

На правах рукописи



КОМАРОВА ЛИДИЯ ГЕОРГИЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРОМБОЦИТАРНО-ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА
ПАЦИЕНТОВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС,
АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**

14.01.05 Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

- Научный руководитель:** почетный работник высшего профессионального образования РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор
Рузов Виктор Иванович
- Официальные оппоненты:** **Певзнер Александр Викторович**, доктор медицинских наук; ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии; лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний; руководитель лаборатории, главный научный сотрудник
Губарева Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедра внутренних болезней; заведующий кафедрой
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «__» декабря 2020 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5-и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>).

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

А.И. Кодочигова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний значительную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая ведущее место среди причин смертности, а стабильная стенокардия напряжения является самой частой ее клинической формой. Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет 2 % (Бойцов С.А., Самородская И.В., 2014; Козлова Е.В. и соавт., 2018). Согласно современным представлениям обструктивные нарушения дыхания во сне кратно увеличивают риск развития ИБС, независимо от наличия других факторов кардиоваскулярного риска (Kendzierska T. et al., 2014). Важной составляющей патогенеза ИБС, наряду с липидными нарушениями, являются системное воспаление и активация тромбоцитов (Воробьева И.И. и соавт., 2012; Barrett T., 2019). Многочисленные исследования указывают на тесную связь хронической интермиттирующей гипоксии сна с системным воспалением (Doğan U.F. et al., 2014; Kheirandish-Gozal L. et al., 2019) и агрегацией тромбоцитов (Воробьева И.И. и соавт., 2012). Модуляция активированными тромбоцитами цитокиновой активности является одним из патогенетических факторов тромботического риска (Серебряная Н.Б. и соавт., 2018). Имеются доказательства активации системного воспаления и агрегации тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне и ИБС, подтвержденные в эксперименте и в клинической практике (Zaremski L. et al., 2017). По мнению ряда авторов, воспаление влияет на активацию тромбоцитов и эффективность антиагрегантной терапии (Krieger A.C. et al., 2020; Khodadi E., 2020).

Степень разработанности темы. Стабильность течения ИБС предполагает отсутствие клинических, инструментальных и лабораторных признаков прогрессирования заболевания. Синдром обструктивного апноэ сна признан фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (Yaggi H.K. et al., 2015). Высокий кардиоваскулярный риск у

пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне связан с коагуляционными нарушениями (Robinson G.V. et al., 2004), активацией тромбоцитов (Болотова М.Н. и соавт., 2009; Zaremski L., 2017) и характеризуется в том числе увеличением риска кардиоваскулярной летальности (Selim B. et al., 2010; Yaggi H.K. et al., 2015). Несмотря на многочисленные работы, доказывающие взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний (Somers V.K. et al., 2008; Zaremski L., 2017; Spronk H.M.H., 2018), до настоящего времени сохраняются вопросы о причинно-следственных связях между ними. В литературе встречаются противоречивые сведения о связи цитокиновой активности с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне (Asadullah K. et al., 2003; Didion S.P. et al., 2009). Стабильность клинического течения ИБС обеспечивается базисной терапией, включающей в себя антиагрегантные препараты, обладающие не только антитромботическим, но и противовоспалительным эффектом (Сапина А.И., 2003; Vivekananthan D. P., 2004). Нарушения функциональной активности тромбоцитов и особенно определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии позволяют не только оценить эффективность применяемых антитромбоцитарных препаратов (Мазур Н.А. и соавт., 2012; Пучиньян Н.Ф., 2010; Bonello L., 2010), но и дают возможность сопоставить антиагрегантный и противовоспалительный эффекты, учитывая доказанный факт модуляции тромбоцитами системного воспаления (Gawaz M., Langer H., May A., 2005; Прасолов А.В., 2012). Таким образом, до настоящего времени остаются недостаточно изученными сочетанное влияние АГ и неморбидного ожирения и характера антиагрегантной терапии (Gori A.M. et al., 2009) на активность тромбоцитов и цитокинов при стабильном клиническом течении ИБС, ассоциированной с обструктивным апноэ сна.

Цель исследования – оптимизация диагностики тромбоцитарно-цитокиновой статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью

сердца при наличии синдрома обструктивного апноэ сна на фоне различной антиагрегантной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить агрегационную активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне на фоне антиагрегантной терапии.

2. Изучить агрегацию тромбоцитов при сочетании артериальной гипертензии и неморбидного ожирения у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне.

3. Оценить сывороточные концентрации провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне на фоне антиагрегантной терапии.

4. Изучить сывороточные концентрации провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 при сочетании артериальной гипертензии и неморбидного ожирения у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне.

5. Определить взаимосвязь провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 с агрегацией тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне.

