

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный университет»**

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
д. м. н., профессор В. И. Рузов**

Ульяновск

2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Тромбоцитарное звено гемостаза при стабильной ишемической болезни сердца.....	11
1.2. Тромбоцитарное звено гемостаза при обструктивных нарушениях дыхания во сне.....	17
1.3. Цитокиновая активность при стабильной ишемической болезни сердца	21
1.4. Цитокиновая активность при обструктивных нарушениях ды- хания во сне.....	23
Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов	27
2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	32
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	36
3.1. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов со ста- бильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне.....	36
3.2. Влияние кардиоваскулярных факторов риска (АГ и ожирение) на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне	50
3.3. Цитокиновая активность крови у пациентов со стабильной	

ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне.....	57
3.4. Сывороточные концентрации провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне и факторами кардиоваскулярного риска (АГ и ожирение).....	63
3.5. Взаимосвязь цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне.....	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний значительную долю составляет ишемическая болезнь сердца, занимающая ведущее место среди причин смертности, а стабильная стенокардия является самой частой ее клинической формой [53]. Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет 2 %.

Согласно современным представлениям, обструктивные нарушения дыхания во сне кратно увеличивают риск развития ИБС, независимо от наличия других факторов кардиоваскулярного риска [157]. Важной составляющей патогенеза ИБС, наряду с липидными нарушениями, являются системное воспаление и агрегация тромбоцитов [11].

Несмотря на доказательства ассоциации обструктивных нарушений дыхания во сне с высокой распространенностью атеросклероза, до настоящего времени отсутствуют свидетельства, указывающие на их причинно-следственную связь [180]. Имеются доказательства активации системного воспаления и агрегации тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне и ИБС, подтвержденные в эксперименте и в клинике [201]. Известно, что воспаление влияет на активацию тромбоцитов и эффективность антиагрегантной терапии [67].

Системное воспаление при атеросклерозе чаще всего протекает субклинически и оценка дестабилизации атеросклеротической бляшки возможна с помощью лабораторных маркеров цитокиновой активности [65].

Научная гипотеза исследования предполагает потенцирование активности агрегации тромбоцитов и цитокиновой активности при сочетании ИБС и обструктивных нарушений дыхания во сне, учитывая доказанный факт модуляции тромбоцитами системного воспаления. Представляется актуальным анализ факторов, влияющих на системное воспаление и функциональную активность тромбоцитов у пациентов при стабильном клиническом течении ИБС.

Степень разработанности темы. Стабильность течения ИБС предполагает отсутствие клинических, инструментальных и лабораторных признаков прогрессирования заболевания, основой которого в большинстве случаев является дестабилизация атеросклеротической бляшки. Учитывая, что ИБС является хроническим заболеванием с чередованием периодов стабильного течения и обострения, своевременное выявление факторов дестабилизации бляшки является весьма актуальным с позиций терапевтического вмешательства и вторичной профилактики [16].

Синдром обструктивных нарушений дыхания во сне признан фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [177]. Высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне связан с коагуляционными нарушениями [100], активацией тромбоцитов [58], характеризуется в том числе увеличением риска кардиоваскулярной летальности [92], особенно при тяжелой форме обструктивных апноэ сна [177]. Несмотря на многочисленные работы, доказывающие взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями [201, 187], до настоящего времени сохраняются вопросы о причинно-следственных механизмах между этими заболеваниями. Одной из основных причин, затрудняющих изучение причинно-следственных механизмов, является сочетанность сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска (артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии) у пациентов с обструктивными апноэ сна и ИБС.

Не менее актуальным остается вопрос о влиянии степени тяжести заболевания на активность системного воспаления и агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующими обструктивными нарушениями дыхания во сне. В литературе встречаются противоречивые сведения о связи цитокиновой активности с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне [135, 115]. Существует мнение о необходимости одновременной оценки индекса апноэ/гипопноэ и индекса десатурации кислорода, что является важным при определении прогностической ценности влияния степени тяжести обструктивного апноэ сна на исход заболевания [125, 179].

Стабильность клинического течения ИБС обеспечивается базисной терапией, включающей в себя и антиагрегантные препараты, обладающие не только антитромботическим, но и противовоспалительным эффектами [56, 113].

Нарушения функциональной активности тромбоцитов и особенно определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии позволяют не только оценить эффективность применяемых антитромбоцитарных препаратов [10, 51, 105], но и сопоставить их антиагрегантный и противовоспалительный эффекты [47].

До настоящего времени остаются неизученными вопросы, связанные с проведением комплексной одновременной оценки цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующими нарушениями дыхания во сне. Остаются недостаточно изученными данные об агрегации тромбоцитов и цитокиновой активности и их связь с характером применяемых антиагрегантных препаратов [193]. Требуется уточнения вопрос о том, как влияют сопутствующие факторы кардиоваскулярного риска (АГ, ожирение) на функциональную активность тромбоцитов и активность цитокиновой активности при различной степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС.

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 ИЛ-6 и проти-

вовоспалительного ИЛ-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 ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-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 ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 с агрегацией тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне.

Научная новизна исследования. Получены новые данные о сохранении высокой спонтанной и индуцированной низкой концентрацией АДФ (0,1 мкМ) агрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Доказан факт наличия спонтанной гиперагрегации и высокой остаточной реактивности тромбоцитов при сочетании артериальной гипертензии с неморбидным ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. Установлено, что сочетание артериальной гипертензии 2 степени и неморбидного ожирения сопровождается высокой провоспалительной активностью независимо от обструктивных нарушений дыхания во сне. Выявлена взаимосвязь гиперагрегации тромбоцитов с повышенными сывороточными концентрациями провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные дополняют сведения о недостаточном антиагрегантном эффекте монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты, которая проявляется высокой остаточной реактивностью тромбоцитов у пациентов с наличием и отсутствием синдрома апноэ сна. Показано, что АДФ-индуцированная гиперагрегация тромбоцитов при стабильной ишемической болезни сердца сопровождается повышенными уровнями интерлейкинов-6 и 10 в сыворотке крови. Выявлена связь чувствительности тромбоцитов к низкодозовому АДФ-индуктору агрегации с сывороточной концентраци-

ей противовоспалительного ИЛ-10 при обструктивных нарушениях дыхания во сне.

Методология и методы диссертационного исследования. Рассмотрение и обобщение материалов в литературе о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза при ИБС, сопутствующих факторах кардиоваскулярного риска, эффективности антитромботической терапии, методах оценки тромбоцитарной активности, степени разработанности и актуальности темы является сутью методологии данного диссертационного исследования. Проведенное одномоментное исследование отвечает главным принципам методологии (комплексность, целостность, объективность и достоверность). В соответствии с целями и задачами был подготовлен план исполнения диссертационной работы, отобраны критерии, по которым выбирались объекты исследования, также разработан план методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных и статистических. Статистическая обработка данных проводилась 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 обусловлено 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.

Степень достоверности.

В настоящем исследовании достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом, однородностью и сопоставимостью групп пациентов. По основным клинико-инструментальным характеристикам выборка боль-

ных являлась репрезентативной. Применены различные методы параметрического и непараметрического анализа медицинской статистики, соответствующие распределению данных и поставленным задачам. Полученные результаты были сопоставлены с опубликованными ранее исследованиями. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах работы.

Апробация результатов. Материалы диссертации представлены на 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты», г. Ульяновск, 2013 г.; на 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов», г. Ульяновск, 2019 г.; Science and Education: V International research and conference, Munich – Germany, 2014 г.; V Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», г. Ульяновск, 2014 г.; VII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», г. Ульяновск, 2018 г.; 6th World Congress on Acute Heart Failure “Heart Failure 2019”, Athens – Greece, 2019 г.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ УОКД, ГУЗ УОКГВВ. Данные проведенного исследования используются в учебной работе кафедры факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ.

Личный вклад автора. Формирование диссертационного исследования выполнено лично автором: анализ разнообразной литературы (зарубежные и отечественные источники по теме данного исследования), создание дизайна исследования, постановка целей и задач. Автор лично выполнил набор пациентов, осуществил клинический мониторинг исследуемых и статистическую обработку собранного материала, подготовил материалы по теме диссертации к публикациям, написал текст диссертации и представил ее к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология и

выполнена в рамках научной подтемы кафедры факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ «Здоровьесберегающие технологии».

Публикации по теме диссертации. Издано 16 печатных трудов, в том числе 5 статей в научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из перечня ВАК, 1 статья в рецензируемом журнале из базы Scopus. Издано 2 монографии. По результатам работы в соавторстве получены 2 патента РФ.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа имеет в своем составе введение, главу «Обзор литературы», главу «Материалы и методы исследования», главу «Результаты и обсуждения собственных исследований», заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Диссертация изложена на 84 страницах и 25 страницах списка сокращений и списка использованной литературы. Общий объем рукописи 109 страниц. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 28 таблицами. В списке литературы содержится 73 отечественных и 128 иностранных источников. Всего – 201 источник.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Тромбоцитарное звено гемостаза при стабильной ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания, причиной которых является атеросклероз и атеротромбоз, по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины. В 2012 г. в РФ число умерших на 100000 тысяч человек от кардиоваскулярных заболеваний – 737,1, что составляет 55,4 % [18]. По данным W. Rosamond и соавт. (2008), в мире от сердечно-сосудистого заболевания погибает 1 человек каждые 37 секунд [127].

Многие клинические и экспериментальные наблюдения показывают, что активация тромбоцитов, межклеточные взаимодействия и подача сигналов о воспалении являются центральными при острых коронарных синдромах [108, 121, 145], а также в ответ на сосудистое вмешательство, включая ангиопластику со стентированием [20; 43].

В настоящее время доказана важнейшая роль гемостаза, в том числе тромбоцитарного звена, в патогенезе ИБС [12; 39]. Тромбоциты участвуют в процессах гемостаза и тромбообразования, также могут модулировать воспалительные процессы, представляя важное звено между воспалением, тромбозом и атерогенезом [122]. Доказательства участия активированных тромбоцитов в инициации и прогрессировании атеросклероза, найденные в эксперименте и клинических наблюдениях, свидетельствуют о постоянной активации тромбоцитов, что приводит к атеросклеротическому сосудистому воспалению [111]. R. Marcucci и соавт. установили, что атеротромбоз может быть следствием высокой реактивности тромбоцитов [93].

Активация тромбоцитов является ключевым звеном патогенеза не только хронического процесса, но и острых коронарных синдромов, что во многом опре-

деляет выраженность нарушений коронарного кровотока и перегрузки миокарда [21, 70].

Прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях через 1 год после стентирования составляет 60 % случаев [49] и сочетается с непроходимостью шунтов вследствие преимущественно тромбоза и фиброзной гиперплазии интимы. Изучение параметров тромбоцитарного звена гемостаза у больных, перенесших коронарную реваскуляризацию, показало повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и их гиперагрегацию на низких концентрациях АДФ [66]. По данным В. И. Яркова (2008), у пациентов с ИБС через год после операции аортокоронарного шунтирования выявляются значимые изменения в системе гемостаза в виде увеличения спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, особенно у пациентов с сопутствующей АГ и гиперхолестеринемией [73].

Одним из возможных механизмов развития рестенозов, по мнению Ю. А. Шувалова и соавт. (2007), является увеличение продукции тромбина, влияющего на пролиферацию гладкомышечных клеток и оказывающего прямое митогенное действие на сосудистые гладкомышечные клетки [97] при коронарных вмешательствах, что детерминирует развитие рестеноза [44].

В свою очередь, гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы (GP IIb/IIIa) имеют важное значение при активировании тромбоцитов, также обеспечивают финальный этап при связывании тромбоцитов с поверхностью фибрина и дальнейшим консолидированием тромба, объем тромба зависит от функционального состояния тромбоцитов, также влияет местный баланс про- и антикоагулянтной систем [2].

