

**На правах рукописи**

**Бугаев Тимофей Дмитриевич**

**МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У  
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В  
СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО  
АПНОЭ СНА**

**14. 01. 05 – кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва-2018**

Работа выполнена в отделе гипертонии Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии» МЗ РФ

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор Литвин Александр Юрьевич

**Научный консультант:**

Доктор биологических наук, профессор Добровольский Анатолий Борисович

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,

Ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии

и молекулярной генетики

ФГБУ "ГНИЦ профилактической медицины" МЗ РФ Явелов Игорь Семенович

Доктор медицинских наук, доцент,

Заместитель главного врача по терапевтической

помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им.

Н.И. Пирогова» Департамента Здравоохранения г. Москвы Гиляров Михаил Юрьевич

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита диссертации состоится 6 декабря 2018г. в на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии» МЗ РФ (121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15-а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ  
Автореферат разослан «.....».....2018г

Ученый секретарь диссертационного совета

Сергиенко Игорь Владимирович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Во второй половине XX века исследователи начали обращать внимание на нарушения дыхания во время сна. В 1965г. Gastaut H. и соавт. впервые описали остановку дыхания во время сна у больных синдромом Пиквика. Первые случаи внезапной смерти во сне у таких больных были зарегистрированы в 1970г [McGregor M.I.]. И только в 1973г. Guilleminault C. и соавт. сформулировали определение синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которое практически в неизменном виде применяется до сих пор: «Синдром обструктивного апноэ во сне - состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливости». Для установки диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 секунд и возникать не реже 5 раз в час.

В 1981г. Sullivan С.Е. впервые применил и внедрил в клиническую практику терапию постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия), которая по настоящее время остается основным методом лечения СОАС.

С 1994г. по 2011г. в Национальном Институте сердца, легких и крови (США) было проведено перекрестное, многоцентровое исследование Sleep Heart Health Study. Целью данного исследования являлась оценка возможной взаимосвязи между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом и общей смертностью. В первую фазу исследования, проводившуюся с ноября 1995 г. по январь 1998 г., был включен 6441 пациент старше 40 лет, которым была проведена полисомнография (ПСГ). С января 2001 г. по июнь 2003 г. была проведена 2 фаза исследования, дополнительно включившая 3925 исследуемых. Анализ полученных данных выявил, что СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающий риск смерти от всех причин более чем в 1,5 раза. Аналогичные результаты были получены в Висконсинском когортном исследовании (n=1552, срок наблюдения - 18 лет) и Южно-Корейском исследовании (n=2240, срок наблюдения - 8 лет). Была выявлена прямая корреляция между степенью тяжести СОАС и смертностью от всех причин.

Тяжесть СОАС положительно коррелирует с степенью АГ, ухудшает её медикаментозный контроль, часто приводя к развитию рефрактерной АГ [Lavie P, 2001; Khan A, 2013; Frent S, 2011]. СОАС является фактором риска развития таких патологических состояний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и мерцательная аритмия [Naughton M, 1998; Szygula-Jurkiewicz B, 2004; Mehra R, 2006; Monahan K, 2012].

Хотя тесная связь между СОАС и сердечно - сосудистыми заболеваниями доказана, патофизиологические механизмы, обуславливающие увеличение риска смертности при СОАС до сих пор являются предметом дискуссий.

В НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН были проведены эксперименты на животных моделях [Шахматов И, 2010]. В условия гиперкапнической гипоксии с газовой средой, содержащей 9-11 % O<sup>2</sup> и 7-8 % CO<sup>2</sup> помещались крысы линии Wistar в течение 20 минут, 3 и 24 часов. Крысы другой группы подвергались однократной гипоксической гипоксии (10,0% O<sup>2</sup> и 0,01% CO<sup>2</sup>) посредством моделирования в барокамере «подъема» на высоту 5500 м в течение 1, 3, 8 и 24 часов. Оценка коагулограммы проводилась сразу после окончания эксперимента. Выявлено, что как гиперкапническая, так и гипоксическая гипоксия обладают активирующим влиянием на свертывающую систему крови. Установлено, что с увеличением продолжительности воздействия усиливается степень гиперкоагуляционных сдвигов. При этом гиперкапническая гипоксия не сопровождается признаками угрожающего тромбогенеза, а также характеризуется компенсаторным увеличением фибринолитической активности при сохранившихся антикоагулянтных резервах, что уменьшает риск развития внутрисосудистого свертывания. При гипоксической гипоксии нарастающая гиперкоагуляция сопровождалась признаками внутрисосудистого тромбогенеза, снижением антикоагулянтной активности и выраженным угнетением фибринолитических свойств плазмы крови, что характерно для развития протромботического состояния. Полученные результаты указывают на возможную роль углекислого газа в повышении антикоагулянтных резервов организма при гипоксии.

Подобные прокоагулянтные эффекты экспериментальной гипоксии подтверждают, что активация свертывающей системы крови вследствие хронической гипоксии, одна из наиболее вероятных причин сосудистых катастроф у больных с СОАС. Встает вопрос,

достаточно ли эффективной СИПАП-терапии и подобранной антигипертензивной терапии для больных с тяжелой степенью СОАС в сочетании с артериальной гипертонией для снижения риска тромботических осложнений. Данные факты определили актуальность настоящей работы.

### **Цель работы**

Определить показатели активации системы гемостаза и параметры вязкости цельной крови у больных артериальной гипертонией и синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести, оценить возможное влияние краткосрочной (3-4 ночи) и долгосрочной (3 месяца) СИПАП-терапии на данные показатели.

### **Задачи исследования**

1) Определить исходный уровень показателей системы гемостаза: фибриногена, ингибитора активатора пламиногена типа-1 (ИАП-1), комплексов плазмин- $\alpha$ 2-антиплазмин (ПАП), тканевой активатор пламиногена/ингибитора активатора пламиногена-1 (ТАП-ИАП), Д-димера, ф. Виллебранда, параметров вязкости цельной крови у больных артериальной гипертонией и синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести.

2) Оценить возможную взаимосвязь между степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ сна и показателями системы гемостаза и вязкости цельной крови.

3) Оценить влияние краткосрочной (в течение 3-4 ночей) СИПАП-терапии на показатели системы гемостаза и вязкость цельной крови у пациентов с АГ и тяжелой степенью СОАС.

4) Оценить влияние долгосрочной (в течение 3 месяцев) СИПАП-терапии на показатели системы гемостаза и вязкость цельной крови у пациентов с АГ и тяжелой степенью СОАС.

### **Научная новизна**

Впервые у больных с СОАС были определены комплекс показателей, характеризующих различные этапы активации системы гемостаза и параметры вязкости цельной крови. Включение в исследование больных АГ с СОАС от легкой до тяжелой степени позволило детально оценить возможную взаимосвязь тяжести СОАС с изменениями системы гемостаза. У больных с тяжелой степенью СОАС было исследовано влияние краткосрочной и долгосрочной СИПАП-терапии на динамику показателей системы гемостаза и вязкости цельной крови. Результаты работы могут

явиться основой для определения дополнительных факторов в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных с тяжелым СОАС.

### **Практическая значимость**

В ходе работы показано, что всем больным с избыточной массой тела и уровнем гематокрита выше нормальных значений рекомендовано проведение компьютерной ночной пульсоксиметрии для исключения нарушений дыхания во время сна.

