

На правах рукописи

ЕЛФИМОВА ЕВГЕНИЯ МИХАЙЛОВНА

«ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И  
ГУМОРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У  
БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СИНДРОМОМ  
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА»

14. 01. 05 – Кардиология

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Минздрава России

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

Литвин Александр Юрьевич

Доктор медицинских наук,

Профессор РАН

Зыков Кирилл Алексеевич

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отделений иммунопатологии  
и интенсивной терапии клиники  
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Латышева Татьяна Васильевна

Доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела профилактики  
метаболических нарушений  
ФГБУ «Государственный научно-  
исследовательский центр  
профилактической медицины» МЗ РФ

Небиеридзе Давид Васильевич

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27/06/2017 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д.м.н.

Сергиенко И.В.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                     |  |
|---------------------|--|
| АГ-                 | артериальная гипертензия   |
| АД -                | артериальное давление  |
| аоСПВ               | аортальная скорость пульсовой волны  |
| вч СРБ              | высокочувствительный С-реактивный белок  |
| ДАД -               | диастолическое артериальное давление   |
| ИАГ -               | индекс апноэ/гипопноэ - количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час.  |
| ИАПФ                | ингибиторы ангиотензин превращающего фермента  |
| ИВ ДАД              | индекс времени диастолического артериального давления  |
| ИВ САД              | индекс времени систолического артериального давления   |
| ИЛ                  | интерлейкин  |
| ИД                  | индекс десатурации   |
| ИМТ -               | индекс массы тела  |
| кфСПВ               | каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны   |
| ЛПВП                | липопротеиды высокой плотности   |
| ЛПНП                | липопротеиды низкой плотности  |
| ОСА                 | общая сонная артерия   |
| плСПВ               | плече-лодыжечная скорость пульсовой волны  |
| САД -               | систолическое артериальное давление  |
| СИПАП – терапия-    | терапия посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure) |
| СМАД                | суточное мониторирование артериального давления  |
| СНС -               | симпатическая нервная система  |
| СНСДАД              | степень ночного снижения диастолического артериального давления  |
| СНССАД              | степень ночного снижения систолического артериального давления   |
| СОАС -              | синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна  |
| СС                  | коэффициент податливости   |
| СС риск -           | сердечно-сосудистый риск   |
| ССО -               | сердечно-сосудистые осложнения   |
| ТГ                  | триглицериды   |
| ТТГ                 | тест толерантности к глюкозе   |
| ТИМ                 | толщина комплекса интима-медиа   |
| ФНО- $\alpha$       | фактор некроза опухоли – $\alpha$  |
| ХС                  | холестерин   |
| ЦАД                 | центральное аортальное давление  |
| цДАД                | центральное диастолическое аортальное давление   |
| цСАД                | центральное систолическое аортальное давление  |
| ЧСС                 | частота сердечных сокращений   |
| ЭТ-1                | эндотелин-1  |
| SpO <sub>2</sub> -  | сатурация крови  |
| AI <sub>хао</sub>   | центральный индекс аугментации   |
| AI <sub>хао75</sub> | центральный индекс аугментации, нормированный к ЧСС  |
| САVI                | кардио-лодыжечный сосудистый индекс  |
| DC                  | коэффициент растяжимости   |
| $\beta$             | индекс жесткости   |

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является независимым фактором риска развития артериальной гипертонии (АГ) [Peppard P, 2000], нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [Phillips B, 2005], а также вызывает значительное ухудшение качества сна, качества жизни и тяжелую дневную сонливость [Guilleminault C, 1992]. Высокая распространенность СОАС в популяции подтверждена во многих исследованиях [Young T, 2002, Garvey J, 2015]. Все это явилось предпосылкой активного изучения нарушений дыхания во время сна, особенно у пациентов кардиологического профиля.

Патогенез сердечно - сосудистых осложнений у больных СОАС еще изучен не до конца, однако, его многофакторность не вызывает сомнения [McNicholas W, 2007]. Среди предполагаемых механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СОАС и АГ рассматривается роль таких факторов риска, как ожирение, дислипидемия, гипергликемия. Также важную роль играют субклиническое воспаление, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, в ответ на преходящую гипоксию/реоксигенацию и активацию симпатической нервной системы. [Caples S, 2005]

Хроническое воспаление, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), С-реактивного белка (СРБ)- ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. [Hansson G, 2005; Mann D, 2002; Pai J, 2004]. В настоящее время СОАС рассматривается как «хроническое вялотекущее воспалительное заболевание» [McNicholas W, 2009; Notamisligli G, 2006], при котором интермиттирующая гипоксия играет ведущую патофизиологическую роль в развитии ССО, через активацию провоспалительных сигнальных путей и гиперактивацию симпатической нервной системы. [Williams A, 2007] По данным некоторых авторов у больных с СОАС имеется ряд изменений в иммунном статусе: в соотношении субпопуляций лимфоцитов, их активности, увеличение секреции селектинов, молекул адгезии [Duygovskaya L, 2002; Lavie L, 2005], цитотоксичности Т- лимфоцитов, замедление скорости апоптоза нейтрофилов [Duygovskaya L, 2005].

Увеличение экспрессии молекул адгезии дополнительно приводит к эндотелиальной дисфункции, опосредованной воспалением [Liao J, 2013].

В литературе имеются противоречивые данные о значениях, спектре про- и противовоспалительных цитокинов у больных с СОАС и изменении их уровня на фоне СИПАП-терапии (терапия путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях). Нет однозначного ответа и о влиянии СИПАП-терапии на показатели нейрогуморального статуса. [Ishida K, 2009].

Наличие эндотелиальной дисфункции у больных с АГ и СОАС и эффективность воздействия на нее СИПАП-терапии по данным инструментальных методов исследования показаны во многих работах [Kato M, 2007; Ip M, 2004], однако, данные по профилю и динамике гуморальных факторов, характеризующих состояние эндотелия, противоречивы. [Phillips B, 1999; Grimpen F, 2000].

Артериальная жесткость рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска. [Laurent S, 2001] Факторы, которые оказывают влияние на формирование повышенной жесткости магистральных артерий присутствуют как у пациентов с СОАС, так и с ожирением. Применение СИПАП-терапии для оценки вклада СОАС в формировании патологических изменений сосудистой стенки дает возможность исследовать влияние результатов данного вида терапии на прогноз. [Сукмарова З, 2011] При сочетании АГ, ожирения и СОАС выявляется определенная общность патологических механизмов повышения жесткости сосудистой стенки, таким образом представляется интересным провести комплексную оценку состояния сосудистой стенки на разных уровнях на фоне антигипертензивной (АГТ) и СИПАП-терапии. Данных о динамике различных параметров, отражающих жесткость артериальной стенки у пациентов с СОАС тяжелой степени в сочетании с АГ только на фоне АГТ в изучаемой литературе крайне мало. Влияние СИПАП-терапии как на скорость распространения пульсовой волны (СПВ), так и на непрямые маркеры состояния жесткости сосудистой стенки, такие как центральное АД, аугментационное АД, индекс аугментации остается дискуссионным.

Таким образом, учитывая коморбидность изучаемых состояний, вовлечение целого ряда патологических механизмов актуально проведение сравнительной характеристики системного воспалительного ответа, эндотелиальной функции и

состояния сосудистой стенки у пациентов с изолированной АГ, а также с АГ в сочетании с ожирением и/или СОАС. Важность изучения эффективности антигипертензивной и СИПАП-терапии в лечении пациентов с АГ и СОАС тяжелой степени, как отдельно, так и в комбинации послужила основанием для планирования нашего исследования.