Тромбозы и рестенозы после манипуляций на коронарных артериях стали одной из наиболее актуальных проблем [53]. Тромбоз стента формируется чаще в течение первого месяца послеоперационного лечения (стентирование коронарных сосудов), и тогда развивается Q-инфаркт миокарда, в тяжелых случаях – смерть пациента [97].

По мнению Н. Noribe и соавт. (2004), возраст пациента, наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии ассоциированы с увеличением риска развития рестеноза после ангиопластики [123].

Антитромбоцитарная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца включена в комплексное лечение, является его важнейшим пунктом [40]. Профилактика и лечение неклинических проявлений атеротромбоза – ведущая роль антитромботической терапии [42]. По данным метаанализа Antithrombotic Trialist Collaboration, антиагреганты предотвращают развитие сердечно-сосудистой смерти на 15 %, нефатального инфаркта миокарда и инсульта – примерно на 30 % [81].

Проблема патогенетической антитромботической терапии при ИБС является краеугольным камнем эффективности ее лечения и профилактики, а комбинация антиагрегантных препаратов – одним из путей повышения результативности терапии [126], условие успеха при проведении коронарной реваскуляризации [109, 162, 197].

Единые критерии определения высокой реактивности тромбоцитов на фоне дезагрегантной терапии были изданы в 2010 г. [129], а в литературе существует значительный разброс данных по частой неэффективности антиагрегантного эффекта АСК и клопидогрела которая по данным ряда авторов, составляет до 70 и 30 % соответственно [103, 169, 194, 17, 1], активно обсуждается роль остаточной высокой реактивности тромбоцитов на терапии антиагрегантами [178]. Сложность проблемы эффективности применения антиагрегантов заключается в наличии вариабельности реактивности тромбоцитов, обуславливается генетическим полиморфизмом гликопротеиновых рецепторов, индуцирующих агрегационную активность, межлекарственные конкурентные взаимодействия [183].

Патогенетическая терапия, как известно, предполагает воздействие на основные механизмы болезни и точку приложения лекарственного препарата. Многочисленные клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют о постоянной активации тромбоцитов, что приводит к атеросклеротическому сосудистому воспалению [76] и атеротромбозу [182]. Причем активация тромбоцитов является ключевым звеном патогенеза не только хронического процесса, но и острых коронарных синдромов, определяя выраженность нарушений коронарного кровотока и перегрузки миокарда [72, 103, 169]. По данным В. И. Яркова [73], даже через год после коронарной реваскуляризации наблюдаются увеличение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, особенно при сопут-

ствующей АГ и ХСН, что предопределяет развитие тромбозов и рестенозов [123], а обнаружение провоспалительных цитокинов в тромбах-резервуарах подтверждает значение системного воспаления в развитии атеротромбоза.

К основным классам антитромбоцитарных соединений относятся: ингибиторы циклоксигеназы (ацетилсалициловая кислота), тиенопиридины (клопидогрел) и ингибиторы G_P II_b/III_a-рецепторов тромбоцитов (абциксимаб).

В основе механизма антиагрегантного действия АСК лежит необратимое ингибирование фермента циклоксигеназы-1 в тромбоцитах [57].

В литературе последних лет отмечается вариабельность и индивидуальность антиагрегантного эффекта АСК [27]. Непредсказуемость ответа на прием АСК, по мнению ряда исследователей, может быть связана с клиническими, клеточными и генетическими факторами [142, 164].

По мнению А. В. Асейчева и О. А. Азизовой (2004), стандартный прием аспирина на тромбоцитарный гемостаз не оказывает ожидаемого эффекта, также оказывает неблагоприятное влияние на лечение пациентов [5].

По литературным данным, в настоящее время для подавления агрегации тромбоцитов, помимо АСК, используются тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол и ингибиторы рецепторов II_b/III_a [1].

Наиболее часто при непереносимости АСК применяется клопидогрел для потенцирования антиангинального эффекта. Основным механизмом действия клопидогрела заключается в селективной и необратимой блокаде связывания АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов, что препятствует их агрегации и сорбции фибриногена [63]. В работах последних лет рекомендуется длительное применение внутрь клопидогрела (плавикса, зилта) по 75-37 мг/сут в комбинации с АСК (или без последней) при ИБС и других видах атеросклеротического поражения артерий [40, 9]. Существуют данные о том, что клопидогрел имеет противовоспалительный эффект, он сдерживает создание тромбоцитарных цитокинов и молекул клеточной адгезии [56]. В многочисленных многоцентровых исследованиях установлено более мощное антитромботическое действие клопидогрела по сравнению с АСК [192].

По мнению некоторых авторов, клопидогрел в лекарственной терапии

больных после аортокоронарного шунтирования и баллонной ангиопластики совместно с приемом фраксипарина повышает эффективность антитромботической терапии [19]. По результатам исследований, не было зарегистрировано ни одного случая ретромбоза или нарушения проходимости шунта.

Комбинация антитромбоцитарных препаратов на сегодняшний день является одним из путей повышения антиагрегационного эффекта [126]. Применение двойной дезагрегантной терапии рекомендована как стандартная терапия при проведении коронарной ангиопластики с имплантацией стента [109, 197]. Двойная дезагрегантная терапия не требует постоянной лабораторной диагностики, относительно безопасна, в отличие от терапии непрямыми антикоагулянтами, при которой отмечается высокая частота побочных эффектов, а также нужен постоянный строгий контроль сыворотки крови [25]. Однако до сих пор оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии не установлена [80]. По мнению ряда авторов, учитывая повышенный риск развития кровотечения и экономические затраты, связанные с длительным применением двойной антиагрегантной терапии, ее оптимальная продолжительность должна быть определена путем проведения проспективных рандомизированных исследований, оценивающих клинический результат после учета как ишемических, так и геморрагических осложнений [141].

Однако и при проведении двойной терапии антиагрегантами АСК и клопидогрелем существуют свои ограничения, связанные не только с повышением частоты развития кровотечений, но и с развитием остаточной реактивности тромбоцитов [173, 118, 75, 76, 182].

В настоящее время активно обсуждается роль остаточной высокой агрегационной активности тромбоцитов на терапии дезагрегантами, особенно при развитии тромбоза стента. При этом установлено, что терапия антитромбоцитарными препаратами долгое время, которая проводилась в одинаковой дозировке лекарственных средств у всех пациентов, сопрягается с состоянием изменчивости степени торможения агрегации тромбоцитов и большей частотой развития случаев больших коронарных событий [130].

У пациентов, принимающих клопидогрел, была обнаружена высокая реактивность тромбоцитов; среди населения стран западной Европы и США у тридцати процентов. Высокая реактивность может зависеть от ряда факторов: клинических, фармакологических и генетических [103, 169, 194], при этом к препаратам АСК резистентность может меняться от 5 до 70 % [17].

В 2010 г. выпущены единые критерии для диагностики высокой реактивности тромбоцитов у пациентов на антиагрегантной терапии [129], которая наиболее часто встречается у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и перенесших коронарное шунтирование или инсульт [9]. Выявление признаков неэффективности АСК при лабораторной диагностике служит неблагоприятным прогнозом для пациентов [98, 84].

По мнению С. В. Моисеева, измерение остаточной агрегационной активности тромбоцитов во время лечения теоретически позволит выявить пациентов, нуждающихся в модификации антиагрегационной терапии, и сведет риск ишемических и геморрагических осложнений к минимуму [38].

Таким образом, несмотря на очевидные доказательства высокой клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и хронической ИБС при проведении ЧКВ, полученные в представленных исследованиях (CURE, PCI-CURE, CREDO, ISAR-REACT) данные регистрируют неблагоприятные кардиоваскулярные события. Среди главных причин – резистентность к антитромботическому действию дезагрегантов.

В настоящее время действующие европейские и американские рекомендации не предполагают рутинного определения функции тромбоцитов до или после стентирования (класс III, уровень доказательности A). Тем не менее, этой рекомендации присвоен IIb класс при уровне доказательности C для ситуаций потенциально высокого риска, в том числе случаев, когда имеются подозрения на резистентность к лечению или высокий риск кровотечений. Исследование ANTARCTIC дает четкие указания на необоснованность этой рекомендации. Также рекомендации по мониторингу функции тромбоцитов присвоен IIa класс (уровень доказательности C) для пациентов, которым требуется отмена антиагрегантной терапии перед операцией аортоко-

ронарного шунтирования. Авторы ANTARCTIC считают, что оценка целесообразности такой тактики требует отдельного рандомизированного исследования [96].

Требуется дальнейшее исследование по изучению механизмов поддержания остаточной агрегационной активности тромбоцитов у пациентов, получающих адекватную (в соответствии с клиническими рекомендациями) антиагрегантную терапию.

1.2. Тромбоцитарное звено гемостаза при обструктивных нарушениях дыхания во сне

При проведении обсервационных исследований выявлено, что частота встречаемости обструктивных апноэ сна составляет 5-7 % у населения старше 30 лет и увеличивается у пациентов старше 65 лет и наблюдается примерно у 9 % женщин и 24 % мужчин [82, 95, 153].

По мнению А. М. Вейн и соавт. (2002), более 60 % случаев обструктивных нарушений дыхания во сне обусловлено ожирением [8]. По данным других исследователей, апноэ сна выявляется примерно у 40 % лиц с избыточной массой тела и у 70 % с ожирением [68].

Обструктивные нарушения дыхания во сне представляются как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода впоследствии [91]. У пациентов с ишемической болезнью сердца обструктивные нарушения дыхания во сне встречаются чаще в 1,27 раза, чем без обструктивного апноэ сна [189]. Однако многие исследователи констатируют проатерогенные сдвиги при обструктивных апноэ сна [141, 154, 155] и эндотелиальную дисфункцию [102], которая рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых нарушений [116].

По данным А. П. Гончарова, общий холестерин в биохимическом анализе крови исследуемых с диагнозом «стенокардия напряжения IV функционального класса», возрастает при ночных апноэ сна по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания во сне, что характеризуется увеличением ко-

личества в крови ЛПНП и ЛПОНП (липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности), уменьшением содержания ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) в крови [13].

До сих пор причина развития сердечно-сосудистых заболеваний при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне изучена не полностью, причиной чего является многофакторность задействованных механизмов: гиперактивация симпатической нервной системы, метаболические нарушения, в том числе инсулинорезистентность и дислипидемии [158, 146].

Считается, что обструктивное апноэ сна оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему путем чрезмерной стимуляции агрегационной активности, повышения коагуляционных свойств крови, повышения активности воспаления, свободнорадикальных процессов [112, 114].

Известно, что при обструктивных нарушениях и при ИБС, и ожирении наблюдается активация системного воспаления и свободнорадикального окисления. Значение обструктивного апноэ сна в активации этих процессов требует своего дальнейшего изучения и уточнения.

У части пациентов периодическая гипоксия может быть связана с возрастанием в крови перекисного окисления липидов и ЛПНП. Во время обструкции дыхания во сне увеличивается уровень фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- β в сыворотке крови, возникает системная воспалительная реакция. Фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- β имеют проатерогенные свойства, как и другие цитокины и молекулами адгезии [99]. Известна связь между ожирением, особенно центральное ожирение, и системным воспалением [176].

Жировая ткань является важным источником провоспалительных цитокинов – интерлейкина- β и фактора некроза опухолей- α [132], которые активируют печеночный синтез острофазового белка [78].

Обструктивное апноэ сна рассматривается и как потенциальная причина нарушений ритма сердца. Повышение симпатической активности во время эпизодов апноэ не только ведет к вазоконстрикции, но и повышает агрегацию тромбоцитов. При этом активация процессов перекисного окисления липидов сопровож-

дается снижением ферментов антиоксидантной защиты [112, 114].

В исследовании Sleep Heart Health Study эпизоды ночных апноэ и желудочковая эктопия взаимосвязаны между собой [85].