Больным с тяжелой степенью СОАС и увеличением показателей стандартной коагулограммы, гематокрита, тенденцией к эритроцитозу и гипергемоглобинемией показана длительная СИПАП-терапия, что может снижать риск тромботических осложнений

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую и научную деятельность отдела гипертонии Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии» МЗ РФ.

**Апробация диссертации** состоялась 7 декабря 2016г. На межотделенческой конференции Института Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (ныне ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ). Диссертация рекомендована к защите.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе в 4 журналах, рекомендуемых ВАК РФ и в 1 международном журнале (Journal of Sleep Medicine and Disorders). Основные положения работы были представлены на международном конгрессе Европейского общества кардиологов (Рим, 2016), международной конференции Европейского общества дыхательных расстройств (Болонья, 2016). Выполнен устный доклад на конференции Европейского общества по гипертензии в Париже, 2016.

**Объем и структура диссертации.** Общий объем работы составляет 107 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 16 рисунками. Библиографический указатель содержит 147 отечественных и иностранных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

В исследование были включены 96 мужчин, проходивших обследование в отделе гипертонии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ РКНПК МЗ РФ (ныне ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ), в период с 2013 по 2016 гг. Средний возраст исследуемых составил 48 [40; 55] лет, вес 99,5 [88,0; 112,5] кг. Протокол исследования подразумевал включение больных артериальной гипертонией с достижением целевых уровней АД, средняя длительность АГ составила 8 [5; 10] лет. Исследуемые находились на стандартной гипотензивной терапии, препаратами первой линии терапии АГ (согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [Mancia G, 2013]).

Всем пациентам проводилось анкетирование, ночная пульсоксиметрия, далее респираторное мониторирование (РМ) или кардиореспираторное мониторирование (КРМ). По результатам данного обследования степень нарушения дыхания во время сна была использована как основной критерий для разделения пациентов на 4 группы (рисунок 1):

- 1) контрольная группа - 23 больных с АГ и без СОАС (ИАГ<5),
- 2) 16 больных с АГ и СОАС легкой ст. тяжести ( $5 \leq \text{ИАГ} < 15$ ),
- 3) 11 больных с АГ и СОАС средней ст. тяжести ( $15 \leq \text{ИАГ} < 30$ )
- 4) 46 больных с АГ и тяжелой степенью СОАС ( $\text{ИАГ} \geq 30$ )

Для выявления возможных эффектов краткосрочной СИПАП-терапии 40 больным из группы пациентов с тяжелой степенью СОАС проводилась СИПАП-терапия в течение 3 дней с определением анализов показателей системы гемостаза и вязкости цельной крови (рисунок 2).

Для выявления возможных эффектов долгосрочной СИПАП-терапии 23 исследуемым из группы с СОАС тяжелой степени эффективная СИПАП терапия была продлена до 3 месяцев (рисунок 2).

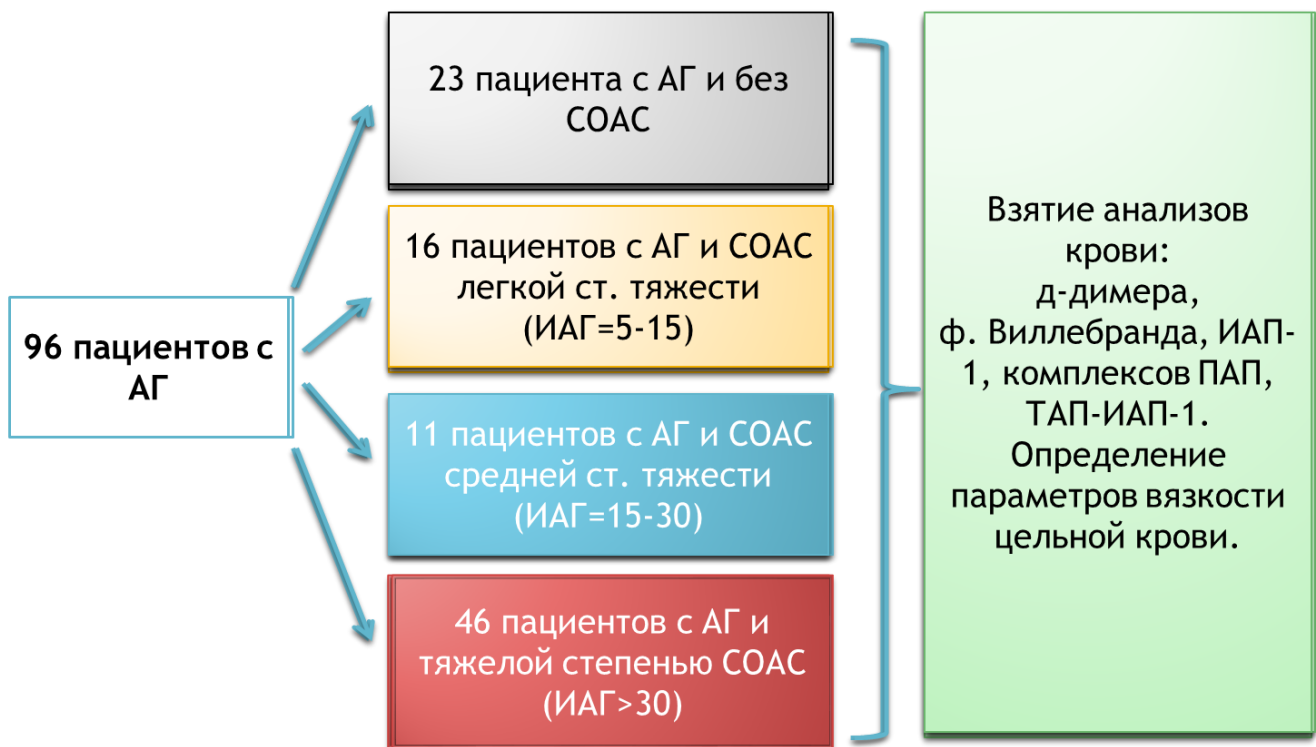


Рисунок 1. Дизайн исследования. Этап 1.

СИПАП-терапия 3 дня

3 месяца



Рисунок 2. Дизайн исследования. Этап 2.



## **Методы обследования**

### **Общеклинические методы**

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, которое включало: опрос и физикальное обследование, антропометрические измерения (рост, вес, расчет ИМТ, измерение АД).

### **Диагностика дыхательных расстройств**

Ночная пульсоксиметрия проводилась приборами PulseOx 7500 (SPO medical/Израиль). Респираторное мониторирование проводилась системой «Somnocheck micro» (Weinmann/Германия). При КРМ использовалось диагностическое оборудование Embla Somnologica (Австралия), “Grass Technologies” (США), «Инкарт» (Россия).

Согласно критериям Американской ассоциации по изучению сна, обструктивное апноэ определяли как полное прекращение или снижение амплитуды носо-ротового потока более чем на 80% от исходной амплитуды в течение 10 секунд или более, при сохраняющихся экскурсиях грудной клетки и брюшной стенки [Parati G, 2013]. Гипопноэ фиксировали как снижение носо-ротового потока на 20-70% от исходной величины, сопровождающееся снижением  $SpO_2$  на 3% и более, длительностью 10 секунд и более.

Для расчета ИАГ использовалась формула: (количество апноэ + количество гипопноэ)/длительность сна в часах. ИАГ признан как основной критерий оценки дыхательных нарушений во время сна.

### **Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Кровь получали в утренние часы из кубитальной вены после 12-часового голодания. Анализ стандартной коагулограммы (АЧТВ, МНО, протромбин по Квику) проводился клоттинговым методом (метод детекции светорассеяния при длине волны 671 нм) на анализаторе ACL TOP 500 CTS (Instrumentation laboratory/USA).

