм кислорода, что усиливает окислительный стресс и снижает активность синтетазы оксида азота. Это приводит к ослаблению выработки и высвобождения оксида азота и, соответственно, нарушению функции эндотелия [4].

Синдром обструктивного апноэ сна и система фибринолиза

Появляется все больше исследований о влиянии СОАС на систему фибринолиза [6]. К. Vagai и соавт. (2014) установили, что СОАС отрицательно влияет на циркадный фибринолитический баланс, при нем наблюдаются более высокая средняя активность ингибитора активатора PAI-1 и значительно более низкая средняя активация

активатора плазминогена тканевого типа, чем в группе контроля [9].

М. Zakrzewski и соавт. (2016) в своем исследовании обнаружили более высокие концентрации $\alpha 2$ -антиплазмина и PAI-1 в плазме пациентов с СОАС, чем у участников контрольной группы, что предполагает повышенную протромботическую активность при СОАС [10].

Считается, что СОАС способен запускать несколько сигнальных путей, участвующих в усилении транскрипции PAI-1. Таким образом, повышенный уровень PAI-1 у пациентов с СОАС может играть дополнительную роль в появлении сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных СОАС [11].

Синдром обструктивного апноэ сна и функция тромбоцитов

К настоящему времени установлено, что активность тромбоцитов повышается у пациентов с СОАС пропорционально тяжести заболевания [12]. Об этом свидетельствовали увеличенные уровни растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и растворимого селектина (sP-selectin) — маркеров активации тромбоцитов. Кроме того, у пациентов с СОАС содержание данных маркеров четко коррелировало с десатурацией кислорода в крови и снижалось на фоне проведения CPAP-терапии [6].

Агрегация тромбоцитов была выше при тяжелом СОАС, чем при легкой форме заболевания, и коррелировала с индексом апноэ-гипопноэ. Плотность рецепторов гликопротеина Ib в тромбоцитах была снижена при СОАС, что указывало на усиление активации и реактивности тромбоцитов [3].

По результатам исследования J. Yang и соавт. (2023), ширина распределения тромбоцитов (PDW) значительно уменьшалась с увеличением тяжести СОАС [13]. Показатель PDW был положительно связан с индексами апноэ-гипопноэ, десатурации кислородом и микропробуждения.

В настоящее время появляется все больше данных о связи СОАС с повышенным риском ВТЭО. Так, в 2015 г. в Италии G. Lipri и соавт., по результатам систематического обзора 15 исследований, пришли к выводу, что СОАС является независимым фактором риска ВТЭ, будь то ТГВ или ТЭЛА [14]. По результатам другого систематического обзора и метаанализа 10 исследований, J. Zhang и соавт. из Китая выявили, что распространенность СОАС у пациентов с ВТЭ составила 70% [15].

Спустя два года другие китайские исследователи оценили роль СОАС в прогнозе ТЭЛА и заключили, что СОАС средней и тяжелой степени — это фактор высокого риска ТЭЛА и ее рецидивов [16]. Аналогичные данные представили W. Zhang и соавт. в 2023 г. [17].

В систематическом обзоре, опубликованном американскими исследователями в 2022 г., проанализированы 30 научных рецензируемых первичных публикаций: во всех статьях, кроме одной, сообщалось о статистически значимом увеличе-

нии частоты ВТЭ (или ТГВ/ТЭЛА) у пациентов с диагнозом СОАС [7].

В своем ретроспективном исследовании Z.I. Secken и соавт. (2018) пришли к выводу, что СОАС значительно увеличивает риск возникновения острой ТЭЛА и ее рецидивов [18], несколько позже в другом исследовании M.R. Le и соавт. (2021) показали, что пациенты с СОАС подвергаются повышенному риску смерти, связанной с ТЭЛА [19].

В то же время убедительные данные о положительном влиянии CPAP-терапии на систему гемостаза у пациентов с СОАС в изученной литературе не найдены. Так, R. von Känel и соавт. (2021) в своем исследовании не выявили влияние CPAP-терапии на уровни протромботических маркеров до и после курса лечения продолжительностью 3 недели [20].