Научная новизна. У пациентов со стабильным течением ИБС установлено, что при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне, несмотря на получаемую пациентами антиагрегантную терапию, достоверно выше частота развития спонтанной гиперагрегации тромбоцитов, что в значительной степени расширяет представление о важности оценки наличия синдрома обструктивного апноэ сна как маркера риска возможных

тромботических осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Выявлено, что наиболее неблагоприятным сочетанием у больных стабильной ИБС является комбинация артериальной гипертензии 2-й степени с неморбидным ожирением, что подтверждается полученными данными о более высоких значениях остаточной реактивности тромбоцитов пациентов при наличии обструктивного апноэ сна. Выявлены достоверные отличия по сывороточным концентрациям противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ) среди пациентов с наличием или отсутствием апноэ: концентрация ИЛ-10 у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне двойной антиагрегантной терапии была выше, а у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне – ниже по сравнению с монотерапией. У пациентов со стабильной ИБС выявлена взаимосвязь гиперагрегации тромбоцитов с повышенными сывороточными концентрациями провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 при отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне, в отличие от пациентов с наличием синдрома обструктивного апноэ сна, у которых достоверная связь лишь между противовоспалительным ИЛ-10 и низкодозовой (0,1 мкМ) индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацией тромбоцитов.

Практическая значимость. Полученные данные дополняют сведения о недостаточном антиагрегантном эффекте монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты, который проявляется высокой остаточной реактивностью тромбоцитов у пациентов с наличием и отсутствием синдрома апноэ сна. Показано, что АДФ-индуцированная гиперагрегация тромбоцитов при стабильной ИБС сопровождается повышенными уровнями ИЛ-6 и -10 в сыворотке крови. Выявлена связь чувствительности тромбоцитов к низкодозовому АДФ-индуктору агрегации с сывороточной концентрацией противовоспалительного ИЛ-10 при обструктивных нарушениях дыхания во сне.

Методология и методы диссертационного исследования. Прове-

денное одномоментное исследование соответствует основным методологическим принципам (комплексности, целостности, объективности и достоверности). В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных и статистических с использованием пакета Statistica 10.

Положения, выносимые на защиту:

1. Характер нарушений агрегационной активности тромбоцитов определяется наличием обструктивных нарушений дыхания во сне при сочетании артериальной гипертензии с неморбидным ожирением.

2. Повышение сывороточных концентраций противовоспалительного ИЛ-10 при наличии синдрома обструктивного апноэ сна связано с характером применяемой антиагрегатной терапии. Активность провоспалительного ИЛ-6 обусловлена сочетанием артериальной гипертензии с неморбидным ожирением независимо от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне.

3. Наличие или отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне обуславливает характер тромбоцитарно-цитокиновых взаимоотношений у пациентов со стабильной ИБС.

Апробация научных результатов. Материалы диссертационного исследования представлены на 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты», г. Ульяновск, 2013 г.; 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов», г. Ульяновск, 2019 г.; VI Международной научно-практической конференции «Наука и образование», Мюнхен, Германия, 2014 г.; V Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы эколо-

гии человека», г. Ульяновск, 2014 г.; VII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», г. Ульяновск, 2018 г.; 6-м Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность», г. Афины, Греция, 2019 г.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведены набор больных, разработка дизайна исследования, клинические наблюдения, статистическая обработка собранного материала, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написание диссертации и представление ее к защите. Автор участвовала во внедрении полученных результатов в учебную работу кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (УлГУ) Министерства науки и высшего образования РФ.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 Кардиология. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в учебную работу кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ, используются в работе ГУЗ Ульяновского областного кардиодиспансера, ГУЗ Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 16 печатных работ, в том числе пять статей в изданиях, утвержденных ВАК Министерства образования и науки РФ, одна статья в рецензируемом журнале из базы Scopus. Изданы две монографии.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Общий объем рукописи составляет 109 страниц. Диссертация иллюстрирована восемью рисунками и содержит 28 таблиц. В библиографическом списке использованной литературы содержится 201 наименование: отечественных источников – 73, иностранных – 128.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Серия одномоментных исследований проведена в 2012–2014 гг. на базе кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО УлГУ, Центра артериальной гипертонии и кардиореабилитации ГУЗ УОКГВВ. Диагноз ИБС (код по МКБ I 25.8) у всех пациентов верифицирован согласно критериям Всемирная организация здравоохранения (Клинические рекомендации, 2013 г.). Функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского кардиологического общества. Все пациенты находились на диспансерном учете в ГУЗ УОКД. Пациентам была назначена медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям, включающая антиагрегантную терапию. Обследования проведены у 200 пациентов со стабильной ИБС. Из общего числа обследуемых в исследование были включены 148 человек в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: пациенты со стабильной стенокардией напряжения 1–3-го функционального класса, в том числе со стентированием коронарных сосудов не ранее 6 и не позднее 12 месяцев, предшествующих обследованию. Все пациенты подписывали

информационное согласие на обследования.

Критерии исключения: пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; острыми и обострениями хронических заболеваний; хронической обструктивной болезнью легких; гематологическими заболеваниями; язвенными болезнями желудка и 12-перстной кишки, хроническим гепатитом и циррозами; сахарным диабетом; беременные.