### **Исследование реологии цельной крови**

Методика оценки вязкости цельной крови (вискозиметрии) и расчёта реологических показателей была разработана в отделе новых методов диагностики ФГБУ РКНПК МЗ РФ [Ageeva N, 1998].

Использовался ротационный вискозиметр "Low Shear 30"/Contraves, Швейцария.

Пробу крови, а затем плазмы объемом в 1 см<sup>3</sup> помещали в измерительную часть прибора и после установления температурного баланса в 37°C получали в квазистационарном режиме значения крутящего момента (напряжения сдвига)  $\tau$  на пятой секунде после ступенчатых изменений скорости сдвига: 128.5 - 70.0 - 38.0 - 20.0 - 11.0 - 6.0 - 3.2 - 2.1 - 1.7 - 0.9 - 0.5 - 0.3 - 0.14 - 0.08 - 0.04 - 0.02 с<sup>-1</sup>. Полученные данные обрабатывались специальным пакетом прикладных программ для расчёта следующих реологических показателей крови:

1.  $\eta_1$  - вязкость крови при высоких скоростях сдвига (128.5 с<sup>-1</sup>), характеризующую текучесть крови в артериях;
2.  $\eta_2$  - вязкость крови при низких скоростях сдвига (0.95 с<sup>-1</sup>), определяющую поведение крови в областях резко замедленного кровотока (вены, микроциркуляторное русло);
3.  $\eta_{p1}$  - вязкость плазмы, являющуюся одной из детерминант перфузии микрососудов (128.5 с<sup>-1</sup>);
4. Отношение  $\eta_2/\eta_1$  - характеризующее устойчивость эритроцитарных агрегатов в сдвиговом потоке (агрегация эритроцитов).

#### **Исследование показателей системы гемостаза**

После центрифугирования со скоростью 3000 об./минуту в течение 15 минут, плазма замораживалась при температуре -71 °С. Определение уровней Д-димера (DiagnosticaStago, Франция), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) (Technolone, Австрия), комплекса плазмин- $\alpha_2$ -антиплазмин (ПАП) (Technoclone, Австрия), комплекса тканевой активатор плазминогена (ТАП-ИАП-1) (Technoclone, Австрия) производилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов перечисленных фирм-производителей и планшетного фотометра Multiscan Go (ThermoScientific, Канада). Содержание фактора Виллебранда определяли иммунотурбидиметрическим методом, а фибриногена по методу Клаусса с использованием наборов реактивов STA-Liatest VWF:Ag и STA-Fibrinogen (Diagnostica Stago, Франция).

### **Характеристика методов лечения**

В группе с тяжелой степенью СОАС применялась СИПАП-терапия. Основой данного метода лечения является создание положительного давления в верхних дыхательных путях, препятствующего их спадению во время сна.

Использовались приборы Somnobalance e (Loewenstein Medical/Германия), FP Icon+ (Fisher&Paykel/Новая Зеландия), PR System One (Phillips Respironics/США). Все приборы имели режим авто-СИПАП, который позволяет автоматически настраивать давление в дыхательных путях в зависимости от регистрируемых дыхательных событий. Целесообразность автоматической настройки подаваемого давления в реальном времени обусловлена возможным изменением лечебного давления в зависимости от положения тела, стадии сна и степени обструкции верхних дыхательных путей.

Критерием эффективности проводимой СИПАП-терапии считается достижение ИАГ<5 в час, при использовании аппарата не менее 5 часов в сутки, не менее 5 дней в неделю [Parati G, 2013].

### **Статистический анализ данных**

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistika 10.0», используя непараметрические методы сравнения. Проверка данных на нормальность распределения проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Учитывая ненормальность распределения показателей, все параметры в таблицах и обсуждениях представлены в виде медиан (Me) с верхними и нижними квартилями: [Q25;75]. Сравнительный анализ групп больных проводился с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни. Анализ показателей в динамике проводился с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Для выявления корреляционных связей использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Многофакторный анализ был проведен методами логистической регрессии и ROC-анализа.

## Результаты исследования

**Таблица 1. Антропометрические показатели наблюдаемых больных, n=96**

	Группа I ИАГ<5 (n=23)	Группа II 5≤ИАГ<15 (n=16)	Группа III 15<ИАГ<30 (n=11)	Группа IV ИАГ>30 (n=46)
Возраст, лет	43[36;52]	44,5[39,5;48]	49[43;51]#	52[44;58]*#
Рост, м	1,82[1,75;1,83]	1,78[1.75;1.85]	1,78[1.75;1,79]#	1,76[1,72;1,8]*
Вес, кг	90[80;104]	95[89;111]	95,6[83;105]#	105[92;120]*@
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7[25,6;31,4]	29,2[27,9;32,2]	30,1[25,8;33,2]#	33,7[30,1;37,4]*#@
САД, мм.рт.ст.	130[125;140]	140[130;145]	135[130;140]#	135[130;140]
ДАД, мм.рт.ст.	80[70;85]	82,5[80;87,5]	80[70;90]#	[85[80;90]
Длительность АГ, лет	6 [5;10]	6[5;9]	8[5;10]#	8[5;15]

Примечание к таблице: ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

\*-достоверные различия ( $p<0.05$ ) с I гр.

#-достоверные различия ( $p<0.05$ ) с II гр.

@-достоверные различия ( $p<0.05$ ) с III гр.

У больных с тяжелой степенью СОАС в сравнении с группой без СОАС отмечались достоверно более высокие уровни ИМТ и возраста. Показатели АД и длительности АГ во всех группах значимо не отличались. На фоне стандартной антигипертензивной терапии во всех группах были достигнуты целевые значения клинического АД, кроме группы II с СОАС легкой степени, в которой средняя величина САД была 140[130;145].

**Таблица 2. Результаты кардио-респираторного мониторинга**

Показатели	Группа I ИАГ<5 (n=23)	Группа II 5≤ИАГ<15 (n=16)	Группа III 15<ИАГ<30 (n=11)	Группа IV ИАГ>30 (n=46)	<i>p</i>
ИАГ, соб./ч.	3[1,9;4,2]	8,3[6,8;11,4]	20,9[17,8;23,2]	50,9[37,8;75,2]	<0,001*
ИД, соб./ч.	3[1,9;4,4]	8,4[6,1;11,3]	21[17,1;22,1]	47,1[37,8;75,2]	<0,001*
Мин. SpO <sub>2</sub> , %	87[85;91]	87,5[83;88,5]	82[78,1;84]	72[64;77]	<0,001*

Примечание к таблице: проводилось сравнение всех групп между собой.

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, ИД – индекс десатурации, SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом. \*- достоверные различия (p<0,05).

Средний ИАГ составил 3[1,9;4,2] соб./ч. в I группе, 8,3[6,8;11,4] соб./ч. во II группе, 20,9[17,8;23,2] соб./час в III группе и 50,9[37,8;75,2] соб./ч. в IV группе. Показатели ИД имели сходную картину: ИД составил 3[1,9;4,4] соб./ч. в I группе, 8,4[6,1;11,3] соб./ч. во II группе, 21[17,1;22,1] соб./ч. в III группе и 47,1[37,8;75,2] соб./ч. в IV группе; Минимальный уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) – 87%, 87,5%, 82%, 72% соответственно. Статистически достоверная разница данных параметров отмечалась между всеми группами.