Показано, что выраженная десатурация крови в ночные часы является фактором развития фибрилляции предсердий [125] у пациентов с ИБС после проведенного аортокоронарного шунтирования [83]. Однако положение о том, что обструктивные нарушения дыхания во сне приводят к фибрилляции предсердий, пока является гипотезой. Очевидно апноэ сна, как и ожирение, можно отнести к маркерам и предикторам развития фибрилляции предсердий [158]. В то же время другие исследователи выявили, что желудочковые аритмии чаще встречаются у пациентов с тяжелыми формами обструктивных нарушений дыхания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [190].

Однако убедительных данных о причинно-следственной связи в настоящее время не имеется. Рядом авторов выявлено, что вероятность развития аритмий при обструктивных апноэ сна не зависит от возраста, пола и распространенности атеросклероза коронарных артерий [85].

Многие исследования указывают на провоцирующее влияние синдрома ночного апноэ на возникновение нарушений ритма сердца именно при поражении коронарных артерий [144].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о раннем возникновении и быстром прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания позволяют предположить наличие негативного воздействия обструкции дыхания на организм через потенцирование общих патогенетических механизмов: системного воспаления, оксидативного стресса и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, где системному воспалению и свободно-радикальному окислению отводится главное значение, учитывая универсальный характер их участия при патологических процессах в организме [158, 146].

Требуются дополнительные исследования, направленные на изучение взаимоотношений основных патогенетических механизмов атеросклероза (системное воспаление, липидная пероксидация) с функциональной активностью тромбоци-

тов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания, протекающими на фоне ИБС. Одной из проблем, затрудняющих выяснение причинно-следственных взаимоотношений, является однонаправленность изменений при этих патологических состояниях [146, 161].

Российские ученые установили высокую частоту встречаемости обструктивных нарушений дыхания в совокупности с ожирением, при этом прямая корреляция статистически доказана между индексом массы тела и ИАГ [7]. При этом морбидное ожирение как у мужчин, так и у женщин предполагало наличие синдрома обструктивного апноэ сна. Имеются исследования, где достоверной связи между изменением веса и изменением ИАГ не найдено [90] за продолжительный временной промежуток (от нескольких месяцев до нескольких лет).

Наблюдается рост числа крупных неблагоприятных сердечных событий, таких как повторная реваскуляризация и сердечная смертность после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с обструктивным апноэ сна [128].

По мнению ряда исследователей [172], к факторам риска для обструктивных нарушений дыхания относятся мужской пол, возраст, ИМТ ≥ 30 кг/м², ФВ < 25 %, функциональный класс ХСН III–IV, фибрилляция предсердий. Механизм действия обструктивного апноэ сна тромбоцитарного звена при ИБС, очевидно, имеет многофакторную причину.

Возникающий в результате гипоксии и гиперкапнии локальный ацидоз сосудистой стенки сопровождается выделением простаглицина, тромбксана, эндотелина и аденозин-вазопрессина [131, 117], что приводит к повышению вязкости крови и высоты фибриногена в сыворотке крови, также увеличивается способность тромбоцитов к агрегации, а вот фибринолитическая активность понижается [167].

В развитии атерогенеза и образовании артериальных тромбов играют роль определенные факторы: обструктивное апноэ сна оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему путем активизации агрегации тромбоцитов, усиления гемокоагуляции, увеличения медиаторов воспаления и реактивных форм кислорода [167, 112, 114]. После лечения обструктивного апноэ сна наблюдается достоверное снижение формирования реактивных форм кислорода, изменение динамики

ки экспрессии молекул адгезии (уменьшение силы), уменьшение приклеивающей способности лейкоцитов к эндотелию и падение уровня эндотелиального фактора роста [112, 186, 148, 87].

Тем не менее, до сих пор вопросы взаимоотношений обструктивных нарушений дыхания и тромбоцитарного звена гемостаза остаются наименее изученными, а сами результаты изучения гемостаза у больных с обструкцией дыхания во сне носят противоречивый и неоднозначный характер. Так, в трех из пяти исследований изучение агрегации тромбоцитов обнаружено повышение агрегации, а в двух других исследованиях разницы в агрегационном статусе выявлено не было [84].

Требуют изучения и уточнения механизмы и характер изменений тромбоцитарной активности у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания на фоне ИБС, находящихся на антиагрегационной терапии.

1.3. Цитокиновая активность при стабильной ишемической болезни сердца

Одним из патофизиологических механизмов развития и прогрессирования атеротромбоза, наряду с атерогенной дислипидемией, является активация провоспалительных цитокинов, ведущий патофизиологический механизм которой – активация системы анти- и провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, молекул адгезии, хемокинов, растворимых рецепторов апоптоза и ростовых факторов. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют об участии воспаления в развитии атеросклероза и атеросклеротических поражений сосудов [180]. Благодаря сосудистому воспалению происходит прогрессирование течения атеросклероза: от формирования атеросклеротической бляшки до деструкции процесса и создания тромба с окклюзией коронарной артерии (полной или частичной) [71].

До настоящего времени нет точного понимания, как связано воспаление и

риск формирования острых коронарных явлений, которые рассматриваются в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска [4, 65]. В атеросклеротической бляшке сохраняется местное воспаление благодаря провоспалительным цитокинам, которые индуцируют молекулы адгезии и способствуют формированию атеротромботических осложнений [83].

Системное воспаление сложно оценить из-за уникальности цитокиновой реакции. До конца не выяснено, ведущая роль при воспалении принадлежит маркерам или медиаторам сердечно-сосудистой болезни, второстепенная ли роль у них при развитии атеросклероза или они являются главной причиной ускоренного атерогенеза [59]. В доступной литературе нет конкретных ответов на эти вопросы.

Существует предположение, что баланс между про- и противовоспалительными сигналами разрушается при атеросклерозе, который важен для торможения процесса воспаления. Также цитокины участвуют в регуляции активности воспаления при формировании и разрыве атеросклеротических бляшек [29]. Л. И. Бурячковская и соавт. считают, что усиление способности тромбоцитов агрегировать спонтанно, специфично для воспаления, опосредованно можно предположить существование повышения цитокиновой активности [50]. Цитокины в сыворотке крови обнаруживаются в очень низких концентрациях (пг/мл), только в результате развития патологии могут повышаться [59].

В патогенезе нарушений тромбоцитарного звена гемостаза при ИБС провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α играют существенную роль, которые вызывают формирование в эндотелии прокоагулянтов, окиси азота и миокардиального депрессорного фактора. Этот депрессорный фактор провоцирует уменьшение сократимости миокарда. Когда повреждена даже одна венечная артерия, количество ИЛ-10 и ИЛ-6 существенно меняется, что является установленным фактом [32], а многие исследователи рассматривают интерлейкин-6 как ключевой фактор в развитии коронарной болезни сердца через метаболические прокоагулянтные и эндотелиальные механизмы [199, 200]. По мнению Т. Shio и соавт., повышение уровня ИЛ-6 выявлено у больных со стенокардией и коронарным синдромом X и является независимым маркером повышенной смертности при не-

стабильной стенокардии, может быть использован для стратификации исходно при инвазивном вмешательстве [30]. Увеличение уровней ИЛ-6 более 6,1 пк/мл, по мнению Д. Д. Арзамасцева и соавт., является предиктором формирования рестеноза после ангиопластики артерий нижних конечностей [3]. Ряд исследователей выявили у пациентов со смертельным исходом достоверно более низкие уровни провоспалительных ИЛ-6 и INF γ в сравнении с пациентами с благоприятным исходом [23].

В последние годы внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с ролью воспаления в каскаде тромботических механизмов при чрескожных коронарных вмешательствах, особенно при стентировании. Повреждение артерии при имплантации стента, разрыв покрышки бляшки ассоциируются с выраженной воспалительной реакцией, вызываемой локальной секрецией цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) [138]. Локальное высвобождение молекул воспаления сопровождается системным воспалительным ответом.

1.4. Цитокиновая активность при обструктивных нарушениях дыхания во сне

Считается, что причиной повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов после АКШ может быть активация системного воспаления. Выброс содержащихся в α -гранулах тромбоцитов провоспалительных цитокинов ведет к росту активации Т-клеток, миграции миоцитов, которые, взаимодействуя со специальными рецепторами, находящимися на тромбоцитах, вызывают дальнейшую активацию [50].

По мнению А. Agrawal и соавт., цитокины являются первичными активаторами определенных генов, работа которых включается при воспалении [79]. При этом увеличение содержания маркеров воспаления служит прогностическим признаком дестабилизации атеросклероза [61], а больные с высоким содержанием ИЛ-1 β , ИЛ-6 относятся к группе риска неблагоприятного течения заболевания

[69]. Результаты исследования Г. Н. Салаховой свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления даже при стабильной стенокардии на фоне снижения уровней противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [55]. Автором отмечена прямая связь повышения уровней ИЛ-6 с функциональным классом стенокардии [55]. Доказано в ряде исследований, что ИЛ-6 может быть фактором проявления клиники атеросклероза сосудов и у здоровых исследуемых [45, 94].

Имеются доказательства наличия сильной механической взаимосвязи между атерогенезом, воспалением антиоксидантным стрессом [139], особенно в случае разрыва бляшки. Считается, что пусковым механизмом активации клеток является несбалансированная цитокинемия [161]. Провоспалительные цитокины исследованы более глубоко, в отличие от противовоспалительных цитокинов у пациентов при различных формах ишемической болезни сердца. Современные исследования направлены на изучение цитокиновой активности у пациентов с острым инфарктом миокарда, что может позволить в дальнейшем спрогнозировать течение и исход данной патологии [32, 59, 24, 26, 35]. Доказано, что при ОИМ провоспалительные цитокины имеют максимальные значения, а ИЛ-4 и ИЛ-10 – низкие концентрации в отличие от стабильной стенокардии [24].

Интерлейкин-10 вырабатывается моноцитами, которые в свою очередь активированы Т-хелперами. ИЛ-10 способен подавлять выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α макрофагами и формирование их окислительного стресса. В некоторых источниках упоминается, что ИЛ-10 может тормозить апоптоз клеток начинающей образовываться атеросклеротической бляшки, это стимулирует ее рост [77]. В других источниках отмечено, что ИЛ-10 вырабатываются регуляторными Т-клетками, постоянство бляшки осуществлено за счет фиброза этими цитокинами [124]. ИЛ-10 сдерживают патологическую воспалительную реакцию, что помогает восстановить пораженную сердечную мышцу, активизируется фибринолиз, тормозится гемокоагуляция.

Пока не определены конкретные маркеры, отражающие активацию или затухание воспалительного процесса конкретной стадии атеротромбоза, а отсутствие их повышения при некоторых острых формах ИБС наряду с неоднозначно-

стью уровней в разных группах больных, гендерно-возрастные особенности обуславливают диагностическую и прогностическую неоднозначность оценки маркеров цитокиновой активности [28].

Цитокины играют основную роль в регулировании процесса воспаления, который вовлечен в развитие рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств. Увеличение ИЛ-1 α и ИЛ-1 β обнаружено у пациентов с рестенозами после ЧТКА [44]. По данным В. И. Яркова (2008), у пациентов с ИБС через год после АКШ выявляются значительные изменения в системе гемостаза в виде увеличения спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, особенно у пациентов с сопутствующей АГ и гиперхолестеринемией [73].

Известно, что более 50 % пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, получают комбинированную антиагрегантную терапию (АСК и клопидогрел) в предоперационном периоде [80] и 100 % – в течение 1 года после операции.

В работе J. V. Muhlestein (2010) указывается влияние АСК на блокаду синтеза тромбоксана А₂ и способность модулировать воспалительный ответ в течение всего послеоперационного периода путем снижения интенсивности экспрессии маркеров воспаления [150].