Среди пациентов со стабильной стенокардией напряжения ($n = 90$) без обструктивных нарушений дыхания во сне у 58 пациентов (52 %) в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда со стентированием коронарных артерий, артериальная гипертензия (100 %), неморбидное ожирение (53 %), атерогенная дислипидемия (30 %). Средний возраст обследованных – $59,0 \pm 8,8$ лет, преобладали мужчины (69 %, $n = 62$). Стенокардия 1-го функционального класса (ф. кл.) выявлена в 81 % случаев, 2-го ф. кл. – в 13 %, 3-го ф. кл. – в 5 %. Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2015). Средние дозировки гиполипидемических препаратов (преимущественно аторвастатин) составили $17,14 \pm 8,25$ мг, 88 % пациентов принимали статины регулярно. Регулярный прием β -адреноблокаторов (преимущественно бисопролол) отмечали 72 % пациентов, средняя дозировка препарата составляла $3,88 \pm 2,45$ мг. Ингибиторы АПФ регулярно принимали 62 % пациентов, средняя дозировка эналаприла – $5,75 \pm 0,42$ мг; тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 11 %. Антиагрегантная монотерапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) была у 86 % пациентов, двойная терапия препаратами АСК и клопидогрела – у 14 %. Пациенты с обструктивными нарушениями дыхания во сне ($n = 58$) по степени тяжести заболевания распределялись следующим образом: с легкой формой тяжести (76 %, $n = 44$), среднетяжелой (15 %, $n = 9$) и тяжелой формой (9 %, $n = 4$). В связи с малочисленностью выборки пациенты со средней и тяжелой степенью объ-

единены в группу со среднетяжелой формой. Среди обследуемых стенокардия напряжения 1-го ф. кл. регистрировалась у 77 % пациентов, 2-го ф. кл. – у 10 % и 3-го ф. кл. – у 5 %. Клинические проявления обструктивного апноэ сна и жалобы на храп предъявляли 72 % пациентов, нарушение сна – 40 %, утреннее повышение давления – 32 %, дневную сонливость – 46 % пациентов. Анамнез перенесенного инфаркта миокарда со стентированием коронарных артерий имели все пациенты (100 %), неморбидного ожирения – 67 %, артериальной гипертензии (АГ) 1–2-й степени – 100 %, атерогенной дислипидемии – 33 % (n = 19) пациентов. Средний возраст обследуемых составил $58,2 \pm 8,2$ лет, преобладали мужчины (n = 47; 81 %). Пациентам была назначена терапия в соответствии с рекомендациями (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC, 2013). Средние дозировки гиполипидемических препаратов (преимущественно аторвастатина) составляли $16,61 \pm 6,3$ мг. Регулярный прием отмечали 86 % пациентов. Регулярный прием β -адреноблокаторов (преимущественно бисопролола) отмечали 69 % пациентов, средняя дозировка составляла $3,55 \pm 1,28$ мг. Регулярно принимали ингибиторы АПФ 65 % пациентов, средние дозировки эналаприла составили $5,31 \pm 2,3$ мг, тиазидные диуретики – 17 %. Антиагреганты в виде монотерапии препаратами АСК получали 82 % пациентов (в 80 % Кардиомагнил, в 15 % Тромбо-асс, 5 % Аспирин-кардио), двойную терапию препаратами АСК и клопидогрела получали 18 % пациентов. Дозировки антиагрегантной терапии в группе с обструктивными нарушениями дыхания во сне и без обструктивных нарушений дыхания были одинаковыми и составляли при монотерапии препаратами АСК 75 мг/сут, двойной терапией препаратами АСК + клопидогрел – 75 + 75 мг/сут).

Агрегацию тромбоцитов определяли по изменению светорассеяния при помощи лазерного анализатора агрегации BIOLA (BIOLA Ltd, Россия). Референтный диапазон агрегации тромбоцитов устанавливался в соответствии с инструкцией к набору реактивов. За высокую остаточную реактив-

ность тромбоцитов у пациентов на антиагрегатной терапии принимали значения 46 % и более при концентрации АДФ 5,0 мкМ (Bonello L., 2010).

Для определения содержания ИЛ-10, ИЛ-6 в сыворотке крови использовалась методика твердофазного иммуноферментного анализа (набор реактивов «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Референтный диапазон для ИЛ-6 0–6 пг/мл, для ИЛ-10 – 0–9 пг/мл.

Холтеровское мониторирование ЭКГ и диагностика обструктивных нарушений дыхания во сне проводились с помощью аппарата для кардиореспираторного мониторинга «Кардиотехника-04-3Р(М)».

Методы статистической обработки. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова – Смирнова. Если выявлялось ненормальное распределение значений в рассматриваемых выборках, применяли непараметрические методы: парный тест Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Также для определения достоверности различий между группами использовали критерии Фишера (Fisher), Пирсона и хи-квадрат (Pearson, Chi-Square). Для сопоставления групп по качественным характеристикам применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки статистической взаимосвязи определяли корреляционную зависимость (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Результаты исследования и их обсуждение. Для проверки гипотезы о влиянии обструктивных нарушений дыхания во сне на функциональную активность тромбоцитов при стабильной ИБС проведена сравнительная оценка показателей агрегатограммы у 58 пациентов с обструктивными нарушениями дыхания и у 90 пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Функциональная активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС характеризовалась меньшей частотой встречаемости (на 16 %) нормальных показателей агрегатограммы у пациентов с обструктивными апноэ сна (рис. 1) на фоне преобладания повышенных значений спонтан-

ной и 0,1 АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, рассматриваемой рядом авторов как фактор риска развития тромботических событий (Рахматуллина Д.М., 2017), а возможным механизмом повышенной чувствительности тромбоцитов к индуктору агрегации является подавление циркулирующего оксида азота (Luu M.C. et al., 2018), обладающего антиагрегантными свойствами (Rukozyatkina N. et al., 2009) у пациентов с обструктивным апноэ сна.