### **Цель исследования**

Изучить особенности иммунного статуса, факторов воспаления и гуморальных маркеров эндотелиальной функции у больных с АГ и СОАС и их динамику на фоне антигипертензивной и СИПАП-терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить состояние липидного и углеводного обмена, показатели жесткости сосудистой стенки у больных АГ, ожирением и СОАС.
2. Оценить активность воспалительного ответа у больных АГ, ожирением и СОАС.
3. Изучить функцию эндотелия у больных АГ, ожирением и СОАС.
4. Изучить психосоматический статус пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС и оценить динамику у пациентов с СОАС тяжелой степени на фоне антигипертензивной и СИПАП-терапии.
5. Изучить динамику маркеров воспаления, гуморальных маркеров функции эндотелия, показателей жесткости сосудистой стенки у больных АГ и СОАС на фоне антигипертензивной терапии.
6. Изучить динамику маркеров воспаления, гуморальных маркеров функции эндотелия, показателей жесткости сосудистой стенки у больных АГ и СОАС на фоне СИПАП-терапии.

### **Научная новизна:**

В настоящей работе впервые в рамках единого исследования проведена комплексная оценка иммунного статуса, факторов воспаления, гуморальных маркеров эндотелиальной функции и состояния сосудистой стенки в различных сосудистых бассейнах у больных АГ 1-2 ст. молодого и среднего возраста в зависимости от наличия ожирения и/или СОАС.

В результате данной работы можно сделать предположение о значительном вкладе комбинации СОАС тяжелой степени и ожирения у больных АГ 1-2 ст. на состояние

липидного и углеводного обмена, гуморальных маркеров воспаления и состояния локальной жесткости сонных артерий.

Комбинированная терапия ИАПФ, антагонистом кальция и тиазидоподобным диуретиком приводит к достижению целевых цифр АД у 95% пациентов с АГ 1-2 степени, ожирением и СОАС тяжелой степени без назначения СИПАП-терапии, что сопровождается улучшением показателей жесткости сосудистой стенки и снижением активности воспалительного ответа, как по данным гуморальных маркеров (ИЛ1-β), так и по данным клеточного иммунного статуса (CD50+).

В настоящем исследовании продемонстрировано дополнительное улучшение показателей суточного профиля артериального давления (срДАД, ИВДАД, величина утреннего подъема САД) у больных АГ 1-2 ст., ожирением и СОАС тяжелой степени (без клинически выраженной сонливости) при добавлении СИПАП-терапии к эффективной антигипертензивной терапии, а также улучшение качества жизни и когнитивных функций.

Назначение СИПАП-терапии пациентам СОАС тяжелой степени (без клинических проявлений дневной сонливости) с ожирением и АГ 1-2 ст. на фоне эффективной АГТ приводит к достоверному улучшению состояния сосудистой стенки и снижению активности воспалительного ответа по данным гуморальных маркеров (фибриноген).

#### **Практическая значимость:**

В ходе работы показано, что у пациентов с АГ-1 2 степени, ожирением и СОАС тяжелой степени, даже без клинических симптомов дневной сонливости терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия) должна быть использована даже при достижении целевых цифр АД (по данным клинических измерений, СМАД) на фоне антигипертензивной терапии для улучшения показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки, качества жизни и когнитивных функций. Для изучения особенностей воспалительного ответа у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени с ожирением и СОАС, в связи с выявлением низкой активности воспалительного ответа, рекомендуется использование наборов с высокой чувствительностью.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую и научную деятельность отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

**Апробация диссертации** состоялась 26 июля 2016 на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикация результатов исследования.**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные положения работы было доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015), на XI и XII Всероссийском конгрессе по Артериальной гипертонии (Кемерово, 2015; Москва, 2016), Второй российской конференции «Клиническая сомнология» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Кардиология 2016: итоги и перспективы» (Москва, 2016), XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016) и были представлены на European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection (London, 2012; Milan 2013, 2015; Paris, 2016), ERS 2012 Annual Congress (Vienna, 2012), 40<sup>th</sup> Anniversary ESRS (Paris, 2012), American Thoracic Society International Conference (Philadelphia, 2013; San Diego 2014; Denver 2015, San Francisco 2016)

**Объем и структура диссертации.** Общий объем работы составляет 188 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель содержит 429 отечественных и иностранных источника.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика больных и дизайн исследования**

Работа выполнена на базе отдела гипертонии и лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.



Основными критериями включения в исследование были: АГ (САД > 140 мм рт.ст. и/или ДАД > 90 мм рт.ст.); СОАС (ИАГ > 30 соб/ч); мужской пол; возраст от 18 до 70 лет; отсутствие АГТ, гиполипидемической терапии или отмена предшествующей терапии в течение > 5 периодов полувыведения препаратов; подписание информированного согласия.

Основными критериями исключения были: САД $\geq$ 180 мм рт.ст., ДАД $\geq$ 110 мм рт.ст.; АГ белого халата; сахарный диабет 1 и 2 типов; клинически значимые нарушения функции почек (СКФ<30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 ммоль/л, протеинурия); клинически значимое нарушение функции печени ( $\uparrow$  АСТ, АЛТ более, чем в 3 раза от верхней границы нормы); воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний); хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ, бронхиальная астма), прием снотворных, транквилизаторов и психотропных средств; нестабильность веса (изменение более чем на 4-5 кг в течение последних 6 мес., участие в программах по его снижению); СОАС с ИАГ < 30соб/ч; апноэ во время сна, имеющее центральное происхождение (ТИА, ОНМК, ЧМТ); любое другое заболевание или лекарственный препарат, которые могут оказать влияние на изучаемые параметры.

Исследование состояло из двух этапов. Все участники исследования были разделены на 4 группы: группа I – здоровые добровольцы; группа II – больные изолированной АГ; группа III – больные АГ и ожирением; группа IV – больные АГ, ожирением и СОАС (тяжелой степени).

В первой части исследования всем участникам был проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований, без оценки динамики на фоне терапии.

Во второй части исследования (рисунок 1) пациентам АГ в сочетании с ожирением и СОАС тяжелой степени (группа IV) проводился ступенчатый подбор АГТ до достижения целевых значений АД фиксированной комбинацией АК амлодипина и иАПФ периндоприла с присоединением индапамида при необходимости. Подбор АГТ длился по 2 недели на каждой ступени. Достижение целевых уровней АД контролировалось по методу Короткова. Больные, не достигшие АД $\leq$ 140/90 мм рт.ст. исключались из исследования.

Пациенты, достигшие АД <140/90 мм рт.ст. на любой ступени лекарственной терапии, были рандомизированы открытым методом на группы: группа (А) – получала только АГТ и группа (Б) – получала АГТ и СИПАП-терапию;

Для СИПАП - терапии использовалось оборудование Somnolance- e, Weinmann (Германия) в лечебном автоматическом режиме (4-16 hPa). СИПАП-терапия считалась эффективной при снижении ИАГ < 5 соб/ч и использовании СИПАП-аппарата более 5 часов за ночь, более 5 дней в неделю. Четыре пациента в группе СИПАП-терапии не соответствовали критериям эффективного использования.

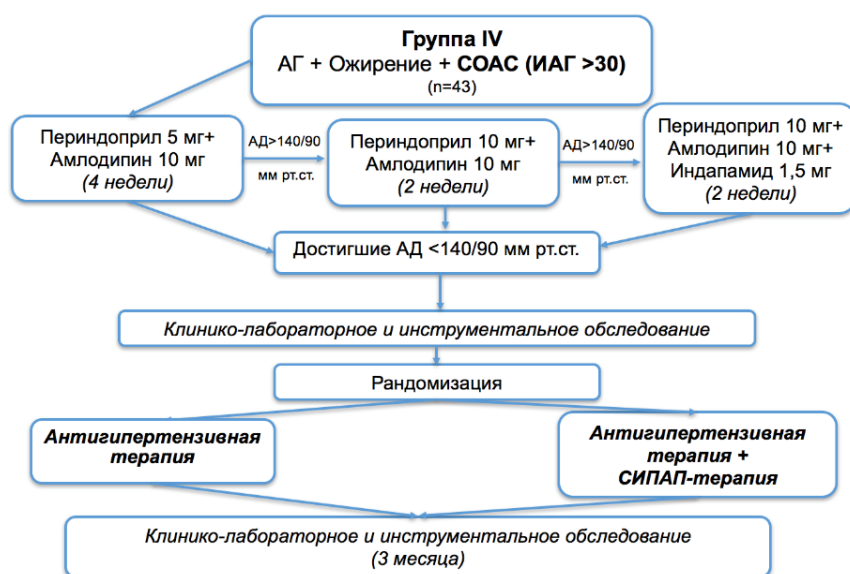


Рисунок 1. Дизайн исследования

В ходе формирования групп было обследовано 206 больных. В исследование было включено - 75 пациента и 10 здоровых добровольцев.