Некоторые авторы [163, 101] сообщают о положительном влиянии АСК и клопидогрела на уменьшение количества маркеров воспаления при поражении артерий атеросклеротическими бляшками.

Известно, что ацетилсалициловая кислота проявляет свой противовоспалительный эффект как через подавление экспрессии генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и через активацию провоспалительных цитокинов [74], а производное тиенопиридинов – клопидогрел – опосредует противовоспалительное действие через ингибирование экспрессии маркеров воспаления: СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 и другие. [152].

В работе И. И. Воробьевой (2012) была показана корреляция уровня воспалительных цитокинов с эффектом двойной антиагрегантной терапии с использованием АСК и клопидогрела [11].

По данным Н. В. Цертели (2009), воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются длительной (до 1 года) динамикой специфических маркеров воспаления, а стандартный режим приема антиагрегантов не влияет на проявление воспаления после операции (стентирование коронарных артерий [67]).

Резюмируя данные литературы, можно свидетельствовать, что в настоящее время суть диагностики оценки уровня цитокинов при заболевании сердечно-сосудистой системы заключается в подтверждении его повышения или понижения, а связь активации тромбоцитов с цитокиновым воспалением, как их взаимоотношения при моно- и двойной антиагрегантной терапии, требует изучения.

Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Одномоментные исследования проведены в период с 2012 по 2014 гг. на базе кафедры факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ и «Центра артериальной гипертензии и кардиореабилитации» на базе ГУЗ УОКГВВ согласно разработанному протоколу исследования, одобренному Комитетом по этике ИМЭ и ФК Ульяновского государственного университета.

Диагноз ИБС (код по МКБ I 25.8) у всех пациентов верифицирован согласно клиническим Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца [54]. Функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского кардиологического общества.

Все пациенты находились на диспансерном учете в ГУЗ «Ульяновском областном кардиодиспансере». Пациентам была назначена медикаментозная терапия, согласно клиническим рекомендациям, включающая моно- или двойную 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 I–III функционального класса, в том числе с коронарной реваскуляризацией (стентирование коронарных сосудов) в анамнезе. Все пациенты подписывали информационное согласие на обследования.

Критерии исключения: пациенты, перенесшие коронарную реваскуляризацию в течение 6 месяцев, предшествующих обследованию; пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; с острыми и обострениями хронических заболеваний; хроническая

обструктивная болезнь легких; гематологическими заболеваниями; с язвенными болезнями желудка и 12-перстной кишки, хроническим гепатитом и циррозами; сахарным диабетом; беременные.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование ($n = 148$), составил $55,8 \pm 8,8$ лет. Среди обследованных преобладали мужчины, $n = 109$ (74 %).

Стенокардия напряжения 1 функционального класса наблюдалась у 80 % ($n = 118$), 2 функционального класса – у 15 % ($n = 22$) и у 5 % ($n = 8$) установлен 3 функциональный класс. Пациенты со стентированными коронарными сосудами составили 71 % ($n = 105$).

Сопутствующая артериальная гипертензия 1 степени наблюдалась у 80 пациентов (54 %) и 2 степени – у 68 пациентов (46 %). У обследованных пациентов выявлены сопутствующие факторы кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение 1 и 2 степени.

Средние значения АД на момент обследования: в группе пациентов с обструктивными нарушениями дыхания сна систолическое АД – $148,0 \pm 12,3$ мм рт ст, диастолическое АД – $82,5 \pm 9,1$ мм рт ст, в группе без апноэ сна систолическое АД – $145,5 \pm 15,2$ мм рт ст, диастолическое АД – $78,0 \pm 16,1$. Наблюдалось достоверное превышение уровней артериального давления у пациентов с обструктивными нарушениями сна. Причиной недостижения целевого уровня АД являлась недостаточная дозировка и отсутствие регулярности приема гипотензивных препаратов.

Избыточная масса тела выявлена у 34 % пациентов ($n = 51$), ожирение I степени – у 21 % ($n = 31$) и ожирение II степени у 3 % ($n = 5$). Нормальная масса тела была у 61 пациента (42 %). Пациенты, имеющие избыточную массу тела и ожирение I и II степени, объединены в группу неморбидного ожирения.

Обструктивные нарушения дыхания во сне выявлены у 58 пациентов, средний возраст которых составил $54,1 \pm 8,9$ лет; без сопутствующих обструктивных нарушений – 90 пациентов, средний возраст которых составил $58,2 \pm 8,2$. Среди пациентов с обструктивными нарушениями дыхания преобладали мужчин (81 % vs 19 %), в группе пациентов без обструктивных нарушений дыхания мужчины

составили 69 %, женщины – 31 %. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (2018 г.) по тяжести обструктивных нарушений дыхания пациенты были распределены на группы с легкой степенью (30 %), среднетяжелой и тяжелой степенью (9 %) [62].

Сатурация кислорода у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне составила $95,5 \pm 0,73$ %. У пациентов с легкой степенью тяжести составила $95,2 \pm 0,96$ %, среднетяжелой и тяжелой – $94,46 \pm 0,77$ %.

Базисная терапия ИБС пациентам назначалась в соответствии с Национальными и Европейскими клиническими рекомендациями (2013), включала в себя: β -адреноблокатор, ингибитор АПФ, статины, антиагреганты. Пациенты в 18 % случаев ($n = 27$) имели в анамнезе коронарную реваскуляризацию (стентирование коронарных сосудов) и в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (2013 г.) получали двойную антиагрегантную терапию (в 80 % кардиомагнил, в 20 % тромбо-асс + в 100 % клопидогрел), остальные 82 % пациентов ($n = 121$) получали монотерапию препаратами АСК (в 80 % кардиомагнил, в 15 % тромбо-асс, 5 % аспирин-кардио). 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 терапии препаратами АСК + клопидогрел – 75 + 75 мг/сут). В комплексную терапию пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией дополнительно входили тиазидные диуретики (13 % пациентов). Терапевтическая дозировка применяемых статинов, в 86 % аторвастатин, в группе без обструктивных нарушений дыхания во сне составила $17,14 \pm 8,25$ мг, в группе с обструктивными нарушениями – $16,61 \pm 6,3$ мг. Средние дозы бисопролола в группах без обструктивных нарушений дыхания во сне и с обструктивными нарушениями дыхания составили соответственно $3,88 \pm 2,45$ vs $3,55 \pm 1,28$ мг, эналаприла – $5,75 \pm 0,42$ vs $5,31 \pm 2,3$ мг.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

	Без обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 90		С обструктивными нарушениями дыхания, n = 58	
	Абсолютные цифры	Процентное соотношение	Абсолютные цифры	Процентное соотношение
Возраст (M ± Sd)	54,1 ± 8,8		58,2 ± 8,2	
Женщины	28	31	11	19
Мужчины	62	69	47	81
Стентирование коронарных сосудов	47	52	58	100
Давность реваскуляризации, год (M ± Sd)	1,3 ± 0,3		1,5 ± 0,3	
Инфаркт миокарда в анамнезе	47	52	58	100
Стенокардия напряжения: Функциональный класс I	73	81	45	77
Стенокардия напряжения: Функциональный класс II	12	13	10	17
Стенокардия напряжения: Функциональный класс III	5	5	3	5
Артериальная гипертензия 1 степени	47	52	33	57
Артериальная гипертензия 2 степени	43	47	25	43
Нормальная масса тела	42	46	19	33
Избыток массы тела	26	29	25	43
Ожирение 1 степени	17	19	14	24
Ожирение 2 степени	5	5	0	0
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 ± 1,3		5,1 ± 1,4	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4		1,2 ± 0,3	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 1,3		3,3 ± 1,3	
КА (p = 0,02)	1,6 ± 0,9		1,9 ± 0,9	
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 1,4		3,2 ± 1,5	
Монотерапия (АСК)	77	86	44	76
Двойная терапия (АСК + клопидогрел)	13	14	14	24
Статины (аторвастатин)	80	88	50	86
β-блокаторы:	65	72	40	69
иАПФ	56	62	38	65
Тиазидные диуретики	10	11	10	17

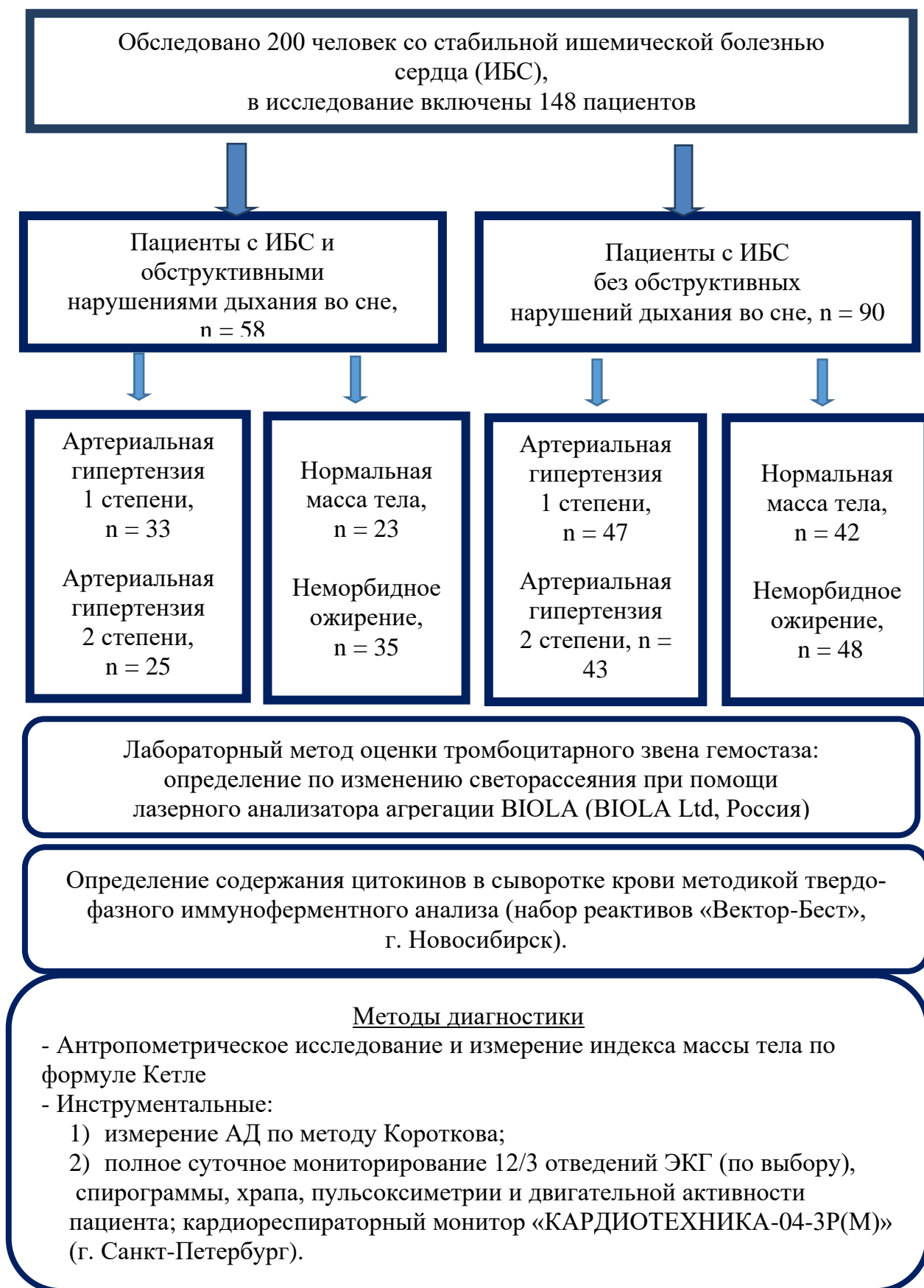


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводилась оценка клинического состояния (жалобы, анамнез, физикальный осмотр, записи амбулаторной карты). Произведено вычисление по формуле Кетле индекса массы тела: $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$, что было включено в антропометрическое исследование. Особое внимание уделяли на наличие жалоб на храп, дневную сонливость, утомляемость, остановки дыхания во сне и беспокойный сон с пробуждениями. Все образцы крови для лабораторных анализов забирались утром натощак (после 12-часового голодания).