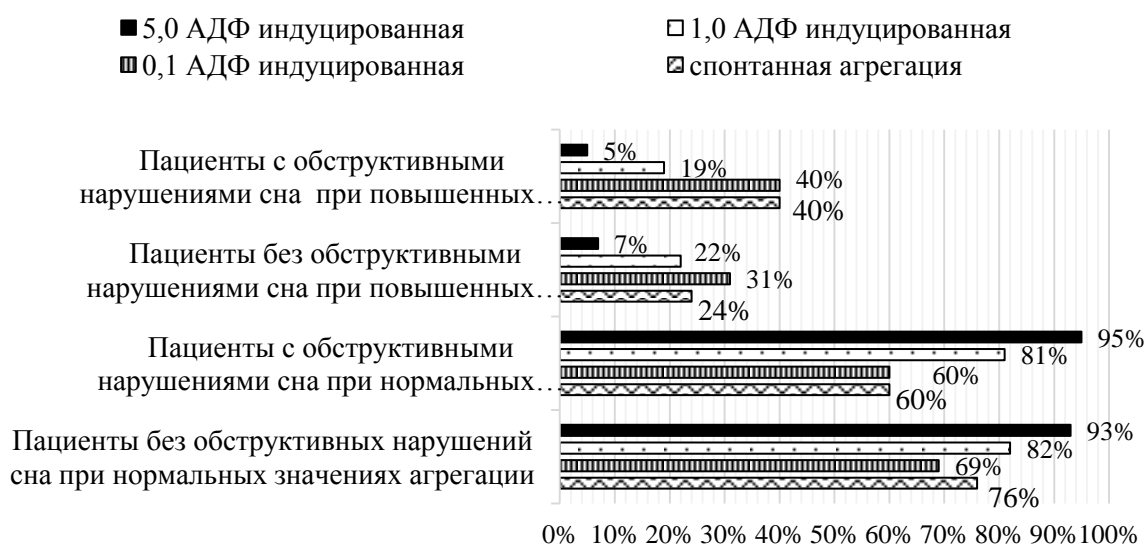


Рис. 1. Частота встречаемости и характер агрегации тромбоцитов при наличии и отсутствии обструктивных нарушений сна

Анализ остаточной активности тромбоцитов (рис. 2) у пациентов, получающих монотерапию препаратами АСК, показал сохранение ее высокой активности у 33 пациентов (28 %). К возможным причинам сохранения высокой остаточной реактивности тромбоцитов относится вариабельность степени торможения агрегации тромбоцитов, различный уровень циркулирующего тромбосана, резистентность к препаратам АСК, генетический полиморфизм и низкая приверженность к лечению (Rahangdale S. et al., 2011; Gabryelska A. et al., 2018; Комаров А.Л., 2012; Гринштейн Ю.И. с соавт., 2013). Сочетанное применение АСК и клопидогрела сопровождалось отсутствием пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, что

согласуется с данными литературы (Бурячковская Л.И., 2009; Голухова Е.З., Рябинина М.И., 2013; Trenk D., 2013; Комаров А.Л. и соавт., 2011).

Сравнительный анализ влияния характера антиагрегантной терапии (моно- и двойной) на функциональную активность тромбоцитов (рис. 2) свидетельствует о незначительных различиях между пациентами с наличием синдрома обструктивного апноэ сна и отсутствием данного синдрома. Возможно это связано с недостаточным эффектом монопрепаратов АСК и вариабельностью антитромбоцитарного эффекта клопидогрела (Jagroop J.A., 2004; Пучиньян Н.Ф. и соавт., 2017).