### Результаты анализов крови

**Таблица 3. Показатели стандартной коагулограммы, при исходном сравнении между группами, n=96**

Лабораторные показатели	Группа I ИАГ<5 (n=23)	Группа II 5≤ИАГ<15 (n=16)	Группа III 15<ИАГ<30 (n=11)	Группа IV ИАГ>30 (n=46)
АЧТВ, сек	38,3[37,0;40,9]	35,6[33,5;37,5]*	37,8[34,6;40,6]	35,6[32,6;38,2]*
МНО	1,0[1,0;1,1]	1,0[0,9;1,0]*	1,0[0,9;1,0]	1,0[1,0;1,1]#
Протромбин по Квику, %	101,0[90,0;108,0]	108,0[102,0;117,8]	103,4[101,0;109,0]	99,0[90,0;107,0]#

Примечание к таблице: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение.

\*-достоверные различия (p<0.05) с I гр; #-достоверные различия (p<0.05) с II гр.

По сравнению с группой контроля без СОАС в группе с СОАС тяжелой степени тяжести наблюдалось статистически значимое укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое осталось достоверным даже после учета поправки Бонферрони. Также в группе с легкой степенью СОАС отмечалось уменьшение АЧТВ по сравнению с группой контроля. Во всех группах уровни МНО были схожи. При этом, все показатели стандартной коагулограммы были в пределах нормальных значений, что подчеркивает необходимость изучения дополнительных показателей системы гемостаза.

#### **Исходные уровни показателей системы гемостаза и вязкости цельной крови**

Всем исследуемым исходно были определены показатели системы гемостаза. Результаты анализов были попарно сравнены между всеми группами.

**Таблица 4. Исходное сравнение показателей системы гемостаза, n=96**

Показатели	Группа I ИАГ<5 (n=23)	Группа II 5≤ИАГ<15 (n=16)	Группа III 15<ИАГ<30 (n=11)	Группа IV ИАГ>30 (n=46)
Фг, г/л	2,79[2,40; 3,13]	3,24[2,52; 3,87]	2,83[2,71; 3,76]	3,4[3,2;3,6]*
фВ, %	106[68; 134]	90[70; 116]	115[80;151]	123[82;136]
ИАП-1, ед/мл	9,4[5,8; 17,8]	11,8[7,5; 32,5]	22,4[16,3; 30,3]	19,3[9,7;30,5]*
Д-д, нг/мл	193[167; 227]	203[156; 268]	202[180;275]	223,5[187;296]*
ТАП-ИАП-1, нг/мл	15,4[13,6; 17,8]	17,1[13,8; 22,3]	17,5[15,3;23,6]	21,6[16,3;25,0]*
ПАП, нг/мл	75[49; 111]	144[75, 194]	219[107; 264]*	137,5[83,0;106,0]*

Примечание к таблице: Д-д – Д-димер; ПАП – комплекс плазмин-α2-антиплазмин; ТАП-ИАП-1– комплекс тканевой активатор пламиногена/ИАП-1; ИАП-1 – ингибитор активатора пламиногена-1; Фг – фибриноген; фВ – фактор Виллебранда.

\*-достоверные различия (p<0.05) с I гр.

По сравнению с группой без СОАС, в группе с СОАС тяжелой степени наблюдались достоверно повышенные уровни ФГ, ИАП-1, Д-димера и комплексов ТАП-

ИАП-1, ПАП. В группе со средней степенью СОАС выявлялись также более высокие уровни комплекса ПАП по сравнению с контрольной группой. Разница в уровнях ФГ и комплекса ПАП между I и IV группами осталась значимой после учета поправки Бонферрони на множественные сравнения.

### Корреляционный анализ антропометрических показателей и данных КРМ с показателями системы гемостаза

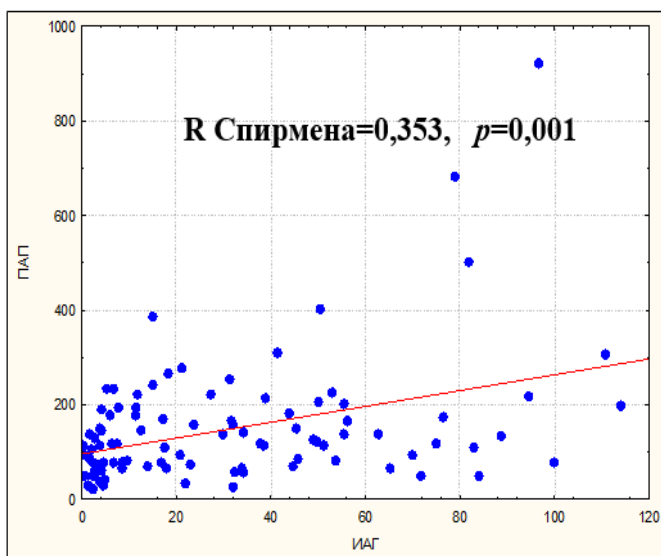


Рисунок 3. Корреляции между ПАП и ИАГ

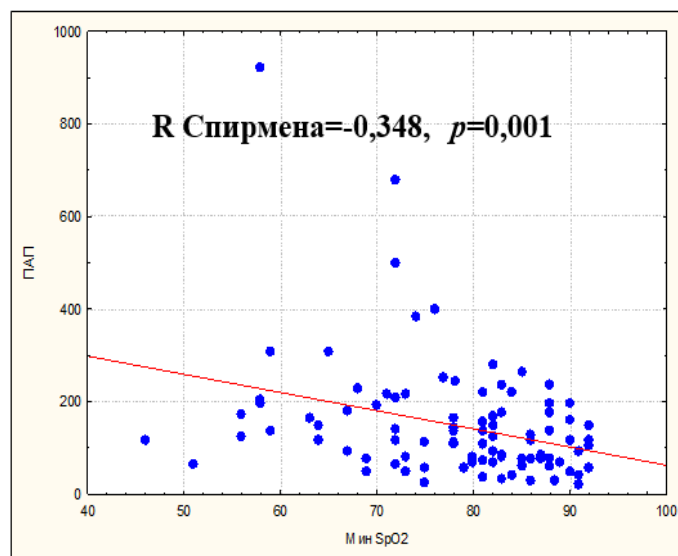


Рисунок 4. Корреляции между ПАП и мин. SpO2

После проведения корреляционного анализа результатов КРМ с показателями системы гемостаза наиболее значимые достоверные индексы корреляции были получены между комплексом ПАП и ИАГ ( $R=0,353$ ,  $p=0,001$ ), и минимальным уровнем SpO2 ( $R=-0,348$ ,  $p=0,001$ ) (таблица 3). Также с ИАГ и ИД достоверно коррелировали уровни ФГ, ИАП-1, комплекса ТАП/ИАП, но степень корреляции была существенно ниже. Данные результаты свидетельствуют о четкой связи между тяжестью СОАС и степенью активации системы фибринолиза

Всем исследуемым исходно были определены параметры вязкости цельной крови. Результаты анализов были попарно сравнены между всеми группами (таблица 5).