Лабораторные методы исследования

Исследование агрегация тромбоцитов было проведено на аппарате BIOLA (BIOLA Ltd, Россия) – лазерный анализатор агрегации тромбоцитов. Использована методика флуктуации светопропускания, агрегация тромбоцитов фиксировалась турбидиметрическим способом. Этот метод на данный момент является общераспространенным при изучении агрегации тромбоцитов. Турбидиметрический метод построен на фиксации изменений светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы. Этот метод является высокочувствительным, поэтому может быть использован для определения спонтанной агрегации или агрегации под действием низких концентраций индукторов.

Забор крови осуществлялся самотеком в пластиковые пробирки с раствором гепарина 0,03 мл (5000 МЕ/мл), жгут накладывался минимальное время. Кровь сразу же была подвергнута обработке на центрифуге (длительность 7 минут) на 1000 оборотах в минуту, в результате чего образуется плазма, богатая тромбоцитами. На скорости 3000 оборотов в минуту при сепарации на центрифуге длительностью 15 минут образуется бедная тромбоцитами плазма.

Изучение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов происходило после сортировки. Калибровка была по светопропусканию – бедная тромбоцитами плазма – 100 % светопропускания, а богатая – 0 %. За единицу был принят размер агрегатов в богатой тромбоцитами плазме. Анализ агрегации тромбо-

цитов выполнялся при температуре 37°C, при этом плазма в течение 5 минут постоянно. Показатель агрегации измеряется в относительных единицах, определяется как определение среднего размера агрегатов во времени, определенном заранее. Через 5 минут после старта перемешивания определяли показатель спонтанной агрегации. Наибольшие значения этих показателей учитывались во время анализа результатов исследования.

Определение степени агрегации определялось после добавления индуктора (единица измерения – относительные единицы при добавлении индуктора 0,1 и 1,0 мкМ АДФ и в процентах – на 5,0 мкМ АДФ), как максимальное приращение светопропускания. Критерием высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами принималось значение 46 % и более на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ [105].

Определение содержания ИЛ-10, ИЛ-6 в сыворотке крови проводили с использованием набора реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) по методике твердофазного иммуноферментного анализа. Использовались два моноклональных антитела с разной эпитопной специфичностью IFN-gamma. На твердой фазе одно из антител блокировано (внутренняя поверхность лунок), второе – конъюгировано с пероксидазой.

Использовался «сендвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа. Выполнение осуществлялось с помощью двухмоноклональных антител с различной специфичностью к данному интерлейкину. Первое антитело обездвижено на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), другое сопряжено с биотином. Количество присоединившегося конъюгата прямо пропорционально количеству цитокина в изучаемом экземпляре. Введение в лунки авидин-пероксидазы является конечной фазой. Раствор в лунках меняет цвет в фазу инкубации с субстратной смесью. Величина окраски и количество соединившихся меченных антител прямо пропорциональны. Количество интерлейкина определяется в данном образце после измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой.

Определение липидного спектра крови выполняли на биохимическом анализаторе BiochemFC-200 (США).

Инструментальные методы исследований

Кардиореспираторный мониторинг проводился на аппарате КАРДИО-ТЕХНИКА-04-3Р(М)», который регистрирует храп, носоротовой поток воздуха, грудные и брюшные усилия, ЭКГ, насыщение крови кислородом, позицию тела. Исследование проводилось с 09:00 до 08:00 следующего дня. На протяжении исследования пациенты в соответствии с указаниями врача функциональной диагностики вели дневник, где отмечали изменения 38 самочувствия, события на протяжении исследования, время сна и бодрствования. Специальной подготовки пациента не требовалось. Исключались физиотерапевтические процедуры в течение суток. Рекомендовался обычный режим труда и отдыха. На время сна пациент самостоятельно устанавливал пульсоксиметр и датчик дыхания (правила установки объяснялись каждому пациенту). Считывание данных и их расшифровку проводил автор исследования.

Измерение артериального давления. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) у пациента измерялось после 10-минутного отдыха в положении сидя. Измерение уровня АД проводили трижды на обеих руках с последующим расчетом среднего показателя. Измерение АД проводилось с соблюдением всех правил и условий, изложенных в Европейских и Российских Национальных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Для обработки материала использовались программы Excell (пакет программ Microsoft Office 2003-2016) и STATISTICA 10 (Statsoft Inc., США).

Полученные данные в виде качественных и количественных признаков регистрировались согласно протоколу исследования и составили компьютерную базу данных. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова В случае нормального распределения значений использовали математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение (SD).

Использовали параметрические, непараметрические методы статистического анализа. 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 между различными количественными характеристиками определяли корреляционную зависимость (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне

Известно, что основным механизмом тромбоцитарного гемостаза является агрегация тромбоцитов [41], а исследование агрегационной активности проводится с различными индукторами и концентрациями. Не изучен до конца вопрос о лабораторных методах определения недостаточной эффективности антитромбоцитарных препаратов, насколько корректно использовать с этой целью методы, в основе которых лежит определение только индуцированной агрегации тромбоцитов [89].

По мнению авторов, 5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов не является специфическим маркером оценки эффективности применения АСК [51, 134] и возникает необходимость применения различных концентраций индуктора для оценки повышенной функциональной активности тромбоцитов. Оценку выраженности дозозависимого тромбоцитарного ответа и наименьшее количество агониста, необходимого для индукции вторичного ответа, можно дать при использовании различных концентраций агониста.

Оценка агрегационной чувствительности производится по спонтанной активации тромбоцитов, а агрегационную активность изучают по АДФ-индуцированной агрегации на различных концентрациях [46]. По мнению авторов, индуцированная агрегация тромбоцитов значительно полезнее при выявлении недостаточности функциональной способности тромбоцитов, чем при их гиперреактивности [10]. В нашем исследовании для оценки индуцированной агрегации тромбоцитов использовался аденозиндифосфат в концентрациях 0,1 мкМ, 1,0 мкМ и 5,0 мкМ. За критерий высокой остаточной реактивности тромбоцитов

на фоне антиагрегантной терапия принимались значения ≥ 46 % на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ [105].

Известно, что концентрация АДФ до 2,5 мкМ является низкой, она вызывает обратимую агрегацию, после которой тромбоциты могут дезагрегировать после первой фазы [46]. По мнению авторов, индуцированная агрегация тромбоцитов более информативна для выявления недостаточной функциональной способности тромбоцитов, чем при их гиперактивации, особенно на фоне антиагрегантной терапии, а сохранение высокого уровня агрегации тромбоцитов (≥ 50 %) на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ на фоне принимаемых препаратов [48].

В то время как адекватная оценка функции тромбоцитов в приближенных к организму условиях возможна только по спонтанной агрегации. При этом следует принимать во внимание различный эффект от применения монотерапии препаратами АСК и его сочетаний с клопидогрелем, а также факторы, влияющие на активность спонтанной агрегации, – низкий уровень ХС ЛПВП и высокое артериальное давление.

При клинической оценке результатов агрегометрии необходимо учитывать не только реакцию на АДФ-индуцированную, но и спонтанную агрегацию тромбоцитов, которая, по мнению ряда исследователей, может быть фактором риска развития тромботических событий [52].

Рядом исследователей показана связь активации тромбоцитов с высокой десатурацией кислорода у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне, которая объясняется повышением уровня эпинефрина и фибриногена при обструктивных нарушениях дыхания во сне, индуцирующего связывание Пб/Ша комплекса на поверхности тромбоцита, что сопровождается повышением агрегации тромбоцитов [149]. Аналогичная направленность изменений функциональной активности тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне была выявлена и другими исследователями [166, 120]. В некоторых работах обнаружена спонтанная агрегация тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне [159, 168].

Высокая коморбидность у пациентов с ИБС и обструктивными нарушения-

ми дыхания во сне объясняет трудности в проведении исследований у этой группы пациентов [181, 33]. У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне артериальная гипертензия относится к часто встречающимся коморбидным состояниям [170], она может коррелировать с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне.

Изучение остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС – по-прежнему актуальный предмет обсуждения. Известно, что АСК обладает переменным и индивидуальным эффектом, обусловленным клиническими, клеточными и генетическими факторами [145, 98]. Одним из возможных факторов, влияющих на антиагрегантный эффект препаратов АСК, может быть синдром обструктивного апноэ сна, у лиц с избыточной массой тела, ожирением и артериальной гипертензией.

Для подтверждения гипотезы о влиянии обструктивных нарушений дыхания во сне на функциональную активность тромбоцитов при стабильном клиническом течении ИБС была оценена агрегация тромбоцитов у 148 пациентов со стабильным течением стенокардии напряжения I-III ф.кл. без учета наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне и характера антиагрегантной терапии.

В ходе исследования характера и частот функциональных нарушений активности тромбоцитов нами установлено, что нормальные значения спонтанной агрегации тромбоцитов регистрируются у 71 % пациентов ($n = 105$). При этом частота встречаемости нормальных значений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов несколько различалась в зависимости от концентрации индуктора: на низкой (0,1 мкМ) концентрации индуктора нормальные значения регистрировались у 66 % ($n = 98$) пациентов, на более высоких концентрациях индуктора нормальные значения регистрировались в 79 % (1,0 мкМ АДФ) и 94 % – 5,0 мкМ АДФ. Средние значения параметров агрегации тромбоцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние значения параметров агрегатометрии у пациентов со стабильной ИБС, n = 148

Параметры агрегации	Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	0,1, мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %)
M ± Sd	1,59 ± 0,6	2,4 ± 1,1	3,2 ± 1,5	31,8 ± 19,6
Min	0,7	1,02	1	10
Max	5,1	8,7	7,6	89,1

Как видно из таблицы 2, повышение средних значений у пациентов наблюдается на спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Оценка распределения пациентов по встречаемости повышенных значений спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации среди пациентов со стабильной ИБС распределилась практически равномерно без достоверных различий: при спонтанной агрегации у 29 и 34 % пациентов при 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации, с тенденцией к меньшей частоте при 1,0 мкМ АДФ агрегации – 21 % и при индукторе 5,0 мкМ АДФ в 6 % случаев. Оценка средних значений повышенных значений агрегационной активности представлена в таблице 3, которая свидетельствует о высоких уровнях всех показателей агрегатометрии.

Как видно из таблицы 3, значения агрегации тромбоцитов на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ, превышающие референтные величины, могут свидетельствовать о чрезмерном антиагрегантном эффекте у данных пациентов. Этот эффект может быть связан с высокой чувствительностью к антиагрегантной терапии.

Таблица 3 – Средние значения гиперагрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС (n = 148)

Параметры	Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.), n = 44	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.), n = 51	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.), n = 27	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %), n = 9
M ± Sd	2,4 ± 0,6	3,6 ± 1,1	5,8 ± 0,2	80,06 ± 3,7
Min	1,84	2,5	5,6	76
Max	5,1	8,7	7,6	89,1

Таким образом, стабильное клиническое течение ИБС без учета наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне и характера антиагрегантной терапии (моно- или двойная) сопровождается сохранением остаточной активности почти у каждого третьего пациента по спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. До настоящего времени механизм повышения спонтанной агрегации тромбоцитов остается не до конца изучен. Известно, что механизмом, поддерживающим высокую спонтанную агрегацию, является активация тромбоцитов: АДФ, ТХА2, факторы виллебранда и эндогенного тромбина, относящиеся к так называемым тромбогенным агонистам [34].

С целью изучения влияния обструктивных нарушений дыхания во сне на агрегационную активность тромбоцитов была оценена агрегатограмма у 58 пациентов с различной степенью обструктивных нарушений (рисунок 2). В качестве группы сравнения выступили пациенты без обструктивных нарушений дыхания во сне (n = 90).