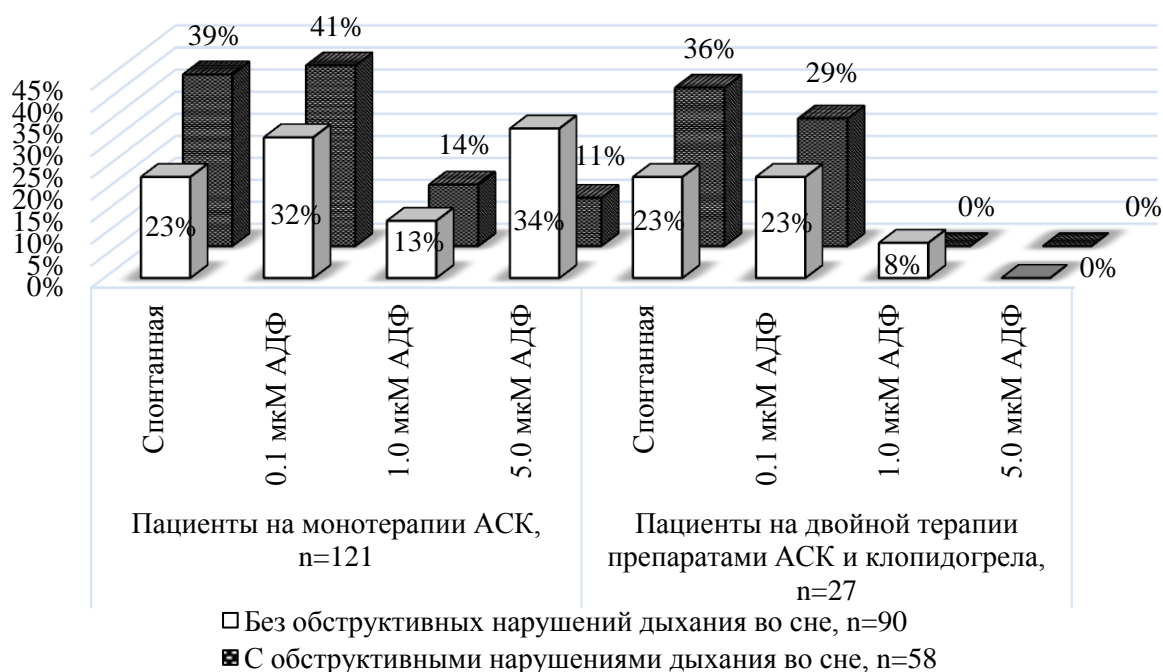


Рис. 2. Частота встречаемости гиперагрегации тромбоцитов у пациентов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии

Изучение влияния сопутствующей АГ 1-й и 2-й степени (табл. 1) на функциональную активность тромбоцитов выявило достоверные различия по спонтанной агрегации между группами пациентов, которые характеризовались более высокими значениями при обструктивных нарушениях дыхания во сне. Не выявлено достоверных различий по активности АДФ-индуцированной агрегации между группами, что, очевидно, обусловлено приемом антиагрегантных препаратов.

В ходе исследования выявлено, что сочетание обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ 1-й и 2-й степени характеризуется высокой остаточной реактивностью тромбоцитов по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания, что может свидетельствовать о негативном влиянии сочетания обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ на эффективность антиагрегантной терапии (Parati G. et al., 2012; Гринштейн Ю.И. и соавт., 2013).

Таблица 1

Средние значения агрегации тромбоцитов у пациентов с сопутствующей АГ и синдромом обструктивного апноэ сна

Параметры	Артериальная гипертензия 1-й степени		р	Артериальная гипертензия 2-й степени		р
	без синдрома апноэ сна, n=43	наличие синдрома апноэ сна, n=32		без синдрома апноэ сна, n=47	наличие синдрома апноэ сна, n=26	
Спонтанная агрегация	1,4 ± 0,5	1,9 ± 0,8	0,01	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,6	0,02
5,0мкМАДФ агрегация	26,2 ± 13,2	41,8 ± 22,4	0,03	24,9 ± 14,5	30,9 ± 17,5	0,1

Примечание: р – достоверные отличия между группами пациентов с обструктивными нарушениями и без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Наличие у пациентов неморбидного ожирения характеризовалось повышенной спонтанной активностью тромбоцитов, независимо от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне (табл. 2), что согласуется с данными литературы (Крестовцева Л.С., 2013).

Таблица 2

Агрегация тромбоцитов у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и различной массой тела

Параметры	Отсутствие обструктивных нарушений сна, n = 90		р	Обструктивные нарушения сна, n = 58		р
	ИМТ норма, n = 42	неморбидное ожирение, n = 48		ИМТ норма, n = 25	неморбидное ожирение, n = 33	
	Артериальная гипертензия 1-2-й степени			Артериальная гипертензия 1-2-й степени		
Спонтанная (норма 1,0-1,5 отн. ед.)	1,37 ± 0,5	1,63 ± 0,52	0,002	1,42 ± 0,53	1,84 ± 0,8	0,03

Окончание табл. 2

5,0 мкМ АДФ (\leq 46 %)	23,7 \pm 10,5	38,9 \pm 20,4	0,02	28,3 \pm 19,4	35,2 \pm 18,7	0,01
-------------------------------	-----------------	-----------------	------	-----------------	-----------------	------

Примечание: p – достоверные отличия между группами пациентов с обструктивными нарушениями и без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Значения высокой остаточной реактивности тромбоцитов в группах пациентов с неморбидным ожирением при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне были достоверно выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела. Это подтверждает патогенетическое значение неморбидного ожирения в поддержании агрегационной активности тромбоцитов (Koren D. et al, 2016; Хромылев А.В., 2015).

В ходе исследования выявлено повышение сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у 20 % пациентов со стабильным клиническим течением ИБС, что может отражать активность системного воспаления (Прудников А.Р., 2019).