В первой части исследования, группа IV была разделена по возрастному признаку: подгруппа IV.I (n=20), чей возраст составил 35,8 лет (33,0-38,5) и подгруппу IV.II (n=23), где средний возраст - 49,8 лет (47,7-51,9). В сравнительный анализ исходных характеристик включались группы I, II, III, IV.I (n=62), как сопоставимые по возрасту. Группы сравнения II, III, IV.I не отличались по уровню САД и ДАД; группы III и IV.I не отличались по ИМТ.

Табл. 1 Клиническая характеристика пациентов

|                           | Группа I<br>(n=10)   | Группа II<br>(n=17) | Группа III<br>(n=15) | Группа IV.I<br>(n=20) |
|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Возраст,<br>лет           | 30,3<br>[27,2; 33,3] | 32<br>[28,3;35,6]   | 36,6<br>[31,4;41,8]  | 35,8*<br>[33,0;38,5]  |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 23,3<br>[21,7;24,8]  | 27,0<br>[23,8;30,2] | 34,8*#<br>[32,6;37]  | 35,7*#<br>[33,7;37,6] |
| клСАД,                    | 121,2                | 147,4*              | 149,2*               | 149,1*                |

|                     |                     |                      |                      |                        |
|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| мм рт.ст.           | [113,7;128,6]       | [145;149,9]          | [145,3;153,0]        | [144,5;153,7]          |
| кЛДАД,<br>мм рт.ст. | 76,1<br>[73,3;78,8] | 92,5*<br>[87,7;97,3] | 89,2*<br>[84,4;94,0] | 89,5*<br>[85,0;93,9]   |
| ЧСС,<br>уд/мин      | 77,5<br>[71,5;83,4] | 77,3<br>[73,4;81,2]  | 77,4<br>[71,7;83,0]  | 85,4*#§<br>[82,4;88,3] |
| ИАГ,<br>соб/ч       | 3,09<br>[1,8;4,3]   | 3,7<br>[3,1;4,2]     | 4,1<br>[3,5;4,6]     | 59,3*#§<br>[48,6;69,9] |

\*р по сравнению с группой I, # р по сравнению с группой II, § р по сравнению с группой III

Во второй части исследования была сформирована группа пациентов АГ с ожирением и СОАС тяжелой степени (n=43); клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

**Табл. 2 Клиническая характеристика пациентов АГ с ожирением и СОАС тяжелой степени**

| Показатель                   | Значение            |
|------------------------------|---------------------|
| Возраст, лет                 | 42,8 [40;45,6]      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 35,8 [34,2;37,4]    |
| КлСАД, мм рт.ст.             | 144,0 [142,0;156,0] |
| КлДАД, мм рт.ст.             | 90,9 [88,3;93,5]    |
| ЧСС, уд/мин                  | 81,5 [78,1;84,9]    |
| Индекс апноэ/гипопноэ, соб/ч | 52,4 [46,1;58,6]    |
| Индекс десатурации, соб/ч    | 51,0 [44,6;57,4]    |
| мин SaO <sub>2</sub>         | 73,4 [69,9;76,9]    |
| ESS                          | 8,8 [7,6;10,1]      |

#### Методы исследования:

1. Клиническое и антропометрическое обследование.
2. Оценка дневной сонливости по шкале Эпфорт (ESS) и по Каролинской шкале (KSS), качества жизни (SF 36), оценка тревожности (личностная шкала проявлений тревоги Тейлор, шкала тревоги Спилбергера), самооценка депрессии по Цунг. Когнитивные функции оценивались по опросникам: MMSE, MoCA, FAB.
3. СМАД («VPLab») (ООО «Петр Телегин» Vasotens, Россия)
4. Полисомнографическое/кардиореспираторное исследование («Embla Flaga» Австралия, Somnologica 2.0.2. Grass Technologies»)
5. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (Philips, Голландия), толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), определение параметров жесткости и эластичности в общих сонных артериях-коэффициент растяжимости (DC), коэффициент податливости (CC), индекс жёсткости  $\beta$  (Stiffness index  $\beta$ ).
6. Оценка жесткости аорты: каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны и

отраженной волны в аорте (SphygmoCor AtCor, Австралия); скорость пульсовой волны плече-лодыжечным методом объемной сфигмографии (Vasera VS 1000 Fukuda Denshi, Япония), аортальная скорость пульсовой волны (EnVisor, Philips)

7. Фотоплетизмография по методу Парфенова А.С (АнгиоСкан-01, Россия)

8. Биохимическое исследование крови, тест толерантности к глюкозе, микроальбуминурия.

9. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флюоресцеин-5-изотиоцианат/фикоэритрин (Beckman Coulter, США): CD3+; CD3+/CD4+; CD3+/CD8+; CD3-/CD(16+56); CD19+; CD3+/CD25+; HLA-DR+; CD50+; CD3+CD95+

10. Гуморальные факторы иммунного ответа: цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2Ra, VEGF ), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1) («Bio-Rad», США). Тест системы иммуноферментной для определения уровней ФНО- $\alpha$  (чувствительность 5 пг/мл), ИЛ-6 (чувствительность 5 пг/мл), (Цитокин, Санкт-Петербург).

11. Функциональное состояние эндотелия: поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией по Celermajer.

12. Лабораторная оценка состояния эндотелия: тромбоксан В2 (Assay Designs, США), 6-кетопростаглицлин (6-кето-ПГF1 $\alpha$ ) (Assay Designs, США), эндотелин-1 (ЭТ-1) (Biomedica, Германия), циркулирующие клетки-предшественники эндотелиоцитов (CD34+ CD133+CD 309+) и эндотелиальные микрочастицы (CD31+;CD41-;CD62E-) и (CD62+;CD41-; CD31-) (Miltenyi Biotec, Германия), методом проточной цитофлуориметрии Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США).

#### **Статистический анализ данных**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистической программы IBM SPSS Statistics версии 14.0, 20.0. При нормальном распределении, рассчитывались: среднее арифметическое и 95% доверительный интервал, между собой данные сравнивались критерием Стьюдента для независимых выборок. При ненормальном распределении рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q, 25-ый и 75-ый процентиля), для сравнения использовался критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких групп сразу

использовался критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения связанных выборок использовались критерии Стьюдента для связанных выборок и Вилкоксона при ненормальном распределении. Для качественных данных использовался критерий  $\chi^2$  ( $\chi$ ). Независимое влияние величин друг на друга оценивалось методом частной корреляции с учётом значимости полученных значений.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Анализ факторов риска у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.

При оценке факторов риска развития ССО и состояния органов мишеней у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени самые высокие уровни общего холестерина, ТГ, Хс-ЛПНП, глюкозы и МАУ были выявлены при наличии ожирения и СОАС тяжелой степени. При оценке данных параметров между группами, отличающимися только по наличию СОАС, достоверных различий выявлено не было, однако именно у пациентов с дополнительным наличием СОАС по сравнению с пациентами с изолированной АГ без ожирения, выявлены достоверно более высокие уровни Хс, ТГ, Хс-ЛПНП и глюкозы натощак, что согласуется с данными других исследований. [Girardin JL, 2008] [Cao Z, 2016].