На рисунке 2 представлена сравнительная оценка частоты встречаемости нарушений функциональной активности тромбоцитов между пациентами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания. Она свидетельствует о меньшей встречаемости нормальных значений агрегации тромбоцитов (на 16 %)

среди пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне по сравнению с пациентами, не имеющими обструктивных нарушений. Различия по частоте встречаемости гиперагрегационной активности тромбоцитов характеризуются преобладанием в группе с обструктивными нарушениями дыхания во сне пациентов с повышенными значениями спонтанной (40 % vs 24 %; $X^2_{2 \times 2} = 2,38$; $p = 0,122$) и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной (40 % vs 31 %; $X^2_{2 \times 2} = 0,55$; $p = 0,458$) агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания.

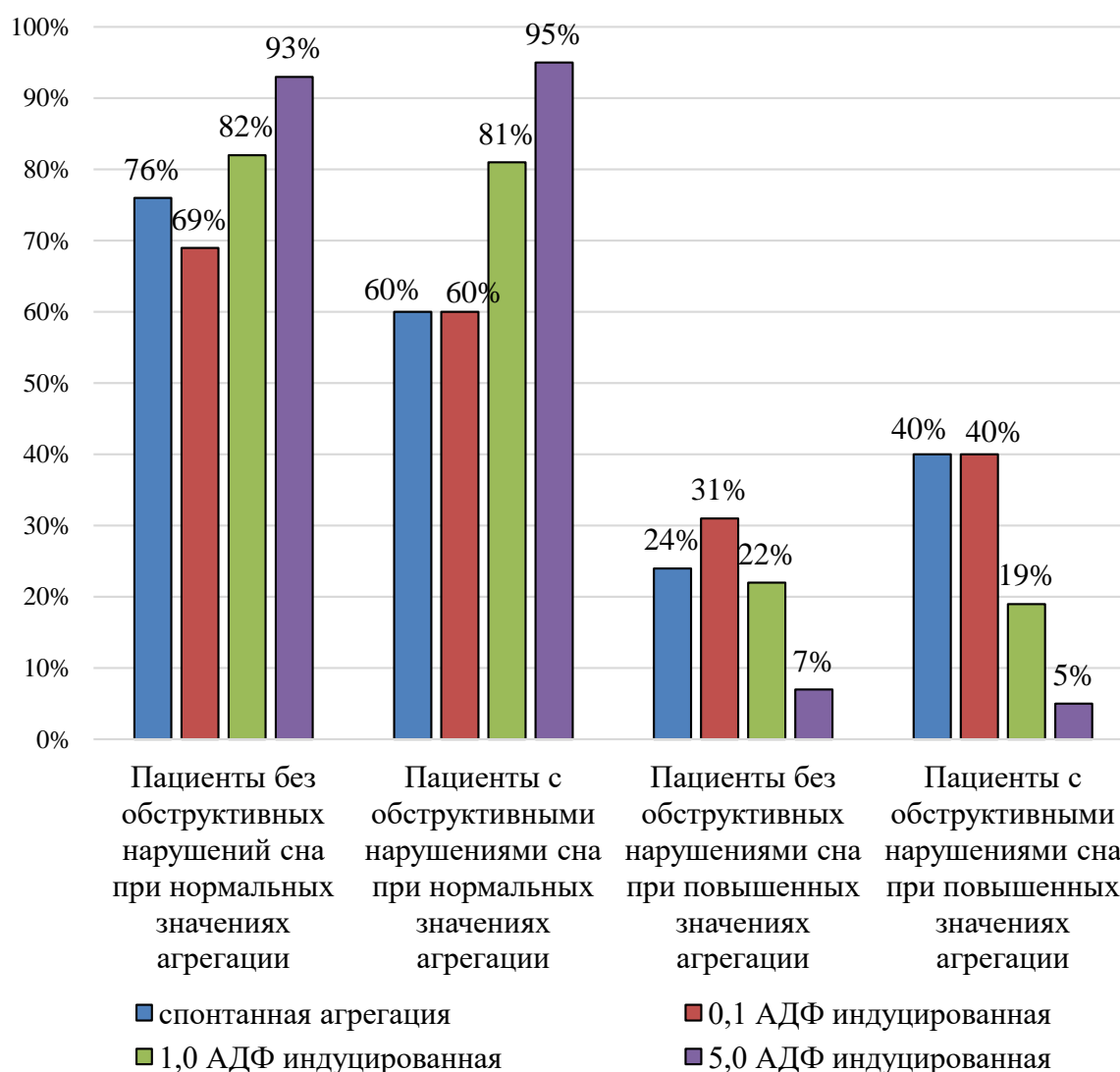


Рисунок 2. Частота встречаемости и характер агрегации тромбоцитов при наличии и отсутствии обструктивных нарушений сна

Оценка параметров агрегатограмм выявила более высокие средние значения у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений (таблица 4). За исключением пациентов с кон-

центрациями индуктора 1,0 мкМ и 5,0 мкМ АДФ, которые были ниже, чем у пациентов без обструктивных нарушений дыхания, что связано с характером антиагрегантной терапии.

Таблица 4 – Показатели агрегатограмм при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Пациенты со стабильной ИБС		Показатели агрегатометрии			
		Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %)
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 90	M ± Sd	1,5 ± 0,5	2,3 ± 0,9	3,2 ± 1,4	33,4 ± 20,7
	Min	0,71	1,02	1	10
	Max	3,3	6,2	7,05	89,1
Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 58	M ± Sd	1,7 ± 0,7	2,6 ± 1,2	2,3 ± 1,7	29,3 ± 17,6
	Min	0,9	1,1	1,05	10
	Max	5,1	7,6	7,6	80
p		0,08	0,1	0,9	0,4

Примечание: p – достоверные различия между группами с отсутствием и наличием обструктивных нарушений дыхания во сне.

Сравнительная оценка выраженности агрегационной активности тромбоцитов по средним значениям показателей, превышающих нормальные диапазоны между пациентами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыха-

ния, не выявила достоверных различий (таблица 5). Обращает на себя внимание, что, несмотря на отсутствие достоверных различий по уровню повышенных значений показателей агрегации, пациенты с обструктивными нарушениями дыхания отмечается тенденция к более высоким средним уровням спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которые превышают таковые у пациентов без обструктивных нарушений дыхания.

Таблица 5 – Средние значения гиперагрегации тромбоцитов у пациентов при наличии или отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

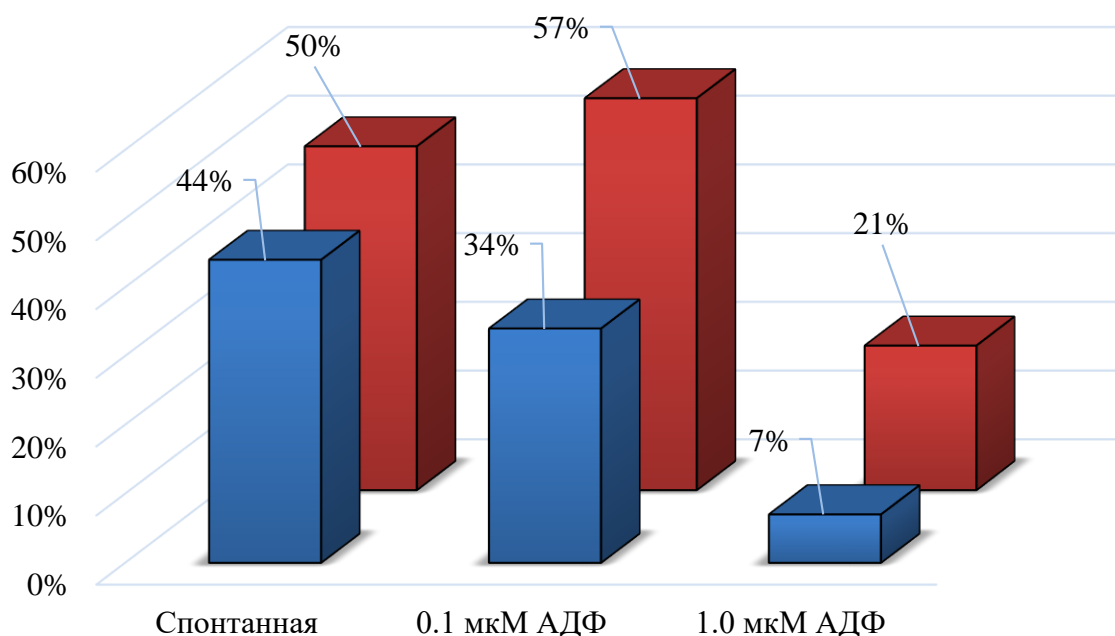
Пациенты со стабильной ИБС		Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.), n = 65	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.), n = 51	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.), n = 28	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %), n = 33
		М ± Sd	2,33 ± 0,4	3,5 ± 0,9	5,7 ± 0,2
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	min	1,84	2,5	5	76
	max	3,3	6,2	7,05	89,1
	М ± Sd	2,43 ± 0,7	3,8 ± 1,3	5,9 ± 0,2	79,5 ± 0,6
Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне	min	1,84	2,5	5	78,9
	max	5,1	8,7	7,6	80
	М ± Sd	2,43 ± 0,7	3,8 ± 1,3	5,9 ± 0,2	79,5 ± 0,6
p		0,8	0,4	0,5	0,8

Примечание: p – достоверные различия между группами с отсутствием и наличием обструктивных нарушений дыхания во сне.

Для оценки влияния тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне (рисунок 3) на частоту встречаемости и агрегационную активность тромбоцитов все пациенты с обструктивными нарушениями дыхания были распределены на

имеющих легкую ($n = 44$) и среднетяжелую (включая тяжелую, $n = 4$) степень ($n = 14$).

Оценка различий по частоте встречаемости повышенной функциональной активности тромбоцитов у пациентов с легкой и среднетяжелой формой обструктивных нарушений дыхания во сне свидетельствует о ее преобладании при среднетяжелой форме по спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на концентрации индуктора 0,1 мкМ АДФ (57 % vs 34 %; $X^2_{2 \times 2} = 1,20$; $p = 0,274$) и 1,0 мкМ АДФ (7 % vs 21 %; $X^2_{2 \times 2} = 1,86$; $p = 0,172$).



■ Легкая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, $n=44$

■ Среднетяжелая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, $n=14$

Рисунок 3. Частота встречаемости гиперагрегации тромбоцитов при легкой и среднетяжелой степени обструктивных нарушений дыхания во сне

Оценка показателей агрегатограммы у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью обструктивных нарушений дыхания во сне выявила наличие прямой связи тяжести апноэ сна с активностью агрегации тромбоцитов (таблица 6). У пациентов с легкой степенью обструктивных нарушений дыхания отмечалось

лишь незначительное повышение спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами, имеющими среднетяжелую и тяжелую степень обструкции дыхания.

Следует отметить, что при среднетяжелой степени обструктивных нарушениях дыхания остаточная гиперреактивность тромбоцитов наблюдается и при 1,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации.

Таблица 6 – Оценка агрегации тромбоцитов при различной степени тяжести обструктивных нарушений сна

Агрегация тромбоцитов	Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %)
Легкая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 44	1,7 ± 0,7	2,4 ± 0,9	3,3 ± 1,5	26,9 ± 13,2
Среднетяжелая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 14	1,8 ± 0,7	3,2 ± 1,9	3,7 ± 2,1	21,11 ± 20,5
p	0,3	0,1	0,3	0,7

Примечание: p – достоверные различия между группами с легкой и тяжелой степенью обструктивных нарушений дыхания во сне.