Анализ сывороточных концентраций провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 3) при стабильном клиническом течении ИБС в зависимости от применяемой антиагрегантной терапии выявил достоверно высокие значения ИЛ-10 у пациентов на фоне монотерапии препаратами АСК без обструктивных нарушений дыхания во сне, в отличие от пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне, получающих двойную антиагрегантную терапию (АСК и клопидогрел), где повышенные значения ИЛ-10 наблюдались при синдроме обструктивного апноэ сна. Различия по сывороточной концентрации провоспалительного ИЛ-6 между группами не выявлены. Причиной более редкой встречаемости ВОРТ на фоне двойной антиагрегантной терапии может быть потенцирование противовоспалительного эффекта аспирина и клопидогрела (Воробьева И.И., 2012).

Таблица 3

**Средние концентрации ИЛ-10 у пациентов со стабильной ИБС
при различной антиагрегантной терапии**

Параметры	Без апноэ сна		Наличие апноэ сна		p
	Монотерапия АСК				
	M ± Sd	95 % ДИ	M ± Sd	95 % ДИ	
ИЛ-10, пг/мл	4,65 ± 4,67	0,1 - 13,86	2,78 ± 3,8	0,1-12,04	0,01
Параметры	Двойная терапия АСК+ клопидогрел				p
	M ± Sd	95 % ДИ	M ± Sd	95 % ДИ	
	ИЛ-10, пг/мл	2,47 ± 1,78	0,1 - 7,15	4,23 ± 2,62	

Примечание: p - достоверные различия между группами пациентов с отсутствием и наличием синдрома обструктивного апноэ сна.

Анализ активности цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска показал различия по повышенным концентрациям провоспалительного ИЛ-6 (табл. 4) у пациентов с сопутствующей АГ 1-й и 2-й степени, которые характеризовались их более высокими уровнями при неморбидном ожирении, как при наличии, так и при отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне, что косвенно свидетельствует об активации системы анти- и провоспалительных цитокинов при сочетании АГ и ожирения (Rizvi A. et al., 2009).

Таблица 4

**Средние значения ИЛ-6 и ИЛ-10 выше референтных значений
у пациентов с АГ, различной массой тела при обструктивных
нарушениях во сне**

Артериальная гипертензия	Пациенты по массе тела	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне
		ИЛ-6, n = 30		ИЛ-10, n = 30	
АГ 1-й степени	Нормальная масса тела	8,04 ± 1,6	9,45 ± 2,06	11,76 ± 0,90	11,54 ± 0,25
АГ 2-й степени	Нормальная масса тела	9,03 ± 1,89	9,05 ± 2,76	11,24 ± 1,02	11,44 ± 2,22
p		0,01	0,26	0,14	0,2

Окончание табл. 4

АГ 1-й степени	Немор- бидное ожирение	7,27 ± 1,25	7,42 ± 0,66	10,36 ± 1,57	10,45 ± 0,67
АГ 2-й степени	Немор- бидное ожирение	11,28 ± 2,99	9,01 ± 2,67	10,24 ± 2,33	10,58 ± 1,33
p		0,0001	0,001	0,19	0,3

Примечание: p – достоверные различия между группами пациентов с 1-й и 2-й степенью АГ с нормальной массой тела и неморбидным ожирением.

Достоверных различий по повышенным значениям сывороточных концентраций противовоспалительного ИЛ-10 между пациентами с сопутствующими АГ и неморбидным ожирением не выявлено.

Взаимоотношения между агрегационной и цитокиновой активностью с позиции существующих в литературе сведений о модуляции активированного тромбоцитами системного воспаления (Белоносов Д.А., 2014, Воробьева И.И., 2012, Гордеева М.Л. с соавт., 2016) при сердечно-сосудистых заболеваниях с наличием синдрома обструктивного апноэ сна недостаточно изучены и противоречивы (Dogan F.U., 2014; Kaabeh E. et al., 2006, Sahlman J., 2010). Изучение связи высокой остаточной реактивности тромбоцитов с цитокиновой активностью на фоне антиагрегантной терапии выявило различия по частоте встречаемости. Установлено, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов встречалась у каждого третьего пациента в группе без синдрома обструктивного апноэ сна (21 % vs 60 % $\chi^2 2 \times 2 = 13,25$; $p = 0,0003$), в отличие от пациентов в группе с обструктивными нарушениями дыхания во сне, где ВОРТ встречалась только у каждого шестого пациента (7 % vs 40 % $\chi^2 2 \times 2 = 17,19$; $p = 0,00001$).

Оценка коррелятивных взаимоотношений (табл. 5) показала наличие достоверной обратной связи между провоспалительным ИЛ-10 и 1,0 мкМ АДФ гиперагрегацией тромбоцитов у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне и 0,1 мкМ АДФ – при обструктивном апноэ сна. Выявлена достоверная обратная связь умеренной силы ИЛ-6 с агрегацией тромбоцитов на концентрации индуктора 1,0 мкМ.