**Табл. 3 Факторы риска в исследуемых группах**

|                              | Группа I<br>(n=10)     | Группа II<br>(n=17)     | Группа III<br>(n=15)     | Группа IV.I<br>(n=20)   |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| СКФ MDRD                     | 100,7<br>[92,2;109,2]  | 93,9<br>[88,2;99,7]     | 92,8<br>[85,0;100,6]     | 95,5<br>[86,3;104,7]    |
| Креатинин,<br>мкмоль/л       | 83,4<br>[77,5;89,3]    | 87,8<br>[83,5;92,0]     | 87,4<br>[81,9;92,8]      | 86,1<br>[80,1;92,2]     |
| МАУ,<br>мг/л                 | 2,0<br>[0,5;3,5]       | 5,9<br>[2,3;9,6]        | 5,5<br>[2,0;8,9]         | 11,0*<br>[4,4;17,5]     |
| Мочевая кислота,<br>мкмоль/л | 260,0<br>[214,4;305,5] | 340,1*<br>[309,7;370,5] | 388,5*#<br>[348,7;428,2] | 387,1*<br>[348,7;425,6] |
| Холестерин,<br>ммоль/л       | 4,2<br>[3,6;4,7]       | 5,2*<br>[4,9;5,5]       | 5,7*<br>[5,2;6,2]        | 6*#<br>[5,5;6,4]        |
| ТГ,<br>ммоль/л               | 0,8<br>[0,6;1,1]       | 1,7*<br>[1,4;2,1]       | 2,2*<br>[1,8;2,6]        | 2,7*#<br>[2,1;3,3]      |
| Хс ЛПВП,<br>ммоль/л          | 1,3<br>[0,9;1,7]       | 1,1<br>[1,0;1,3]        | 1,1<br>[1,0;1,2]         | 1,2<br>[1,0;1,3]        |
| Хс ЛПНП,<br>ммоль/л          | 2,4<br>[1,9;3,0]       | 3,1*<br>[2,7;3,5]       | 3,6*<br>[3,1;4,0]        | 3,6*#<br>[3,2;4,0]      |
| Глюкоза(натощак),<br>ммоль/л | 5,0<br>[4,8;5,3]       | 4,9<br>[4,6;5,2]        | 5,1<br>[4,9;5,4]         | 5,5#<br>[5,2;5,9]       |
| Глюкоза через 2ч,<br>ммоль/л | 4,0<br>[3,6;4,4]       | 4,6<br>[3,9;5,3]        | 4,7<br>[4,0;5,4]         | 5,2*<br>[4,6;5,9]       |

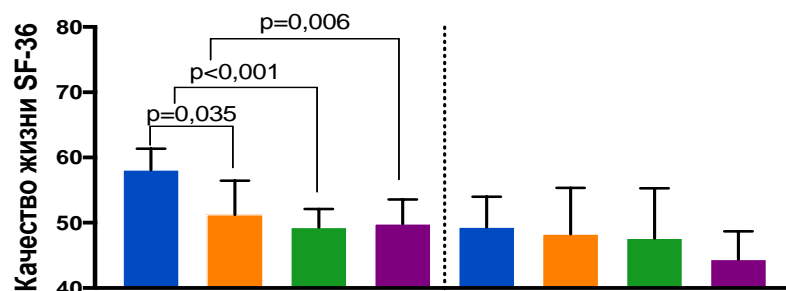
\* *p* по сравнению с группой I; # *p* по сравнению с группой II; § *p* по сравнению с группой III

При оценке корреляционных связей среди пациентов АГ были выявлены ассоциации между уровнем ТГ и ИАГ ( $r=0,38$ ,  $p=0,006$ ), ТГ и % времени  $SaO_2 < 90\%$   $\Sigma$  ( $r=0,318$ ,  $p=0,023$ ); уровнем глюкозы и ИАГ ( $r=0,381$ ,  $p=0,006$ ), глюкозой и мин  $SaO_2$  ( $r=-0,402$ ,  $p=0,003$ ); МАУ и ИАГ ( $r=0,369$ ,  $p=0,039$ ), МАУ и ИД ( $r=0,357$ ,  $p=0,012$ ), МАУ и мин  $SaO_2$  ( $r=-0,312$ ,  $p=0,029$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать СОАС в качестве дополнительного фактора, влияющего на уже известные факторы риска ССО.

### **Анализ психосоматического статуса и качества жизни у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.**

При оценке качества жизни по опроснику SF-36 различий между группами II, III, IV.I выявлено не было. Однако по сравнению с группой контроля отмечались более низкие значения физического компонента во всех группах сравнения, что согласуется с данными литературы. [Akashiba T, 2002] [Karkoulas K, 2013]



**Рисунок 2 Оценка качества жизни (SF-36) в исследуемых группах**

При корреляционном анализе среди пациентов АГ выявлена отрицательная связь между психологическим компонентом здоровья (MH(z) SF-36) и дневной сонливостью (ESS)  $r = -0,344$ ,  $p = 0,032$ ; MH(z) SF-36 и ИВДАД (сут)  $r=0,417$ ,  $p=0,008$ ; физическим компонентом здоровья (PH(z) SF-36) и состоянием стенки артерий эластичного и мышечного типа (плСПВ пр  $r=- 0,389$ ,  $p=0,023$ ; плСПВ лев  $r=-0,344$ ,  $p=0,046$ ), что согласуется с данными литературы. [Kidher E, 2014] [Mitu O, 2016].

При оценке уровня тревожности по Тейлор, достоверных отличий между группами выявлено не было. Вклада СОАС в формирование тревожности или депрессии (по опроснику Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, самооценки депрессии по Цунг) выявлено не было. Среди пациентов АГ при отсутствии клинических проявлений

депрессии, выявлена корреляционная связь между показателями самооценки депрессии и величиной утреннего подъема ДАД (сутки)  $r=0,461$ ,  $p=0,002$ .

При оценке когнитивных функций самые низкие значения (по MoCA, FAB) были выявлены в группе пациентов молодого возраста с СОАС, АГ и ожирением, согласно опроснику MMSE и MoCA значения квалифицировались в ранге когнитивных нарушений в 20% и 33,3% случаев, соответственно, что согласуется с данными других авторов. [Bucks RS, 2013] [Lal C, 2012]

#### **Анализ параметров АД у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.**

При анализе суточного профиля АД у пациентов групп сравнения не было выявлено достоверных различий по показателям периферического и центрального АД, однако, в группе IV.I были зафиксированы самые высокие показатели индекса времени САД (ИВСАД) и индекса времени ДАД (ИВДАД) среднесуточные и дневные, уровень ЧСС (сутки, день) и индекс двойного произведения (ИДП), а также самые низкие значения индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), что согласуется с данными других авторов. [Seetho IW, 2014, 2015] Меньший процент пациентов с профилем «диппер» - 38,8% был в группе IV.I, по сравнению с 64,2% в группе II и 42,8% в группе III.

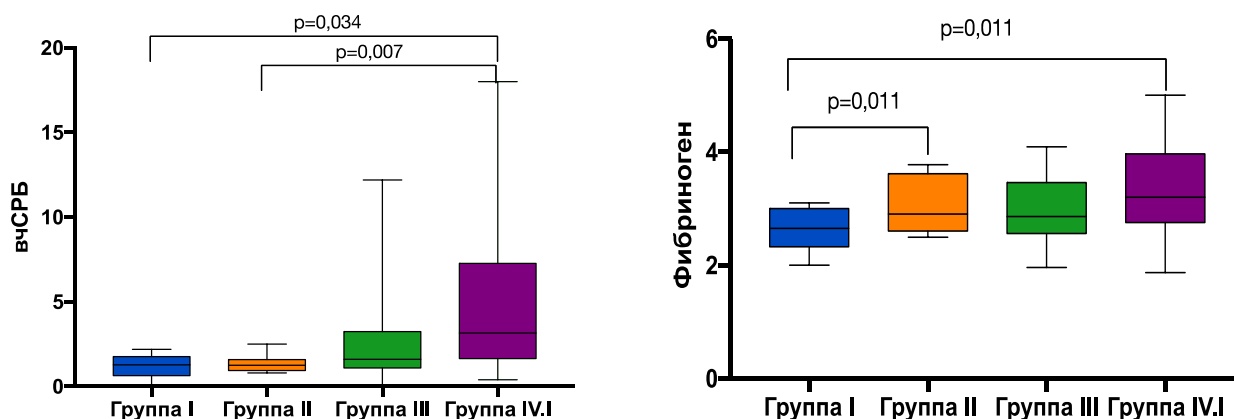
Выявлена корреляционная связь между % времени  $SaO_2 < 80\%$  и величиной утреннего подъема ДАД (сутки)  $r = 0,352$ ,  $p=0,022$ . При частном корреляционном анализе была подтверждена независимая от возраста, среднесуточного АД и ИМТ, связь % времени  $SaO_2 < 90\%$  и величины утреннего подъема ДАД (сутки):  $r=0,366$ ,  $p=0,022$ . Была выявлена корреляционная связь между ИАГ и ЧСС, независимо от ИМТ ( $r=0,408$ ,  $p=0,003$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возрастающей нагрузке на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СОАС тяжелой степени, что увеличивает в дальнейшем риск развития ССО.