Анализ агрегации тромбоцитов невозможен и некорректен без учета основного фактора, влияющего на агрегантное состояние крови, – антитромбоцитарной терапии и ее характера. Проведена оценка остаточной гиперреактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, получающих в составе комплексной терапии монопрепараты АСК (n = 121; 82 %) и в сочетании препаратов АСК с клопидогрелем (n = 27; 18 %). Изучение антиагрегантного эффекта монотерапии препаратами АСК у пациентов со стабильной ИБС без поправки на наличие обструк-

тивных нарушений дыхания во сне представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Агрегационная активность тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов со стабильной ИБС, n = 121

Активность агрегации		Пациенты на монотерапии препаратами АСК
Спонтанная агрегация тромбоцитов (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	85 (70 %)
	гиперагрегация, n (%)	36 (30 %)
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	80 (66 %)
	гиперагрегация, n (%)	41 (34 %)
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	107 (89 %)
	гиперагрегация, n (%)	14 (11 %)
5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма ≤ 46 %)	нормоагрегация, n (%)	88 (73 %)
	гиперагрегация, n (%)	33 (27 %)

Анализ активности агрегации тромбоцитов по частоте встречаемости нарушений у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС на фоне монотерапии препаратами АСК, позволил выявить нормальную спонтанную агрегацию тромбоцитов у 70 % пациентов, 0,1 АДФ-индуцированную – у 66 %. Спонтанная гиперагрегация тромбоцитов выявлена у 30 % пациентов, что подтверждает данные других авторов о недостаточном эффекте препаратов АСК на спонтанную агрегацию (В. И. Козловский и соавт., 2013). Выявлена гиперагрегация у 34 % на концентрации индуктора 0,1 мкМ. Частота встречаемости повышенной функциональной активности тромбоцитов на концентрации 1,0 мкМ и 5,0 мкМ составляла 11 и 27 % соответственно. Наличие гиперагрегации тромбоцитов на фоне приема препаратов АСК может указывать на аспиринорезистентность. Полученные данные совпадают с данными других исследователей [48].

Сравнительная оценка агрегации тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания выявила менее выраженный антиагрегантный эффект при монотерапии препаратами АСК, о чем свидетельствуют более высокие средние значения

и большая частота встречаемости спонтанной и 0,1 АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов среди пациентов (рисунок 4). У пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне спонтанная гиперагрегация встречалась реже на 16 %, чем у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне (23 % vs 39 %; $X^2 2 \times 2 2,16$; $p = 0,06$). При 0,1 мкМ индуктора АДФ гиперагрегация встречалась у 32 % и 41 % пациентов соответственно ($X^2 2 \times 2 2,58$; $p = 0,08$).

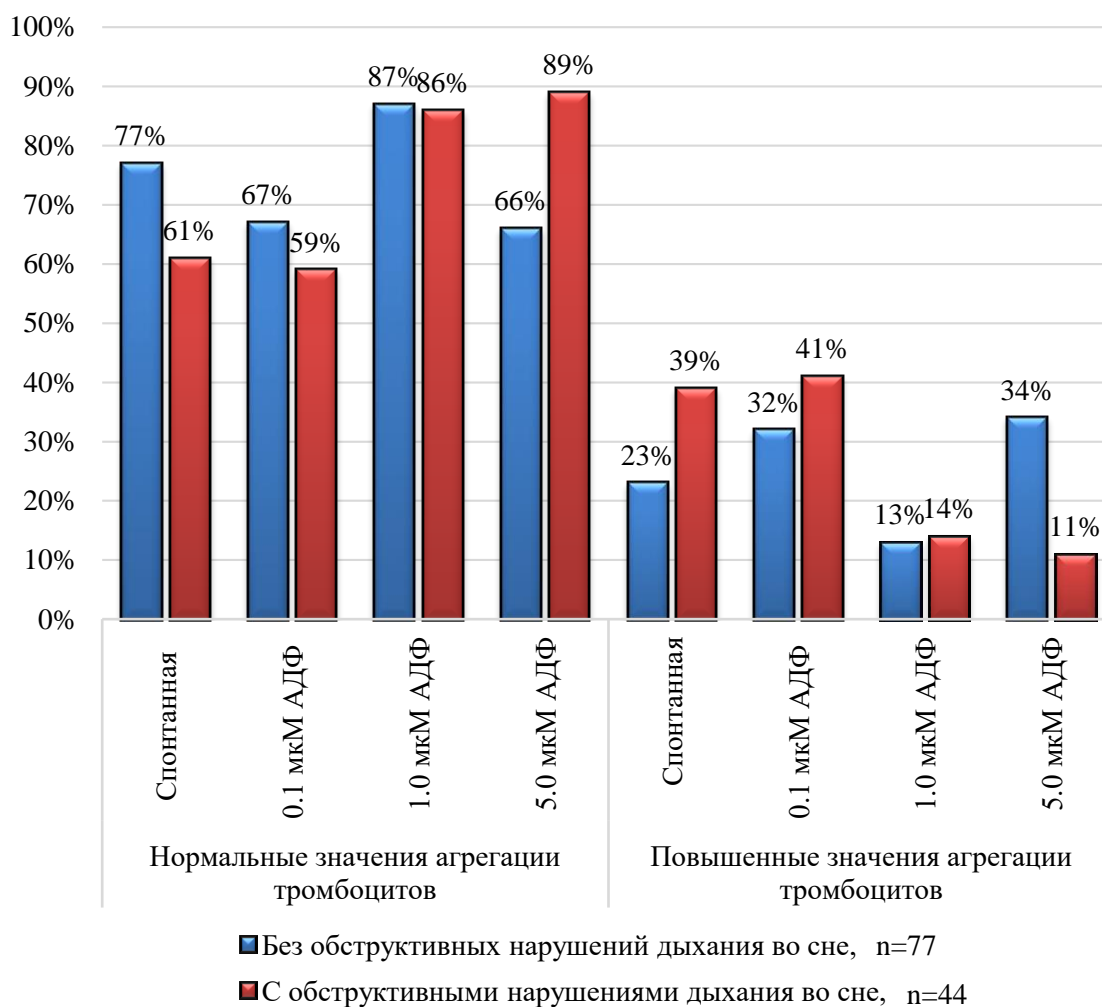


Рисунок 4. Частота встречаемости нормо- и гиперагрегации тромбоцитов на фоне монотерапии препаратами АСК у пациентов с отсутствием и наличием обструктивных нарушений дыхания во сне, $n = 121$

Оценка остаточной реактивности тромбоцитов на концентрации индуктора 5,0 мкМ (≤ 46 %) выявила при антиагрегантной терапии монопрепаратами АСК у 33 пациентов (28 %), из которых - у 7% пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне и у 21 % - без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Вопрос о причинах преобладания высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих обструктивных нарушений дыхания во сне, требует дальнейшего изучения. Считаем, что в данном случае сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов связано не с наличием обструкции дыхания, а с другими причинами, в том числе обусловленными вариабельностью степени торможения агрегации тромбоцитов резистентностью к препаратам АСК, генетическим полиморфизмом и клиническими факторами, в том числе низкой приверженностью к лечению [48].

Анализ влияния сочетанного применения препаратов АСК с клопидогрелем на агрегацию тромбоцитов проведен у 27 пациентов со стабильной ИБС без поправки на наличие и отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне (таблица 8). В обследуемую группу входили 14 пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне и 13 пациентов без обструктивных нарушений дыхания.

Таблица 8 – Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем у пациентов со стабильной ИБС, n = 27

Спонтанная агрегация (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	19 (70 %)
	гиперагрегация, n (%)	8 (30 %)
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	20 (74 %)
	гиперагрегация, n (%)	7 (26 %)
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	нормоагрегация, n (%)	26 (96 %)
	гиперагрегация, n (%)	1 (4 %)
5.0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (≤ 46 %)	нормоагрегация, n (%)	27 (100 %)
	гиперагрегация, n (%)	0

Как видно из таблицы 8, на фоне двойной антиагрегантной терапии остаточная спонтанная гиперагрегация тромбоцитов выявлена у 30 % пациентов, а 0,1 мкМ АДФ-индуцированная – у 26 %, что может свидетельствовать об отсутствии подавления спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

при сочетанном применении препаратов АСК и клопидогрела. О положительном влиянии двойной антиагрегантной терапии на активность агрегации тромбоцитов свидетельствует отсутствие остаточной реактивности тромбоцитов на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ. Частота встречаемости гиперагрегации тромбоцитов на концентрации индуктора 1,0 АДФ составила 4 %.

Сравнительный анализ частоты встречаемости спонтанной агрегации тромбоцитов на двойной антиагрегантной терапии (рисунок 5) свидетельствует о незначительных различиях между пациентами с обструктивными нарушениями дыхания во сне и без обструктивных нарушений дыхания (36 % vs 23 %; $\chi^2 2 \times 2 = 1,96$; $p = 0,16$).

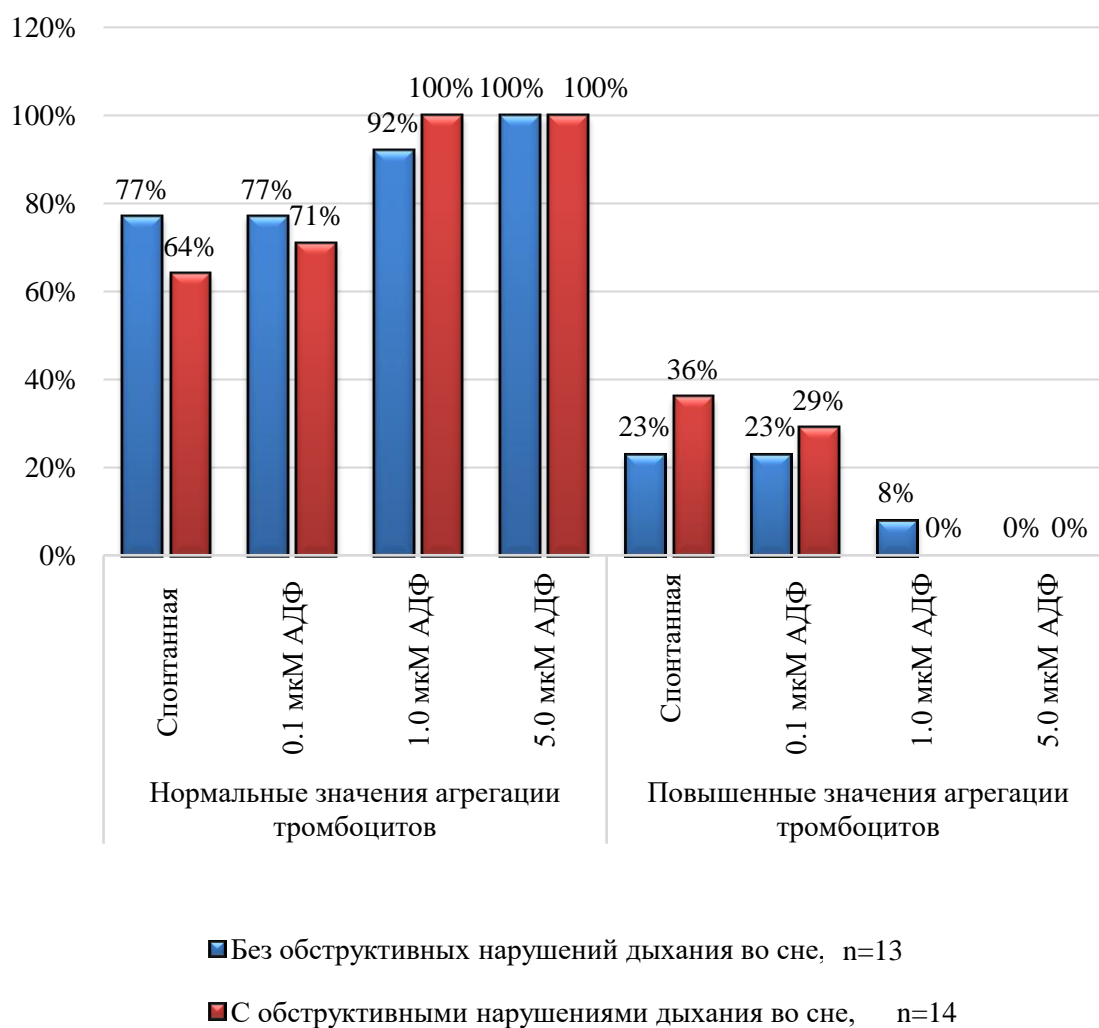


Рисунок 5. Частота встречаемости нормо- и гиперагрегации на фоне терапии препаратами АСК + клопидогрела у пациентов с отсутствием и наличием обструктивных нарушений дыхания во сне, $n = 27$

Антиагрегантная терапия монопрепаратами АСК сопровождается сохранением высокой остаточной реактивности тромбоцитов в 28 % случаев по сравнению с сочетанным применением препаратов АСК и клопидогрела, при котором не выявлены пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов.