Таблица 5

**Корреляция повышенных значений ИЛ-6 и ИЛ-10
с гиперагрегацией тромбоцитов**

Параметры агрегации		Спонтанная	0,1 мкМ АДФ	1,0 мкМ АДФ	5,0 мкМ АДФ
Пациенты без обструктивных нарушений дыхания во сне	ИЛ-6	-0,2; p = 0,1	-0,1; p = 0,3	-0,3; p = 0,04	-0,07; p = 0,5
	ИЛ-10	-0,03; p = 0,8	-0,1; p = 0,3	-0,3; p = 0,02	-0,3; p = 0,09
Пациенты с обструктивными нарушениями дыхания во сне	ИЛ-6	-0,2; p = 0,2	-0,2; p = 0,1	+0,2; p = 0,3	-0,2; p = 0,2
	ИЛ-10	-0,2; p = 0,1	-0,4; p = 0,005	-0,2; p = 0,2	-0,3; p = 0,07

Проведенная нами оценка тромбоцитарно-цитокиновых взаимоотношений выявила связь противовоспалительного ИЛ-10 с нормальными значениями спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 6), независимо от наличия сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска и синдрома обструктивного апноэ сна.

Таблица 6

**Сопряженность агрегационной и цитокиновой активности у
пациентов при наличии и отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна**

Артериальная гипертензия	Агрегация тромбоцитов	Нет синдрома апноэ сна, n = 18	Наличие синдрома апноэ сна, n = 12	p	Нет синдрома апноэ сна, n = 18	Наличие синдрома апноэ сна, n = 12	p
		ИЛ-6, n = 30			ИЛ-10, n = 30		
АГ 1-й степени	Спонтанная, отн.ед.	1,5 ± 0,4	2 ± 0,6	0,005	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,3	0,3
	0.1 мкМ АДФ, отн.ед.	1,8 ± 0,5	2,6 ± 0,5	0,000 ₁	2,5 ± 0,9	2,4 ± 1,3	0,4
АГ 2-й степени	Спонтанная, отн.ед.	1,2 ± 0,2	2,4 ± 0,4	0,000 ₁	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,5
	0.1 мкМ АДФ, отн.ед.	2,2 ± 0,8	2,9 ± 0,5	0,006	3,6 ± 1,9	2,3 ± 1	0,0 ₂

Примечание: p – достоверные отличия между группами пациентов с обструктивными нарушениями и без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Провоспалительный ИЛ-6 (табл. 6) у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне в отличие от пациентов без обструктивного апноэ сна характеризовался сопряженностью со спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов.

ВЫВОДЫ:

1. Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне сопровождается спонтанной гиперагрегацией тромбоцитов как при монотерапии (препаратами ацетилсалициловой кислоты), так и при двойной (препаратами ацетилсалициловой кислоты и клопидогрелом) антиагрегантной терапии. Независимо от наличия синдрома обструктивного апноэ сна на фоне антиагрегантной монотерапии у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца в 28% сохраняется высокая остаточная реактивность тромбоцитов.

2. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца наличие полиморбидности: сочетание артериальной гипертензии, неморбидного ожирения и обструктивных нарушений дыхания во сне ассоциировано с потенциально неблагоприятным вариантом изменений функциональной активности тромбоцитов – спонтанной гиперагрегацией и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов.

3. Повышенные сывороточные концентрации противовоспалительного интерлейкина-10 наблюдаются у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне на фоне монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты, а при обструктивных нарушениях дыхания во сне – на фоне двойной антиагрегантной терапии, что подтверждает факт потенцирования противовоспалительных эффектов ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

4. Уровень концентрации интерлейкина-6 при стабильном клиническом течении ишемической болезни сердца у пациентов с неморбидным ожирением, независимо от наличия синдрома обструктивного апноэ сна,

ассоциирован с артериальной гипертензией в отличие от пациентов с нормальной массой тела: при синдроме обструктивного апноэ сна (11,28 пг/мл vs 7,27 пг/мл, $p = 0,0001$); при отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна (7,42 пг/мл vs 9,0 пг/мл, $p = 0,01$).

5. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца установлена обратная корреляционная зависимость между сывороточными концентрациями противовоспалительного интерлейкина-10 и гиперагрегацией тромбоцитов на индукторе 0,1 мкМ аденозиндифосфат агрегации тромбоцитов на фоне синдрома обструктивного апноэ сна ($R = -0,4$; $p = 0,005$) в отличие от пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне.

6. Установлена специфика ответа на проводимую антиагрегантную терапию у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна и состояния системы провоспалительных цитокинов, клинико-лабораторная оценка которых может быть использована для оптимизации ведения этой категории пациентов