#### **Анализ состояния воспалительного ответа по данным показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.**

Статистически достоверно самый высокий уровень вЧСРБ (4,52 (2,47-6,56) мг/дл) и фибриногена (3,3 (2,9-3,8)) зарегистрирован в группе IV.I (рисунок 2)

Выявлена корреляционная связь между ИАГ и вчСРБ ( $r=0,286$ ,  $p=0,042$ ), однако, при учете влияния ИМТ и срСАД (сутки), достоверности получено не было ( $r=0,191$ ,  $p=0,232$ ). При анализе ИМТ и уровня вчСРБ выявлена корреляция ( $r=0,382$ ,  $p=0,006$ ), которая сохранила значимость при учете срСАД (сутки) при частном корреляционном анализе ( $r=0,430$ ,  $p=0,005$ ).



**Рисунок 3** Анализ состояния воспалительного ответа в исследуемых группах

При оценке выраженности воспалительного ответа по уровню цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) в крови у пациентов групп сравнения (II, III и IV.I), с использованием набора с чувствительностью 5 пг/мл, было выявлена незначительная активность воспалительного процесса, которая находилась у всех исследуемых пациентов ниже порога исследования. Поэтому, в нашей работе ряду пациентов было выполнены исследование с применением наборов более высокой чувствительности.

**Таблица 4** Маркеры воспалительного процесса в исследуемых группах

|                         | Группа I                              | Группа II                               | Группа III                             | Группа IV.I                             |
|-------------------------|---------------------------------------|---|--|---|
| Фибриноген, г/л         | 2,6<br>(2,3-2,9)                      | 3,1*<br>(2,6-3,5)                       | 2,9<br>(2,6-3,3)                       | 3,3*<br>(2,9-3,8)                       |
| вчСРБ, мг/дл            | 1,22<br>(0,67-1,78)                   | 1,36<br>(1,09-1,63)                     | 2,46<br>(0,86-4,07)                    | 4,52*#<br>(2,47-6,56)                   |
| sCD40L pg/ml            | 232,0<br>[Q127,9; 976,9]<br>n=5 (83%) | 361,5<br>[Q 125,3; 890,4]<br>n=6 (100%) | 194,8<br>[Q 64,5; 444,5]<br>n=9 (100%) | 149,1<br>[Q 68,8; 442,6]<br>n=17 (100%) |
| ИЛ 1 $\beta$ , pg/ml    | 0,9<br>[Q 0,6; 1,3]<br>n=2 (33%)      | 0,3<br>[Q 0,0; 0,6]<br>n=2 (33%)        | 0,5<br>[Q 0,0; 18,6]<br>n=7 (87%)      | 0,2<br>[Q 0,2; 0,6]<br>n=15 (83%)       |
| ИЛ- 2R $\alpha$ , pg/ml | 40,8<br>[Q 26,3; 67,3]<br>n=5 (83%)   | 44,9<br>[Q 26,9; 49,8]<br>n=6 (100%)    | 67,3<br>[Q 45,3; 435,9]<br>n=8 (100%)  | 49,4<br>[Q 30,6; 69,7]<br>n=18 (100%)   |
| ИЛ-6, pg/ml             | 0,3<br>[Q 0,0; 2,6]<br>n=5 (83%)      | 0,5<br>[Q 0,5; 0,8]<br>n=4 (66%)        | 1,8<br>[Q 0,3; 49,5]<br>n=8 (100%)     | 1<br>[Q 0,5; 1,8]<br>n=15 (83%)         |



|                         |                                      |                                       |                                     |                                       |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| ФНО $\alpha$ ,<br>pg/ml |                                      |                                       | 8,5<br>[Q 0,7; 316,7<br>n=7 (87%)   | 5,0<br>[Q 0,9; 25,8]<br>n=7 (38%)     |
| ICAM<br>нг/мл           | 22,3<br>[Q 13,1; 31,9]<br>n=7 (100%) | 128,0*<br>[Q 64,5;333,7]<br>n=4 (57%) | 51,2<br>[Q 7,7;153,6]<br>n=9 (81%)  | 94,9<br>[Q 10,4; 194,1]<br>n=8 (44%)  |
| VCAM<br>нг/мл           | 51,8<br>[Q 25,2;55,3]<br>n=7 (100%)  | 68,2<br>[Q 48,2; 104,7]<br>n=6 (85%)  | 64,0<br>[Q 34,7;118,7]<br>n=8 (72%) | 58,3<br>[Q 19,3; 202,8]<br>n=14 (77%) |

Был проведен сравнительный анализ для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с использованием чувствительности набора в группах I-IV.I.

При проведении сравнительного анализа с использованием чувствительности набора для ФНО- $\alpha$  (0,2 pg/ml) было выявлено, что в группе с определяемыми значениями ( $n=18$ ) по сравнению с группой с неопределяемыми уровнями ( $n=23$ ) отмечалась тенденция к более старшему возрасту и увеличению ИМТ, достоверно более длительному анамнезу ожирения (7,2 [4,5;9,9] и 3,0 [0,8;5,2],  $p=0.016$ ); при отсутствии достоверных отличий по уровню клинического САД и ДАД, уровень срСАД (сутки) и срДАД (сутки) был выше- 142,4 [137,3;147,5] и 136,5 [132,9;140,0],  $p=0.031$ , 87,9[82,8;92,9] и 79,9[76,7;83,2],  $p=0.019$ , соответственно. При проведении анализа для ИЛ- 1 $\beta$  (0,1 pg/ml), группа с определяемыми значениями ( $n=26$ ) от группы с неопределяемым уровнем ( $n=13$ ) не отличалась достоверно по возрасту, ИМТ, уровню клСАД и клДАД, однако, длительность ожирения была больше (7,4 [5,1;9,6] и 1,8 [0,0;4,5]  $p=0,005$ ); не было выявлено достоверных отличий по ИАГ, тогда как, средняя SaO<sub>2</sub> была ниже (92,0 [89,9;94,0] и 94,6 [92,1;97,2]  $p=0,049$ ), а срСАД (сутки) выше (141,8 [138,2;145,4] и 134,6 [128,8;140,5], $p=0.024$ ).

Данные изменения свидетельствуют о наличии связи между гуморальными маркерами воспалительного процесса (ФНО- $\alpha$  и ИЛ- 1 $\beta$ ) и уровнем АД, длительностью ожирения и тяжестью СОАС.

При исследовании клеточного иммунитета достоверных различий между группами выявлено не было, что, вероятно, обусловлено непродолжительным анамнезом АГ и ожирения, а также молодым возрастом пациентов.