**Таблица 5. Сравнение параметров вязкости цельной крови, n=96**

Показатели	Группа I ИАГ<5 (n=23)	Группа II 5≤ИАГ<15 (n=16)	Группа III 15<ИАГ<30 (n=11)	Группа IV ИАГ>30 (n=46)
η1, сПз	5,4[5,1;5,9]	5,6[5,3; 6,4]	5,9[5,3; 6,1]	5,8 [5,3; 6,5]
η2, сПз	27,6[26,5;31,5]	29,6[28,2; 36,7]	35,5[27,6; 37,7]	33,4[28,7; 37,4]*
η2/η1, ед.	5,0[4,8; 5,4]	5,3[5,0; 5,9]	5,7[5,0; 6,3]*	5,7[5,2; 5,9]*
ηпл, сПз	1,5[1,4; 1,5]	1,6[1,5; 1,6]	1,5[1,5; 1,6]	1,6[1,5;1,6]
Гтк, %	52,6[50,7; 54,5]	53,6[48,9; 58,0]	53,7[52,9; 56,5]	54,0[50,7;58]

Примечание к таблице: Гтк-гематокрит. η1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (артерии); η2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига (вены, микроциркуляторное русло); η2/η1 – агрегация эритроцитов; ηпл – вязкость плазмы;

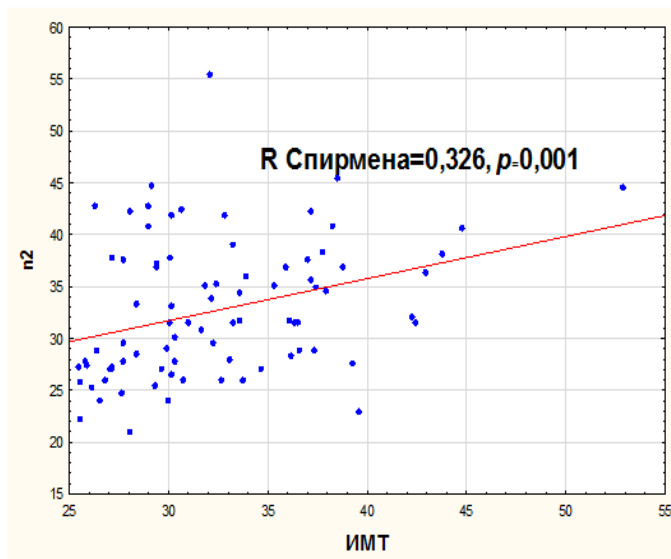
\*-достоверные различия (p<0.05) с I гр.

В группах со средней и тяжелой степенью СОАС выявлялись достоверно более высокие уровни агрегации эритроцитов в сравнении с показателями группы контроля без СОАС (5,7[5,0; 6,3] и 5,7[5,2; 5,9] против 5,0[4,8; 5,4] ед.). Вместе с тем группа с СОАС тяжелой степени демонстрировала значимо более высокие параметры вязкости крови при низких скоростях сдвига (33,4[28,7; 37,4] против 27,6[26,5;31,5] сПз). После учета поправки Бонферрони статистическая значимость сохранялась в повышении показателя агрегации эритроцитов в группе с тяжелой степенью СОАС.

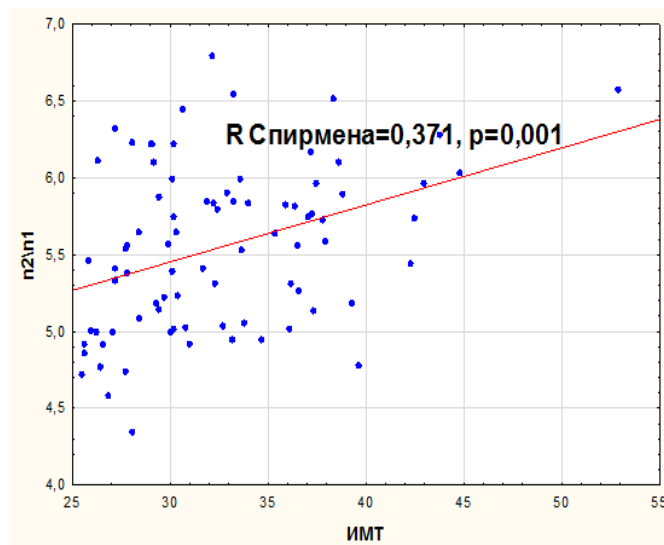
### **Корреляционный анализ антропометрических показателей и данных КРМ с показателями вязкости цельной крови**

При корреляционном анализе наиболее значимые индексы корреляции с показателями вязкости цельной крови показал ИМТ.





**Рисунок 5. Корреляция между  $\eta_2$  и ИМТ**



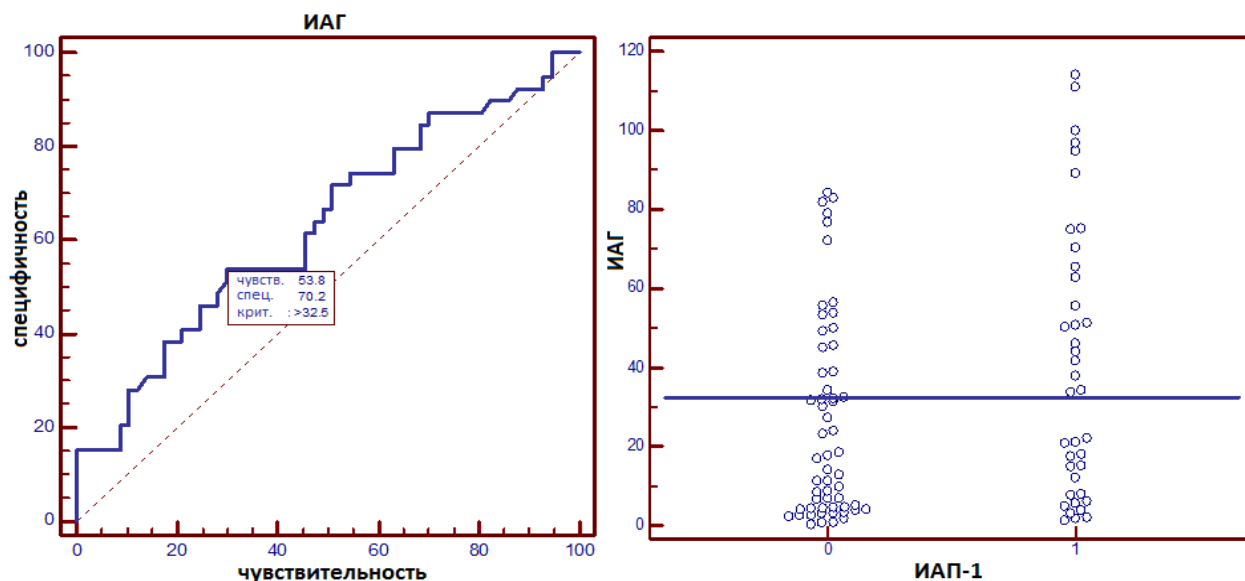
**Рисунок 6. Корреляция между  $\eta_2/\eta_1$  и ИМТ**

Индекс массы тела имел положительную взаимосвязь с вязкостью крови при низких скоростях сдвига ( $r=0,326$ ;  $p=0,001$ ) и агрегацией эритроцитов ( $r=0,371$ ;  $p=0,001$ ), что может отражать зависимость этих факторов от этапов нарастания метаболического синдрома

### **Результаты многофакторного анализа**

Был проведен многофакторный анализ методами логистической регрессии и ROC-анализа в отношении показателей, превысивших нормальные уровни. Значимые зависимости были получены в отношении уровней комплексов ИАП-1 и ТАП-ИАП-1, фактора Виллебранда с показателями тяжести СОАС (ИАГ, мин. SpO<sub>2</sub>) и ИМТ.