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца при сопутствующем сочетании артериальной гипертензии и неморбидного ожирения рекомендуется назначить проведение кардиореспираторного мониторинга для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна. При выявлении обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и неморбидным ожирением врачу-кардиологу рекомендуется комплексная оценка сывороточной концентрации противовоспалительного интерлейкина-10 и спонтанной агрегации тромбоцитов. При назначении пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца антиагрегантной терапии необходимо учитывать сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов ($\geq 46\%$) на фоне приема монопрепаратов ацетилсалициловой кислоты.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейших исследований предполагает изучение диагностического и прогностического значения спонтанной агрегации тромбоцитов и ее связь с активностью провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС и сопутствующими нарушениями дыхания во сне. Планируется изучение связи высокой остаточной реактивности тромбоцитов при индивидуализации антиагрегантной терапии и ее связи с активностью цитокинов у пациентов при стабильном клиническом течении ИБС с сопутствующими факторами кардиоваскулярного риска для уточнения антиагрегантного и противовоспалительного эффектов антитромбоцитарных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Донозологические и нозологические аспекты электрической гетерогенности миокарда в гипертензиологии / В.И. Рузов, Х. Халаф, Л.Г. Комарова. – Ульяновск: УлГУ, 2013. – 109 с.
2. Цитокиновый профиль у пациентов высокого кардиоваскулярного риска при антиагрегантной терапии / Л.Г. Комарова, Е.В. Щипанова, Л.Т. Низамова // Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты: материалы 48-й межрегион. науч.-практ. мед. конф., 23–24 мая 2013 г. – Ульяновск, 2013. – С. 113–114.
3. Электрофизиологические нарушения миокарда при неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с различным полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы и синтетазы оксида азота / Н.В. Олезов, М.А. Мельникова, Л.Г. Комарова, Е.В. Щипанова, Д.Ю. Скворцов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 8–15.
4. Агрегация тромбоцитов и цитокиновый статус у больных ИБС / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова, М.В. Крестьянинов, И.В. Васильева, Ж.В. Кулакова, Е.В. Щипанова, О.Л. Арямкина // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы V Всерос. конф. с междунар. участием (22–26 сент. 2014 г.). – Ульяновск: УлГУ, 2014. – С. 146–147.
5. Влияние аортокоронарного шунтирования на агрегацию тромбоцитов и цитокиновый статус пациентов с ишемической болезнью сердца /

Л.Г. Комарова, М.В. Крестьянинов, Ж.В. Кулакова, Е.В. Щипанова, И.В. Васильева // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 12. – С. 23–31.

6. Cytokine and thrombocytes aggregation in coronary heart disease / V.I. Ruzov, L.G. Komarova, M.V. Krestjyaninov, J.V. Kulakova, I.V. Vasiljeva, O.L. Arjamkina // Science and Education: materials of the VI international research and conference, Munich, June 27–28, 2014. – Publishing office Vela Verlag Waora Munich, Germany, 2014. – P. 238–246.

7. Гендерно-возрастная оценка агрегации тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией / Е.В. Щипанова, Л.Г. Комарова, Л.Т. Низамова, Ж.В. Кулакова, И.В. Васильева // Терапевт. – 2015. – № 3. – С. 33–38.

8. Агрегация тромбоцитов при ишемической болезни сердца: диагностические, патогенетические и фармакотерапевтические аспекты / Л.Г. Комарова, Ж.В. Кулакова, И.В. Васильева. – Ульяновск: УлГУ, 2016. – 156 с.

9. Генетический маркер коллагена ITGA2 в оценке эффективности антиагрегантного эффекта препаратов ацетилсалициловой кислоты / В.И. Рузов, Э.Н. Алтынбаева, Л.Г. Комарова, Л.Т. Низамова, Ж.В. Кулакова, И.В. Васильева // Ульяновский медико-биологический журнал. – № 1. 2016. – С. 47.

10. Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска и эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией / Е.В. Щипанова, О.Л. Арямкина, В.И. Мидленко, Р.Х. Гимаев, В.А. Разин, Л.Г. Комарова, Л.Т. Низамова // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 64–68.

11. The activeness of cytokine inflammation and bodyweight in patients undergoing coronary revascularization / A.M. Vorobev, L.G. Komarova, E.V. Shipanova, E.N. Altynbaeva, M.N. Goryachaya // European Journal of Preventive Cardiology. – 2017, May. – P. 86.

12. Спонтанная агрегация тромбоцитов и поздние потенциалы желудочков при антиагрегантной терапии / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова, А.М. Воробьев // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VII Всерос. конф. с междунар. участием (19–22 сент. 2018 г.). – Ульяновск: УлГУ, 2018. – С. 164–166.

13. The relations between pro- and anti-inflammatory cytokines contractile ability of the myocardium in patients with coronary artery disease P2119 / V.I. Ruzov, L.G. Komarova, A. Andrey Vorobev, M.V. Krestyaninov, H. Khalaf, M. Mulenga // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 560–561.

14. Биомаркеры системного воспаления у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова,

А.С. Комаров, М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – № 2. – 2019. – С. 8–15.

15. Стабильное клиническое течение ИБС и активность системного воспаления у пациентов пожилого возраста / Л.Г. Комарова, А.М. Воробьев, В.И. Рузов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: материалы 54-й межрегион. науч.-практ. мед. конф., 16–17 мая 2019, г. Ульяновск. – Ульяновск, 2019. – С. 101–102.

16. Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова, А.С. Комаров, А.М. Воробьев, Л.Н. Савоненкова, О.В. Мидленко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – № 2. 2020. – С. 49–54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ф. кл. – функциональный класс

Научное издание

КОМАРОВА ЛИДИЯ ГЕОРГИЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРОМБОЦИТАРНО-ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА
ПАЦИЕНТОВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС,
АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 23.10.2020 г.
Формат 60 × 84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Усл.-п. л. 1
Заказ №