**Таблица 5 Показатели клеточного иммунитета в исследуемых группах**

|                 | <i>Группа I</i>  | <i>Группа II</i> | <i>Группа III</i> | <i>Группа IV.I</i> |
|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| CD3+%           | 71,3 [65,6-76,9] | 70,1 [62,9-77,4] | 73,9[68,4-79,4]   | 71,8[67,3-76,]     |
| CD3+CD4+%       | 42,0[37,3-46,8]  | 45,6 [37,6-53,6] | 43,8 [38,4-49,2]  | 43,3[39,4-47,2]    |
| CD3+CD8+%       | 24,0 [20,3-27,6] | 21,7 [15,4-28,0] | 25,3 [19,9-30,8]  | 24,3[21,0-27,6]    |
| CD3+CD(16+56)%  | 7,1[4,7-9,5]     | 5,1 [1,6-9,1]    | 5,9 [2,3-9,5]     | 6,7 [4,0-9,4]      |
| CD3-CD (16+56)% | 16,1[12,2-19,9]  | 13,6 [7,4-19,8]  | 12,1[9,4-14,8]    | 11,3 [7,7-14,8]    |
| CD19+%          | 10,6 [8,5-12,6]  | 12,1 [8,0-16,2]  | 11,1 [8,2-14,1]   | 12,4 [10,2-14,6]   |
| CD3+CD25+%      | 3,0 [1,3-4,8]    | 3,1 [2,0-4,1]    | 2,1[1,1-3,1]      | 3,1[1,7-4,6]       |
| CD4+CD25+%      | 2,8 [1,0-4,5]    | 3,0[1,9-4,0]     | 2,1 [1,1-3,1]     | 2,9 [1,6-4,2]      |
| CD50+%          | 99,0 [98,2-99,8] | 99,0[98,0-100,0] | 99,0 [98,1-99,9]  | 98,7[Q98,1-99,2]   |
| CD3+CD50+%      | 72,3 [66,5-78,0] | 72,2 [63,2-81,3] | 73,8 [68,8-78,8]  | 72,8 [68,8-76,9]   |
| CD3-HLA-DR+%    | 11,5 [9,4-13,6]  | 14,4 [10,6-18,1] | 11,4 [8,4-14,4]   | 13,6[11,0-16,2]    |
| CD3+HLA-DR+%    | 2,0[0,9-3,1]     | 3,5[1,8-5,2]     | 2,4 [1,1-3,7]     | 3,2 [1,7-4,8]      |
| CD3+CD95+%      | 30,4 [22,7-38,2] | 29,7 [14,1-45,2] | 26,4 [18,4-34,3]  | 24,9 [19,2-30,6]   |
| CD4+/CD8%       | 1,8 [1,4-2,1]    | 2,4 [1,2-3,6]    | 2,0 [1,6-2,4]     | 1,9 [1,5-2,3]      |

Среди пациентов АГ была выявлена корреляционная связь между ИМТ и активированными лимфоцитами (%CD3+HLA-DR+) ( $r=0,438$ ,  $p=0,009$ ), что согласуется с данными других авторов [Trushina EN, 2012] [O'Rourke RW, 2005] и может быть объяснено активной ролью адипоцитов в качестве эндокринного органа, при котором, в частности, лептин демонстрирует не только метаболическую активность, но и является иммунорегулятором, способствующим активации Т-хелперов, потенцируя прогрессию воспаления. Также среди пациентов АГ была выявлена корреляционная связь между параметрами тяжести СОАС (мин SaO<sub>2</sub>) и %Т-НК-клеток (CD3+CD16+CD56+) ( $r=-0,340$ ,  $p=0,046$ ), что согласуется с данными литературы [Gaoatswe G, 2015], которые показали связь между ночной гипоксией и показателями клеточного иммунитета. Непосредственно среди пациентов СОАС и АГ выявлена корреляционная связь между CD3+CD(16+56+)% и % времени SaO<sub>2</sub><80% во время сна ( $r=0,581$ ,  $p=0,018$ ), что согласуется с данными других авторов [Domagala-Kulawik J, 2015] которые так же выявили связь между тяжестью СОАС (индексом десатурации) и НКТ- клетками (CD3+CD16+CD56+).

По нашим данным, можно говорить, что СОАС тяжелой степени ассоциирован с повышением уровня маркеров воспаления, что может быть связано как с наличием ожирения и дислипидемией, так и с влиянием интермиттирующей гипоксии, оксидативного стресса и нарушением структуры сна. Однако, при отсутствии выраженного воспалительного процесса у пациентов с СОАС и АГ

молодого возраста для исследования особенностей воспалительного ответа, возможно более информативно проводить оценку активности продукции цитокинов.

### **Анализ состояния вазомоторной функции эндотелия у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.**

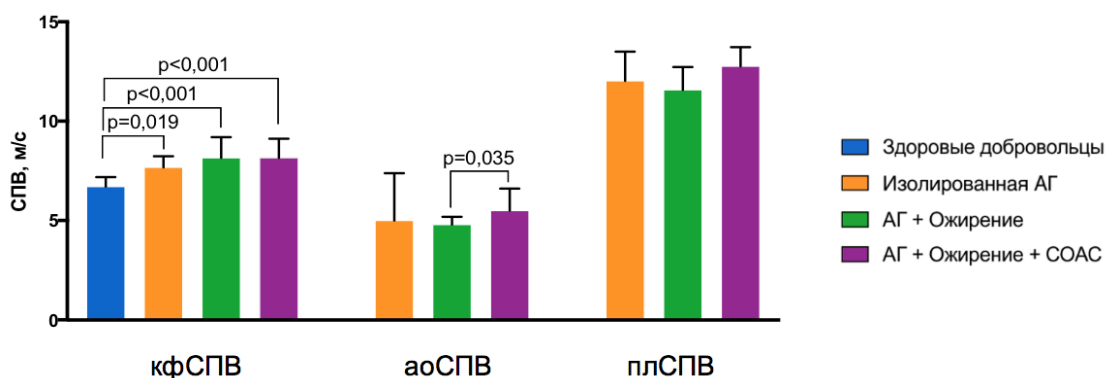
При исследовании функции эндотелия группы сравнения (II, III и IV.I) достоверно не различались по уровню тромбоксана В2 и 6 кето-PGF1, VEGF, абсолютному числу ЭПК и ПЗВД. По уровню эндотелина-1 было выявлено статистически достоверное его повышение в группе IV.I по сравнению с группой III. Самые выраженные изменения (по уровню гомоцистеина, эндотелиальной функции в мелких резистивных артериях) были выявлены в группе IV.I, что согласуется с данными литературы. [Namtvedt T, 2012] [Wang J, 2015]

**Табл 6 Исследование вазомоторной функции эндотелия в исследуемых группах**

|  | Группа I            | Группа II                | Группа III                   | Группа IV.I                 |
|--|---------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ЭТ-1, фмоль/мл                         | 1,7<br>[Q 0,6; 1,9] | 0,5<br>[Q 0,4; 1,0]      | <b>0,3*</b><br>[Q 0,0; 1,0]  | <b>0,7§</b><br>[Q 0,5; 2,0] |
| Гомоцистеин, мкмоль/л                  | 9,7<br>[6,7;12,8]   | 11,9<br>[6,1;17,7]       | <b>13,2 *</b><br>[11,0;15,3] | <b>13,1*</b><br>[11,4;14,7] |
| ПЗВД %                                 | 10,3<br>[6,7;13,9]  | <b>6,0*</b><br>[4,2;7,9] | <b>4,4*</b><br>[2,8;6,0]     | <b>5,6*</b><br>[4,2;7,1]    |
| Индекс окклюзии по амплитуде, мс       |                     | 2,0<br>[1,5;2,5]         | 1,7<br>[1,2;2,1]             | <b>1,4 #</b><br>[1,2;1,6]   |
| Индекс окклюзии по фазовому сдвигу, мс |                     | 13,4<br>[9,5; 17,2; ]    | <b>9,4#</b><br>[5,6; 13,1]   | <b>7,0#</b><br>[4,9; 9,1]   |

### **Анализ состояния сосудистой стенки у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СОАС.**

При оценке плСПВ, кфСПВ, индексу САVI между группами II, III и IV.I достоверных различий выявлено не было. По уровню аоСПВ у группы IV.I выявлены более высокие значения, по сравнению с группой III. (Рисунок 4)



*Рисунок 4 Скорость распространения пульсовой волны в исследуемых группах*

В группе IV.I были зафиксированы максимальные изменения в состоянии сонных артерий по данным ТИМ, жесткости  $\beta$ , коэффициентов податливости и растяжимости сонных артерий.