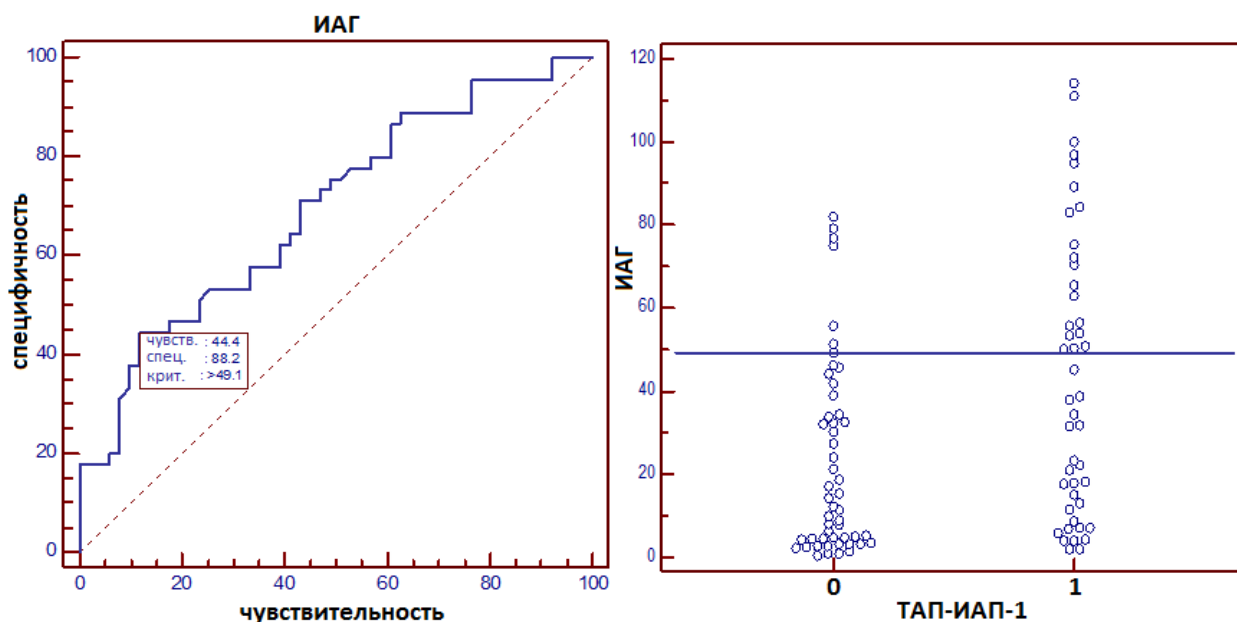
Проведенный анализ показал (рисунок 7), что при повышении ИАГ выше 32,5 соб./ч., вероятность превышения нормальных уровней ИАП-1 возрастает в 2,48 раза, при снижении минимального SpO<sub>2</sub> ниже 72% в 2,6 раза и при превышении ИМТ 29 кг/м<sup>2</sup> в 3,83 раза соответственно.



Примечание к рисунку: ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; 0 – в пределах нормы, 1 – выше нормы.

**Рисунок 7. ROC кривая и график распределения ИАГ в зависимости от ИАП-1.**

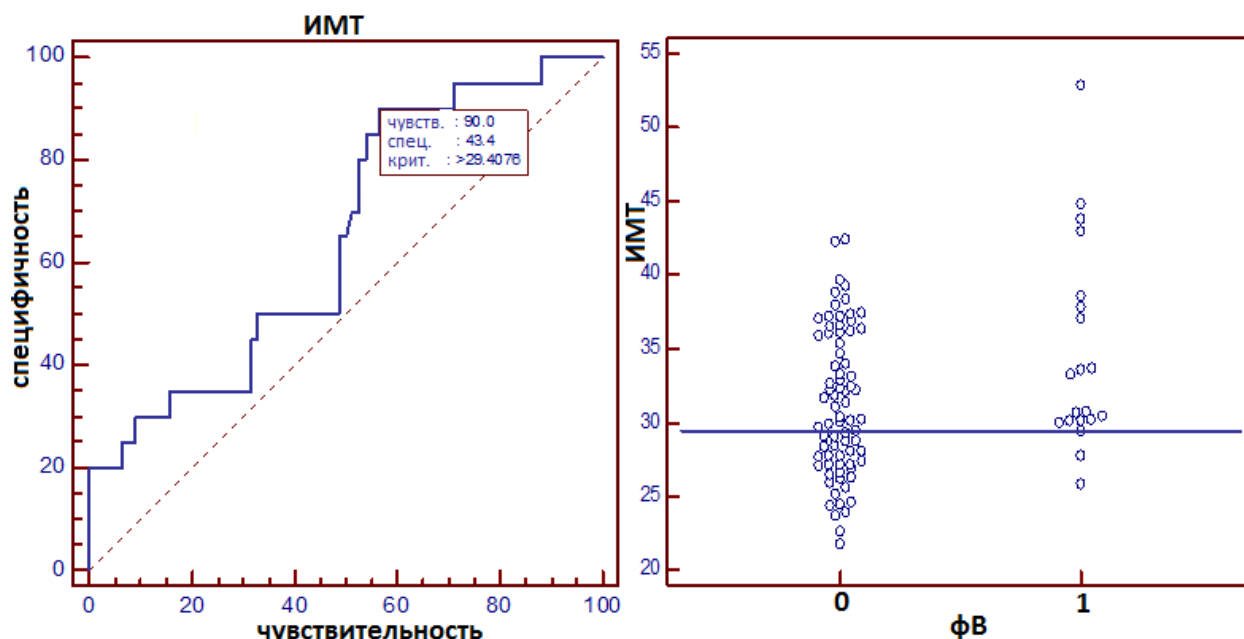
В отношении комплекса ТАП-ИАП-1 были выявлены следующие зависимости: при превышении ИАГ 49,1 соб./ч., вероятность превышения нормы комплекса ТАП-1 повышается в 6 раз, а при снижении минимального SpO2 ниже 82% в 3,93 раза ( рисунок 8).



Примечание к рисунку: ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ТАП-ИАП-1 – комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор активатора плазминогена-1; 0 – в пределах нормы, 1 – выше нормы.

**Рисунок 8. ROC кривая и график распределения ИАГ в зависимости от ТАП-ИАП-1**

При ИМТ выше 36,1 кг/м<sup>2</sup> вероятность превышения нормальных значений фактора Виллебранда повышается в 6,2 раза (рисунок 9).



Примечание к рисунку: ИМТ – индекс массы тела; фВ– фактор Виллебранда; 0 – в пределах нормы, 1 – выше нормы.

**Рисунок 9. ROC кривая и график распределения ИМТ в зависимости от фВ.**

В отношении остальных показателей системы гемостаза и вязкости крови значимых зависимостей не было выявлено.

Результаты многофакторного анализа отражают увеличение риска ингибирования фибринолитической систем у больных с тяжелой степенью СОАС и ожирением. Наблюдаемые изменения прогрессивно нарастают с усугублением степени десатурации и избыточной массы тела.