Противоположные данные представлены в работе Т.Д. Бугаева и соавт. (2017). Авторы продемонстрировали положительное влияние CPAP-терапии на систему гемостаза у больных СОАС тяжелой степени [5]. Так, после 3 месяцев терапии зафиксировано значимое снижение уровня комплекса «тканевой активатор плазминогена/ингибитор активатора PAI-1», вязкости цельной крови и гематокрита.

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости проведения дальнейших исследований для определения эффективности влияния CPAP-терапии на систему гемостаза и оптимальных сроков ее проведения.

В настоящее время физиологами точно установлено, что различные молекулы и белковые соединения, связанные с системой свертывания крови, имеют четкие циркадные колебательные паттерны [21]. Так, известно, что повышение свертываемости крови в организме человека отмечается в ранние утренние часы, что совпадает по времени с пиковой частотой серьезных сердечно-сосудистых событий, особенно таких, как инсульт, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть.

Поскольку некоторые авторы обнаружили у пациентов с СОАС повышение активности факторов свертывания крови также в ночное и раннее утреннее время, то можно предположить существование прямой корреляции между гиперкоагуляцией и сердечно-сосудистыми событиями у этих больных [9].

Поэтому вполне ожидаемо, что лечение методом CPAP способно снизить сердечно-сосудистый риск при СОАС за счет улучшения функции и нормализации показателей свертывающей системы [4].

Кроме того, очевидно, что на гиперкоагуляцию и нарушение фибринолиза влияют различные возрастные сопутствующие заболевания (атеросклероз и дислипидемия, сахарный диабет и ожирение, гипотиреоз и тиреотоксикоз и др.), которые с этих позиций не изучались на больших выборках людей [4]. Так, на примере одного сопутствующего заболевания, такого как ожирение, можно констатировать, что системное воспаление и метаболическое повреждение печени сами по себе обуславливают известные нам нарушения коагуляции. Данный факт может объяснить отсутствие существенных

изменений в уровнях факторов свертывания крови у больных с СОАС и ожирением, несмотря на проведение полного курса СРАР-терапии.

Резюмируя представленные обзорные данные литературы, следует сказать, что для получения научно обоснованных ответов на все вышеперечисленные вопросы потребуются проведение масштабных рандомизированных клинических исследований в разных странах. Тогда мы сможем уверенно оценивать эффективность воздействия СРАР-терапии на систему свертывания крови и на снижение сердечно-сосудистых рисков в различных когортах больных с СОАС [3].

Заключение

На основании анализа представленных данных литературы мы установили, что СОАС может спровоцировать ВТЭО, поскольку он приводит к гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции

и венозному застою (классические элементы триады Вирхова) [4, 22]. Кроме того, в некоторых исследованиях показана позитивная роль СРАР-терапии в коррекции нарушений свертываемости крови при СОАС, она может также уменьшить сердечно-сосудистый риск в ночные и ранние утренние часы [7].

Мы полагаем, что для полной оценки взаимосвязей между СОАС и состоянием системы свертывания крови необходимы новые крупные рандомизированные клинические исследования у коморбидных больных [4].

Таким образом, высокая распространенность и смертность от СОАС и ВТЭ обуславливают важность дополнительных научных исследований для выяснения сложных взаимосвязей обоих состояний. Это, несомненно, поможет глобальному пониманию патофизиологических особенностей нарушений в системе коагуляции при СОАС, которые могут провоцировать ВТЭ, для выработки методов профилактики ВТЭ и патогенетического лечения СОАС в каждой конкретной клинической ситуации.