**Табл.7 Оценка локальной жесткости сонных артерий в исследуемых группах**

|                                     | Группа I        | Группа II       | Группа III        | Группа IV.I       |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| ТИМ правая макс                     | 0,4 [0,4; 0,5]  | 0,5 [0,3; 0,7]  | 0,6* [0,5; 0,7]   | 0,5*[0,5; 0,6]    |
| ТИМ левая макс                      | 0,5 [0,4; 0,5]  | 0,6 [0,4; 0,7]  | 0,6 [0,5; 0,7]    | 0,6* [0,5;0,6]    |
| СС правая ОСА                       | 1,4 [1,1;1,7]   | 1,4[1,3;1,6]    | 1,1# [0,9;1,2]    | 1,0*#[0,9;1,2]    |
| СС левая ОСА                        | 1,4 [1,1;1,7]   | 1,5 [1,2;1,8]   | 1,2 [0,9;1,4]     | 1,1# [0,9;1,3]    |
| ДС правая ОСА                       | 35,8[32,6;39,0] | 31,3[25,6;37,0] | 25,5*[20,6; 30,4] | 24,3*#[20,5;28,1] |
| ДС левая ОСА                        | 35,4[30,9;39,8] | 32,2[24,6;39,9] | 25,6*[19,8; 31,5] | 24,9*#[21,6;28,2] |
| Индекс жесткости $\beta$ правая ОСА | 4,0[3,7; 4,4]   | 4,1[3,4; 4,8]   | 5,3*[4,2; 6,4]    | 5,6*#[4,7; 6,4]   |
| Индекс жесткости $\beta$ левая ОСА  | 4,0 [3,6; 4,4]  | 4,2 [3,1; 5,3]  | 5,6 [3,7; 7,4]    | 5,4*[4,5; 6,1]    |

Таким образом, в первой части работы мы выявили, что у пациентов АГ сочетание ожирения и СОАС тяжелой степени приводит к активации воспалительного ответа, ремоделированию сонных артерий, ухудшению эндотелиальной функции и структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

**Оценка динамики изучаемых показателей на фоне антигипертензивной терапии**

Во второй части исследования пациентам с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени (группа IV) осуществлялся подбор антигипертензивной терапии. На фоне терапии периндоприлом, амлодипином и индапамидом 95% пациентов достигли целевых цифр АД как по данным клинических измерений, так и по данным СМАД. Было выявлено снижение как периферического (клинического и суточного), так и центрального АД. Также отмечено увеличение процента пациентов с нормальным профилем АД – «диппер» с 45,9% до 51,6%.

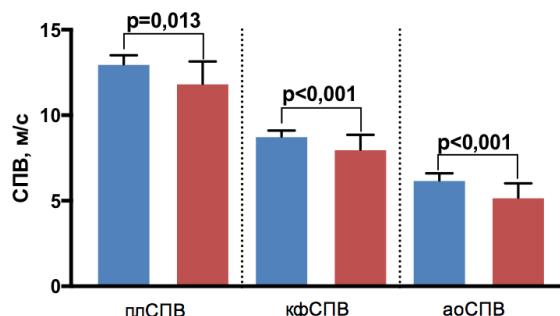
На фоне эффективной АГТ выявлено достоверное улучшение качества жизни как в физическом, так и психологическом компонентах ( $\Delta 3,02$ ,  $p=0,003$ ,  $\Delta 4,26$ ,  $p=0,00$ , соответственно), улучшение когнитивной функции по опросникам MoCA ( $\Delta 1,2$  (0,7-

1,7),  $p < 0,001$ ) и FAB ( $\Delta$  1 (0-2),  $p = 0,010$ ), что согласуется с данными литературы. [Mollaoğlu M, 2015]

На фоне АГТ при достижении целевых значений АД было зафиксировано достоверное снижение CD50+ клеток (лимфоцитов, несущих молекулу межклеточной адгезии (ICAM3) с 2158,5 [1884,7;2432,3] до 1949,6 [1740,9;2158,3],  $p = 0,050$  и снижение ИЛ-1 $\beta$ :  $\Delta$  -0,16,  $p = 0,009$ , а также тенденция к снижению вчСРБ:  $\Delta$  -0,1,  $p = 0,061$  и ФНО- $\alpha$   $\Delta$  -0,2,  $p = 0,070$ . Данные изменения могут свидетельствовать о снижении активности воспалительного ответа как по данным гуморальных маркеров, так и по данным клеточного иммунного статуса.

Достижение целевых цифр АД на фоне комбинированной АГТ не приводило к достоверным изменениям в вазомоторной функции эндотелия (как по данным инструментальных, так и гуморальных параметров).

У пациентов с тяжелой степенью СОАС, АГ и ожирением применение АГТ приводит к достоверному снижению показателей локальной жесткости аорты: индекса жесткости  $\beta$  ( $-\Delta$  -1,1 [-1,4; -0,8],  $p < 0,001$ ) и индекса Петерсона ( $\Delta$  -0,9 [-1,4; -0,5],  $p < 0,00$ ), а также к снижению СПВ. (Рисунок 5)



*Рисунок 5 Динамика СПВ на фоне антигипертензивной терапии*

На визите 2 все пациенты имели значения аоСПВ в пределах возрастных норм и нормальные значения кфСПВ; 96,4% пациентов имели нормальные значения САVI по сравнению с 94,2% исходно ( $p^2 = 0,691$ ), что отражает некоторое улучшение структурно-функционального состояния сосудистой стенки у данной категории пациентов на фоне АГТ.

### **Оценка динамики изучаемых показателей на фоне антигипертензивной терапии и СИПАП-терапии**

Пациенты, достигшие целевых цифр АД на фоне АГТ, были рандомизированы в группу продолжения АГТ ( $n = 23$ ) и добавления патогенетической СИПАП-терапии

(n=22). Комплаенс на фоне СИПАП-терапии составил - 5,2 ч/ночь, 85% ночей. Четыре пациента были исключены из группы оценки эффективной СИПАП-терапии из-за низкой приверженности. Достоверных различий в исходных характеристиках между группами выявлено не было.

В группе пациентов на фоне СИПАП-терапии и АГТ отмечается достоверное улучшение качества жизни в баллах показателей психического здоровья (МН):  $\Delta=7$  (0,8-13,2),  $p=0,031$ . По когнитивным опросникам выявлено достоверное улучшение по опроснику МоСА и тенденция к улучшению показателей по данным MMSE и FAB ( $\Delta=0,71$  (-0,08-1,51),  $p=0,072$  ( $\Delta=1$ (0,04-1,96),  $p=0,043$ ).

На фоне 3-х месяцев СИПАП-терапии в комбинации с АГТ отмечается более выраженное снижение ДАД (клинического, среднесуточного и центрального) по сравнению с группой приема только АГТ, увеличение процента пациентов с профилем «диппер» до 61,5%.

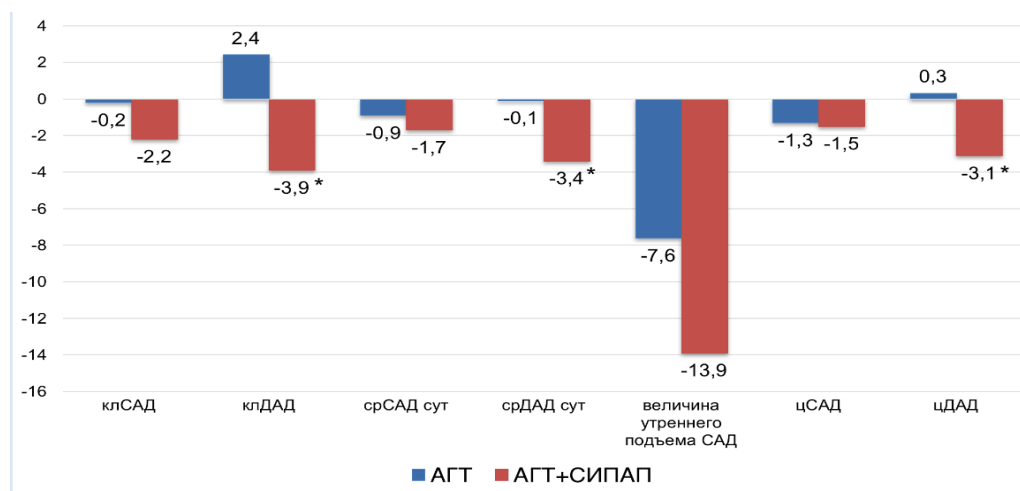


Рисунок 5 Динамика АД на фоне антигипертензивной и СИПАП-терапии

На фоне СИПАП-терапии достоверно снизился уровень фибриногена ( $\Delta=0,3$  [-0,47; -0,13],  $p=0,002$ ) и выявлена тенденция к снижению вчСРБ ( $\Delta=0,4$  [Q -0,98-0,02],  $p=0,056$ ), что отражает снижение активности воспалительного процесса. [Chin, 1996], [Sun, 2014] Изменений в клеточном иммунном статусе выявлено не было.