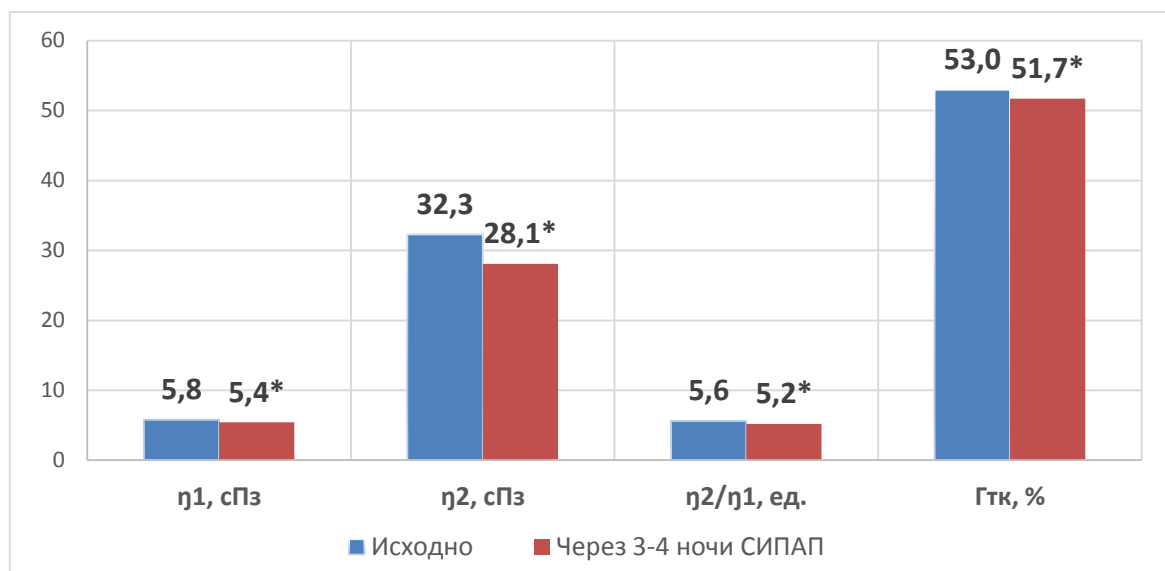
**Динамика показателей системы гемостаза и параметров вязкости цельной крови на фоне краткосрочной СИПАП-терапии**

Всем 46 пациентам с тяжелой степенью СОАС проводился подбор СИПАП-терапии. Вследствие индивидуальной непереносимости 6 больных были исключены из дальнейшего наблюдения. Средние данные приверженности СИПАП-терапии достигли показателей эффективности по критериям Американской Ассоциации Сна по лечению и ведению больных с СОАС [Parati G, 2013].

В динамике показателей системы гемостаза (ИАП-1, ПАП, Д-д, фВ, ТАП-ИАП-1) после 3-4 ночей СИПАП-терапии статистически достоверных различий не было

получено. Данные результаты, вероятно, связаны с короткой продолжительностью СИПАП-терапии а также длительными периодами полураспада изученных показателей.

На рисунке 10 представлена достоверная динамика показателей системы параметров вязкости крови в группе с тяжелой степенью СОАС на фоне 3-4 ночей СИПАП-терапии.



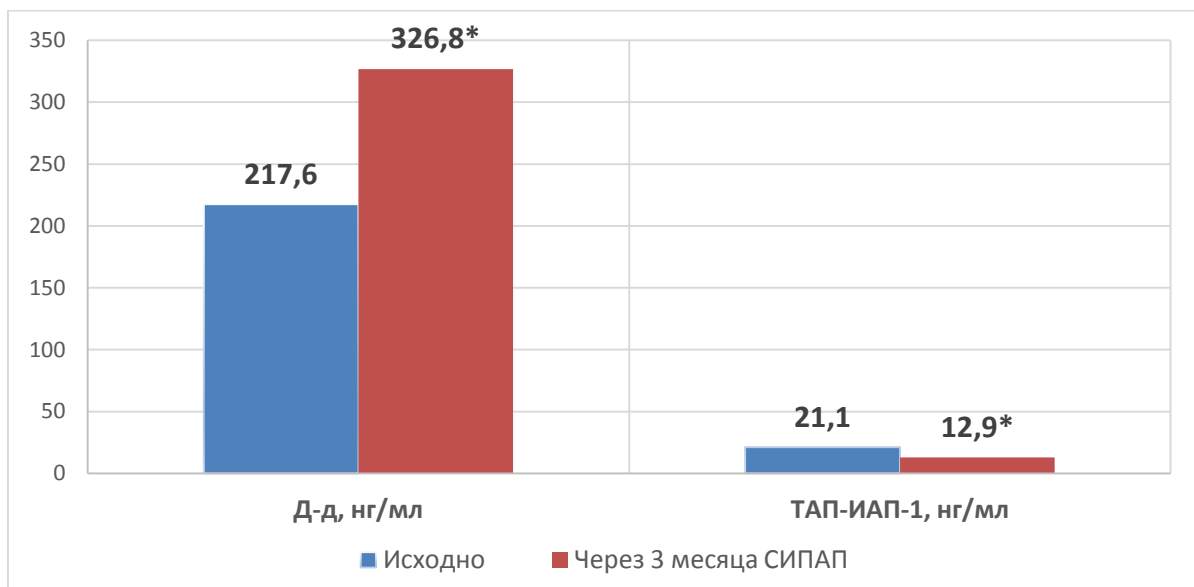
Примечание к рисунку: Гтк-гематокрит. η1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (артерии); η2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига (вены, микроциркуляторное русло); η2/η1 – агрегация эритроцитов. \*-достоверная динамика (p<0.05)

**Рисунок 10. Параметры вязкости цельной крови на фоне 3-4 ночей СИПАП-терапии, n=40**

В группе с тяжелой степенью СОАС все параметры вязкости цельной крови были выше нормы кроме вязкости плазмы. Данные результаты, вероятно, обусловлены повышением уровней гематокрита вследствие компенсаторной реакции на длительную ночную гипоксемию и гиперкапнию, что схоже с увеличением гематокрита у людей проживающих в высокогорье в условиях хронической гипоксии [Zubieta-Calleja G, 2007]. После 3-4 ночей эффективной СИПАП-терапии выявлялось достоверное снижение вязкости крови при низких (на -10,2[-20,4;-1,0]%) и высоких скоростях сдвига (на -7,2[-12,0;-1,7]%), агрегации эритроцитов (на -2,8[-9,7;3,3]%) и гематокрита (на -4,4[-6,4;0,2]%). В отношении последнего были достигнуты нормальные показатели.

### Динамика показателей системы гемостаза и параметров вязкости цельной крови на фоне долгосрочной СИПАП-терапии

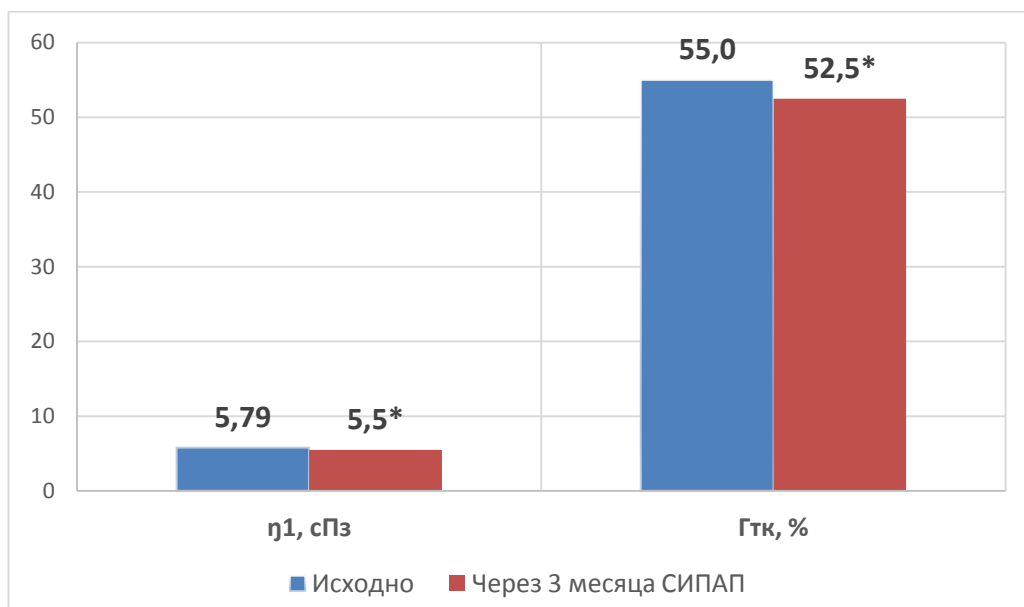
23 пациента из группы СОАС тяжелой степени находились на эффективной СИПАП-терапии в течение 3 месяцев.