Литература

1. Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1). *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(2):46–53. Ionin V.A., Pavlova V.A., Baranova E.I. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):46–53. (in Russian). DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53
2. Бугаев Т.Д., Елфимова Е.М., Агеева Н.В., Добровольский А.Б. и др. Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СРАР-терапии. *Системные гипертензии*. 2016;13(4):41–6. Bugaev T.D., Elfimova E.M., Ageeva N.V., Dobrovolskiy A.B. et al. Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(4):41–6. (in Russian)
3. Bikov A., Meszaros M., Schwarz E.I. Coagulation and fibrinolysis in obstructive sleep apnoea. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):2834. DOI: 10.3390/ijms22062834
4. García-Ortega A., Mañas E., López-Reyes R., Selma M.J. et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur. Respir. J.* 2019;53(2):1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018
5. Бугаев Т.Д., Агеева Н.В., Добровольский А.Б., Литвин А.Ю. Влияние СИПАП-терапии на систему гемостаза у больных синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Кардиологический вестник*. 2017;12(4):24–9. Bugaev T.D., Ageeva N.V., Dobrovolskiy A.B., Litvin A.Yu. Effect of continuous positive airway pressure on coagulation activity in patients with severe obstructive sleep apnea. *Russian Cardiology Bulletin*. 2017;12(4):24–9. (in Russian)
6. Toraldo D.M., De Benedetto M., Scoditti E., De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2015;20(2):457–65. DOI: 10.1007/s11325-015-1227-6
7. Raj R., Paturi A., Ahmed M.A., Thomas S.E. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for venous thromboembolism: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(2): e22729. DOI: 10.7759/cureus.22729
8. Arnauda C., Bochaton T., Pépina J., Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2020;113(5):350–8. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.01.003
9. Bagai K., Muldowney J.A.S. 3rd, Song Y., Wang L. et al. Circadian variability of fibrinolytic markers and endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(2):359–67. DOI: 10.5665/sleep.3414
10. Zakrzewski M., Zakrzewska E., Kiciński P., Przybylska-Kuś S. et al. Evaluation of fibrinolytic inhibitors: alpha2-antiplasmin and plasminogen activator inhibitor 1 in patients with obstructive sleep apnoea. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166725. DOI: 10.1371/journal.pone.0166725
11. Badran M., Gozal D. PAI-1: a major player in the vascular dysfunction in obstructive sleep apnea? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5516. DOI: 10.3390/ijms23105516
12. Deflandre E., Degey S., Opsomer N., Brichant J.-F. et al. Obstructive sleep apnea and smoking as a risk factor for venous thromboembolism events: review of the literature on the common pathophysiological mechanisms. *Obes. Surg.* 2016;26(3): 640–8. DOI: 10.1007/s11695-015-2012-0
13. Yang J., Xue W., Wei Z., Hou C. et al. The associations of platelet activation and coagulation parameters with obstructive sleep apnoea: a large-scale observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2023; 2023:5817644. DOI: 10.1155/2023/5817644
14. Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2015;114(5):958–63. DOI: 10.1160/TH15-03-0188
15. Zhang J., Gu J., Zhu Y., Tang K. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1283–9. DOI: 10.1007/s11325-019-01818-2
16. Xu J., Wang X., Meng F., Zhao T. et al. The role of obstructive sleep apnea on the prognosis of pulmonary embolism: a systemic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing.* 2021;25(3):1419–26. DOI: 10.1007/s11325-020-02258-z

17. Zhang W., Ding Y. Impact of obstructive sleep apnea on outcomes of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Exp. Ther Med.* 2023;25(3):120. DOI: 10.3892/etm.2023.11819
18. Secken Z.I., Helmi H., Weister T.J., Lee A. et al. Acute pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea: frequency, hospital outcomes, and recurrence. *J. Clin. Sleep Med.* 2020;16(7):1029–36. DOI: 10.5664/jcsm.8380
19. Le Mao R., Jiménez D., Bikdeli B., Porres-Aguilar M. et al. Prognostic impact of obstructive sleep apnea in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2021;121(6):808–15. DOI: 10.1055/s-0040-1721506
20. von Känel R., Natarajan L., Ancoli-Israel S., Mills P.J. et al. Effect of continuous positive airway pressure on day/night rhythm of prothrombotic markers in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2013;14(1):58–65. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.07.009
21. Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2007;59(9–10):966–84. DOI: 10.1016/j.addr.2006.11.002
22. Alonso-Fernández A., Toledo-Pons N., García-Río F. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism: overview of an emerging relationship. *Sleep Med. Rev.* 2020;50:101233. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101233 ■