При оценке эндотелиальной функции в мелких резистивных артериях улучшение было зафиксировано только в группе АГТ, в группе АГТ и СИПАП выявлена тенденция: индекс окклюзии по амплитуде  $\Delta 0,6$  [0,2;1,0],  $p=0,004$  и  $\Delta 0,2$  [-0,0;0,5],  $p=0,066$ . По уровню гуморальных маркеров эндотелиальной функции значимой динамики зафиксировано не было. На фоне СИПАП-терапии в дополнении к АГТ

отмечается более выраженное снижение уровня гомоцистеина ( $\Delta$ -2,03 [-3,8; -0,2],  $p=0,029$ ), что свидетельствует об уменьшении эндотелиальной дисфункции.

Выявлено снижение кфСПВ как на фоне АГТ (-0,3 [-0,5; -0,1],  $p=0,007$ ), так и в комбинации с СИПАП-терапией ( $\Delta$ -0,4[-0,6; -0,2],  $p=0,001$ ). Однако, только на фоне СИПАП-терапии выявлено снижение сrAlхао (-4,0 [-7,8; -0,3],  $p=0,035$ ), что говорит об улучшении состояния сосудистой стенки.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Наличие ожирения и СОАС тяжелой степени у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-2 ст. ассоциировано с достоверными нарушениями липидного (увеличением Хс, ТГ, Хс-ЛПНП) и углеводного (глюкоза натощак) обменов и ремоделированием стенки сонных артерий по индексу жесткости  $\beta$ , снижением коэффициентов растяжимости и податливости сонной артерии по сравнению с пациентами с изолированной АГ.
2. Сочетание ожирения и СОАС тяжелой степени у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени, сопровождается повышением активности как гуморального компонента воспалительного ответа, определяемого по уровню вчСРБ, так и клеточного звена, о чем свидетельствует корреляционная связь между тяжестью ночной гипоксии и % содержанием НКТ-клеток.
3. Сочетание ожирения и СОАС тяжелой степени у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени приводит к достоверным изменениям эндотелиальной функции - снижению ПЗВД и повышению уровня гомоцистеина по сравнению со здоровыми добровольцами и снижению индекса окклюзии по амплитуде и по фазовому сдвигу по сравнению с больными изолированной АГ.
4. Пациенты молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени, независимо от наличия ожирения и/или СОАС тяжелой степени имели более низкие показатели физического компонента здоровья при оценке качества жизни, по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявлена связь между показателями психосоматического статуса и суточного профиля артериального давления.

У пациентов АГ 1-2 степени в комбинации с ожирением и СОАС тяжелой степени назначение антигипертензивной терапии приводит к улучшению качества жизни и параметров когнитивной функции уже через 1 месяц при достижении целевых цифр АД. Применение СИПАП-терапии у пациентов с СОАС тяжелой степени, даже без клинически выраженной дневной сонливости приводит к дополнительному улучшению качества жизни, когнитивных функций.

5. Комбинированная антигипертензивная терапия, включающая периндоприл, амлодипин, индапамид у пациентов АГ 1-2 степени с ожирением и СОАС тяжелой степени приводит к достижению целевого АД в 95% случаев (по данным клинических измерений и СМАД), что сопровождается улучшением показателей жесткости сосудистой стенки, без изменения в профиле гуморальных маркеров функции эндотелия, но со снижением активности воспалительного ответа, как по данным гуморальных маркеров (ИЛ1-β), так и по данным клеточного иммунного статуса (CD50+).
6. Применение патогенетической СИПАП-терапии у больных АГ 1-2 ст. с ожирением и СОАС тяжелой степени на фоне эффективной АГТ с достижением целевого АД, приводит к дополнительному улучшению суточного профиля АД и состояния сосудистой стенки. Применение СИПАП-терапии у данной категории больных приводит к снижению уровня гомоцистеина и фибриногена, что отражает уменьшение эндотелиальной дисфункции и снижение активности воспалительного процесса.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

- 1) Терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия) должна быть использована даже при достижении целевых цифр АД на фоне антигипертензивной терапии для улучшения показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки, качества жизни и когнитивных функций у пациентов с АГ-1 2 степени, ожирением и СОАС тяжелой степени, даже без клинических симптомов дневной сонливости.
- 2) У больных молодого и среднего возраста с АГ 1-2 степени, ожирением и СОАС выявляется низкая активность воспалительного ответа, таким образом,



для изучения особенностей воспалительного ответа у данной категории пациентов рекомендуется использование наборов с высокой чувствительностью.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Елфимова Е.М., Аксенова А.В., Галицин П.В., Чазова И.Е. Оценка психосоматического состояния пациентов среднего возраста с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени, артериальной гипертонией и ожирением. Терапевт: научно-практический ежемесячный журнал, №6, 2013, стр 79-80
2. Елфимова Е.М., Аксенова А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприла 10мг и индапамида 2,5мг у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии №2, 2015, том 12, стр.33-37
3. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Бугаев Т.Д., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. Consilium Medicum. 2015. Т. 17. № 10. С. 34-39.
4. Елфимова Е.М., Литвин А.Ю.. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла / амлодипина и индапамида-ретард по данным суточного мониторирования артериального давления. Медицинский алфавит № 26/ 2016, том № 1 Артериальная гипертензия, стр 44-48
5. Елфимова Е.М., Заирова А.Р., Андриевская М.В., Богиева Р.М., Рогоза А.Н., Литвин А.Ю. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. Системные гипертензии, 2016 № 4, стр 36-40
6. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. Consilium Medicum, Кардиология, том 18, №1, 2016г, стр 83-87
7. Елфимова Е.М., А.В. Рвачева, К.А. Зыков, А.Ю. Литвин. Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов СОАС тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертонией. Системные гипертензии, 2017 № 1, стр 44-48

- 8.** E. Elfimova, A. Litvin, K. Zykov, I. Chazova. The lymphocyte subset analysis in patients with arterial hypertension and severe obstructive sleep apnea syndrome. *JEurRespir*.2012;40:Sup.56, p571S
- 9.** E. Elfimova, A. Litvin, K. Zykov, I. Chazova. Circulating endothelial progenitor cells in patients with Arterial Hypertension, Obesity and severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Sleep Research* 2012, JSR 21 (Suppl. 1),p 284
- 10.** E. Elfimova, A. Aksenova, P. Galicin, A. Rvacheva, K. Zikov, A. Litvin, I. Chazova. Changes In The Lymphocyte Subset Analysis In Patients With Arterial Hypertension And Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014;189;2014:A2132
- 11.** E. Elfimova, A. Aksenova, P. Galitsin, A. Rvacheva, K. Zykov, A. Litvin, I. Chazova. Effect of therapy on inflammatory risk factors of cardiovascular complications in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension* Volume 33, e Suppl 1, 2015. e 476. PP.37.23
- 12.** Elfimova, E.; Galitsin, P.; Tripoten, M.; Pogorelova, O.; Zairova, A.; Litvin, A.; Balakhonova, T.; Rogoza, A.; Chazova, I. Endothelial function in middle-aged male patients with arterial hypertension and additional confounding factors: obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Hypertension*, 2016, 34:e329
- 13.** E. Elfimova, P. Galitsin, A. Rvacheva, A. Litvin, K. Zykov, I. Chazova. Peculiarities of inflammatory markers in middle-aged male patients with arterial hypertension, obesity and obstructive sleep apnea syndrome, *Journal of Hypertension* Vol 34, e-Supplement 2, September 2016, e 329.