Примечание к рисунку: Д-д – Д-димер; ТАП-ИАП-1– комплекс тканевой активатор плазмина/ингибитор активатора плазминогена-1. \*-достоверная динамика ( $p < 0.05$ )

**Рисунок 11. Динамика показателей системы гемостаза после 3 месяцев СИПАП-терапии, n=23**

В группе с тяжелой степенью СОАС исходно отмечалось превышение нормальных значений комплекса ТАП-ИАП-1, что отражает ингибирование фибринолитической активности у данных пациентов. После 3 месяцев СИПАП-терапии было выявлено достоверное снижение уровней комплекса ТАП-ИАП-1 в среднем на  $-37,3[-57,0; -14,5]\%$  и достижение его нормальных уровней. Вместе с тем зафиксировано значимое повышение уровня Д-димера в среднем на  $28,3[2,9;78,2]\%$ . Необходимо отметить, что его уровень при этом остался в пределах нормальных значений. Изменения других показателей не было статистически значимым.



Примечание к рисунку: Гтк-гематокрит; η1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (артерии), \*-достоверная динамика (p<0.05)

**Рисунок 12. Динамика параметров вязкости цельной крови после 3 месяцев СИПАП-терапии, n=23**

После 3 месяцев СИПАП-терапии у больных с тяжелой степенью СОАС отмечалось достоверное снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига в среднем на -5,24[-11,1; -2,7]% и гематокрита в среднем на -4,5[-8,6;1,4]%. В отношении остальных показателей статистической достоверности не было выявлено. Стоит отметить, что гематокрит достиг нормальных показателей как и в случае с краткосрочной СИПАП-терапией. В то же время параметры вязкости цельной крови и агрегации эритроцитов снизились, но остались выше нормальных значений.

### ВЫВОДЫ

1) У больных АГ и СОАС тяжелой степени по сравнению с больными с АГ, но без СОАС выявляется достоверное укорочение АЧТВ, повышенные уровни ФГ, Д-димера, ИАП-1, комплексов ТАП-ИАП-1 и ПАП, а также гематокрита, агрегации эритроцитов и вязкости крови при низких скоростях сдвига.

2) Наличие прямых корреляций уровней ФГ, фВ, Д-димера, ИАП-1 и комплекса ТАП-ИАП-1 с ИАГ и ИД и обратных с минимальной ночной SpO2 свидетельствует о том, что нарастание тяжести СОАС с усугублением десатурации

кислорода и увеличением избыточной массы тела сопровождается изменениями в системе гемостаза, повышающими риск развития тромботических осложнений.

3) Краткосрочная СИПАП-терапия (в течение 3-4 дней) достоверно снижает гематокрит и параметры вязкости цельной крови, кроме вязкости плазмы. Снижение гематокрита до нормальных показателей свидетельствует о возможности краткосрочной СИПАП-терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

4) Долгосрочная СИПАП-терапия (в течение 3 месяцев) снижает гематокрит до нормальных показателей, параметры вязкости цельной крови, уровни эритроцитов и гемоглобина, а также достоверно снижает до нормальных значений уровень комплекса ТАП-ИАП-1.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем больным с избыточной массой тела и уровнем гематокрита выше нормальных значений рекомендовано проведение компьютерной ночной пульсоксиметрии для исключения нарушений дыхания во время сна.
2. Больным с тяжелой степенью СОАС и увеличением показателей стандартной коагулограммы, гематокрита, тенденцией к эритроцитозу и гипергемоглобинемией показана длительная СИПАП-терапия, что может снижать риск тромботических осложнений.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин, Ш.Б.Гориева, Т.Д.Бугаев, О.О.Михайлова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова. Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. 2014; 4: 26-30
2. A.V. Aksenova, P.V. Galitsin, Sh. B. Gorieva, T.D. Bugaev, A.N. Rogoza, I.E. Chazova. Prevalence of coronary heart disease in patient with arterial hypertension based to the desaturation indexes. Joint meeting ESH-ISH. Hypertension Athens, Greece, June 13-16, 2014.

3. Bugaev TD, Elfimova EM, Ageeva NV, Dobrovolskiy AB, Litvin AY et al. (2015) Prothrombotic Markers in Patients with Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Sleep Med Disord* 2(4): 1029.
4. Elfimova E.; Aksenova, A.; Galitsin, P.; Bugaev, T.; Litvin, A.; Chazova, I. The efficacy and safety of different modes of prescription fixed combination of perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*: June 2015.
5. А.Ю. Литвин, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, Т.Д. Бугаев, И.Е. Чазова. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертония: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium Medicum*. 2015; 10: 34-39.
6. Bugaev TD, Elfimova EM, Ageeva NV, Dobrovolskiy AB, Litvin AY et al. Coagulation system activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension. 26th Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) Paris, France, June 13-16, 2016.
7. Bugaev TD, Elfimova EM, Ageeva NV, Dobrovolskiy AB, Litvin AY. Markers of coagulation system in patients with severe obstructive sleep apnea and arterial hypertension. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2016. Roma, Italy, August 27–31, 2016.
8. Bugaev TD, Elfimova EM, Ageeva NV, Dobrovolskiy AB, Litvin AY. Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure. 23rd Congress of the European Sleep Research Society. Bologna, Italy. September 13-17, 2016.
9. Т.Д. Бугаев, Е.М. Елфимова, Н.В. Агеева, А.Б. Добровольский, А.Ю. Литвин. Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии. Системные гипертензии. 2016; 04: 41-46
10. Т.Д. Бугаев, Н.В. Агеева, А.Б. Добровольский, А. Ю. Литвин. Влияние СИПАП-терапии на систему гемостаза у больных синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Кардиологический вестник* 2017.-N 4.-С.24-29.



## Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
АД – артериальное давление	СИПАП – терапия постоянным положительным давлением
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	ТАП – тканевой активатор плазминогена
Гтк - гематокрит	ТАП-ИАП-1 – комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор активатора плазминогена-1
ДАД – диастолическое артериальное давление	КРМ – кардио-респираторный мониторинг
Д-д – Д-димер	ХСН-хроническая сердечная недостаточность
ДИ – доверительный интервал	Фг - фибриноген
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ	фВ – фактор фон Виллебранда
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1	ЧСС – частота сердечных сокращений
И-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	<i>SpO2</i> – насыщение крови кислородом
ИД – индекс десатурации	$\eta_1$ – вязкость крови при высоких скоростях сдвига
ИДН – индекс дыхательных нарушений	$\eta_2$ – вязкость крови при низких скоростях сдвига
КРМ – кардио-респираторный мониторинг	$\eta_2/\eta_1$ – показатель агрегации эритроцитов
МНО – международное нормализованное отношение	$\eta_{pl}$ – вязкость плазмы
ОР – относительный риск	
ОШ – отношение шансов	
ОХС – общий холестерин	
ПАП – комплекс плазмин- $\alpha_2$ -антиплазмин	
ПСГ - полисомнография	
РМ – респираторный мониторинг	