Изучение различий по частоте встречаемости остаточной повышенной реактивности тромбоцитов между пациентами с обструктивными нарушениями дыхания на фоне монотерапии АСК выявило ее преобладание у пациентов без апноэ сна, что может быть объяснено низкой приверженностью к лечению, вариабельностью ответа на АСК и генетическими полиморфизмами у пациентов данной группы [1, 17, 142].

3.2. Влияние кардиоваскулярных факторов (АГ и ожирение) на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

В настоящее время доказана связь обструктивных нарушений дыхания во сне с артериальной гипертензией, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма и инсультом [140, 143]. Риск летального исхода при некоррегированных нарушениях обструктивного апноэ сна возрастает в 3 раза [140].

О связи между обструктивными нарушениями дыхания во сне свидетельствуют данные популяционных и когортных исследований [137]. По данным S. Dhillon и соавторов [188], частота встречаемости АГ у пациентов с нарушениями обструкции дыхания во сне составляет 50-90 %. По данным Р. Е. Perrard и соавторов [175], среднетяжелые и тяжелые формы обструктивных нарушений дыхания во сне встречаются чаще и составляют у мужчин: в 15-17 % случаев и у женщин: в 8-9 % случаев. Имеются данные о влиянии этнических и гендерных различий на частоту встречаемости форм тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне [136, 110, 88].

Частота встречаемости обструктивных нарушений дыхания во сне, по данным ряда авторов, составляет от 30 до 56 % [110], при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне и сопутствующей АГ составляет 26-40 % [31]. В настоящее время даже апноэ сна от легкого до умеренного ассоциируется с развитием гипертонии и сердечно-сосудистого риска [86, 171].

Отмечается прямая связь тяжести обструктивных нарушений дыхания с частотой встречаемости АГ [175]. При этом синдром обструктивного апноэ сна коррелирует с артериальной гипертонией в большей степени, чем с избыточной массой тела. До настоящего времени патогенетические механизмы повышения АД во время эпизодов апноэ/гипопноэ до конца не изучены.

Учитывая тесную взаимосвязь обструктивных нарушений дыхания во сне и корреляцию ее тяжести обструктивных нарушений с артериальной гипертензией [175, 86], представляет интерес изучение агрегации тромбоцитов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне и сопутствующей артериальной гипертензией.

Проведено обследование 58 пациентов со стабильной ИБС и обструктивными нарушениями дыхания. Сопутствующая АГ 1 степени выявлена у 33 пациентов (57 %), АГ 2 степени – у 25 (43 %). В качестве группы сравнения выступили 90 пациентов, без обструктивных нарушений дыхания с частотой выявленной артериальной гипертензией 1 степени в 52 % случаев ($n = 47$) и АГ 2 степени в 48 % случаев ($n = 43$).

Оценка частоты встречаемости повышенной функциональной активности тромбоцитов в зависимости от степени артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ИБС (таблица 9) показала преобладание спонтанной гиперагрегации при АГ 1 степени по отношению к АГ 2 степени у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне по сравнению с пациентами, имеющими обструктивные нарушения дыхания во сне ($p = 0,01$).

Таблица 9 – Частота встречаемости гиперагрегации тромбоцитов при различной степени артериальной гипертензии

Параметр агрегатометрии	Степени АГ	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 90	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 58	$\chi^2 2 \times 2$
спонтанная	АГ 1 степени	13 %	14 %	0,00; p = 0,94
	АГ 2 степени	20 %	9 %	10,85; p = 0,01
0,1 АДФ-индуцированная	АГ 1 степени	20 %	22 %	0,07; p = 0,73
	АГ 2 степени	11 %	9 %	0,88; p = 0,34
1,0 АДФ-индуцированная	АГ 1 степени	11 %	12 %	1,68; p = 0,19
	АГ 2 степени	7 %	9 %	1,24; p = 0,26
5,0 АДФ-индуцированная	АГ 1 степени	5 %	9 %	1,34; p = 0,15
	АГ 2 степени	20 %	10 %	0,78; p = 0,18

Примечание: $\chi^2 2 \times 2$ – непараметрическая оценка доверительных интервалов, критерий Пирсона.

Анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с различной степенью АГ и наличием или отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне характеризовался повышенными значениями 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации, независимо от степени АГ и обструктивных нарушений дыхания во сне.

Как при АГ 1 степени, так и 2 степени имелись внутригрупповые различия 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации, которые были достоверны только у пациентов с АГ 1 степени и обструктивными нарушениями дыхания во сне (таблица 10). В группе пациентов с АГ 2 степени отмечалась тенденция к более высоким значениям АДФ-индуцированной агрегации. Возможной причиной этого может быть отсутствие поправки на степень тяжести обструктивных нарушений и характер антиагрегантной терапии [37].

При сравнении частоты встречаемости ВОРТ у пациентов с различной степенью АГ выявлено ее преобладание у пациентов с АГ 2 степени ($\chi^2 2 \times 2 = 5,44$; p = 0,02).

Таблица 10 – Средние значения агрегации тромбоцитов при стабильной ИБС у пациентов с различной степенью АГ при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Параметры	Артериальная гипертензия 1 степени		p	Артериальная гипертензия 2 степени		p
	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 43	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 32		Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 47	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 26	
Спонтанная (норма 1,0 – 1,5 отн. ед.)	1,4 ± 0,5	1,9 ± 0,8	0,01	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,6	0,02
0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн. ед.)	2,3 ± 0,9	2,6 ± 1,3	0,1	2,3 ± 1,0	2,6 ± 1,2	0,4
1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,0 отн. ед.)	3,3 ± 1,3	3,2 ± 1,3	0,5	3,1 ± 1,6	3,4 ± 1,8	0,5
5,0 мкМ АДФ (≥ 46 %)	26,2 ± 13,2	41,8 ± 22,4	0,03	24,9 ± 14,5	30,9 ± 17,5	0,1

Примечание: p – достоверные различия между группами с различной степенью АГ при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне.

Наличие более высоких средних значений агрегации тромбоцитов на концентрации индуктора 5,0 мкМ у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания и АГ может косвенно свидетельствовать о недостаточном эффекте антиагрегантной терапии [48, 10].

Таким образом, наличие артериальной гипертензии 1 и 2 степени у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне сопровождается спонтанной гиперагрегацией тромбоцитов. Сочетание обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ характеризуется более высокими значениями ВРОТ по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания.

Ожирение относится к наиболее важным факторам риска развития обструктивных изменений дыхания [60, 64]. Выявлено достоверное повышение ИМТ по мере утяжеления обструкции как у мужчин, так и у женщин, у которых зачастую отмечается обратная ассоциация между ИМТ и смертностью [64].

По данным отечественных исследователей, у пациентов с ИМТ более 31 кг/м² ИАГ более чем 15 встречается в 26 % случаев, а при ИАГ более 5 – в 60 % случаев [31]. Другие авторы не связывают ИМТ с обструктивными нарушениями дыхания во сне, а считают патогенетически значимым только висцеральное ожирение [166]. Обструктивные нарушения дыхания во сне, АГ и ожирение имеют общие патофизиологические механизмы, при этом прогностическое значение обструктивных нарушений дыхания во сне у больных с АГ и ожирением выявлено только при тяжелой степени обструкции и выраженной десатурации [157], при которых наблюдается более частое развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [60]. Учитывая противоречивые сведения, имеющиеся при проведении ряда исследований, о связи между тяжестью обструктивных нарушений дыхания с риском развития АГ и массой тела [31], было проведено исследование по уточнению значения ИМТ для функциональной активности тромбоцитов при стабильной ИБС.

Исследование проведено в 2 этапа. На 1 этапе оценивалась активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне без учета степени сопутствующей АГ. Все пациенты без обструктивных нарушений дыхания были разделены на имеющих нормальный ИМТ (42 пациента) и неморбидное ожирение, включающее в себя пациентов с избыточной массой тела и ожирением I-II степени (48 пациентов). Среди пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне нормальный ИМТ имели 19 пациентов, неморбидное ожирение – 39 пациентов (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная оценка частоты встречаемости пациентов при отсутствии или наличии обструктивных нарушений сна с нормальной массой тела и неморбидным ожирением

Параметры	Пациенты без обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 90	Пациенты с обструктивными нарушениями дыхания во сне, n = 58
Нормальная масса тела	42 (47%)	19 (33 %)
Неморбидное ожирение	48 (53%)	39 (67 %)
$\chi^2 2 \times 2$	4,53; p = 0,03	13,16; p = 0,003

Примечание: $\chi^2 2 \times 2$ – непараметрическая оценка доверительных интервалов, критерий Пирсона

Обращает на себя внимание отсутствие пациентов с ожирением 2 степени при обструктивных нарушениях дыхания во сне в отличие от пациентов без обструктивных нарушений, где ожирение встречалось у пациентов.

Как видно из представленной таблицы 11, среди пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне преобладали лица с неморбидным ожирением (67 % vs 53 %; $\chi^2 2 \times 2 = 0,72$; p=0,396), что согласуется с имеющимися в литературе сведениями о преобладании лиц с ожирением при обструктивных нарушениях дыхания во сне [60]. Среди пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне преобладали лица с нормальной массой тела (47 % vs 33 %; $\chi^2 2 \times 2 = 1,20$; p=0,273).

Сравнительная оценка выраженности нарушений функциональной активности тромбоцитов (таблица 12) выявила повышенные достоверные различия по спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов при неморбидном ожирении, независимо от наличия или отсутствия у пациентов обструктивных нарушений дыхания во сне. Наличие неморбидного ожирения у пациентов как с наличием, так и с отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне характеризовались достоверно более высокими значениями ВОРТ.

Таблица 12 – Анализ агрегационной активности тромбоцитов с учетом массы тела у пациентов со стабильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне

Параметры	Отсутствие обструктивных нарушения сна, n =90		p	Обструктивные нарушения сна, n =58		p
	ИМТ норма, n = 42	неморбидное ожирение n = 48		ИМТ норма n = 23	неморбидное ожирение n = 35	
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
0,1 мкМ АДФ (норма 1,0 – 2,0 отн.ед.)	2,2 ± 1,03	2,4 ± 0,8	0,3	2,4 ± 0,9	2,8 ± 1,8	0,8
1,0 мкМ АДФ (норма 1,5 – 5,5 отн. ед.)	2,88 ± 1,4	3,2 ± 1,6	0,05	3,4 ± 1,5	3,3 ± 1,9	0,9
5,0 мкМ АДФ (≤ 46 %)	23,7 ± 10,5	38,9 ± 20,4	0,02	28,3 ± 19,4	35,2 ± 18,7	0,01

Примечания: p – достоверные различия между группами с неморбидным ожирением и нормальной массой тела.

Таким образом, неморбидное ожирение у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне сопровождается достоверно более высокими значениями спонтанной агрегацией тромбоцитов по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела. Остаточная реактивность тромбоцитов не связана с ожирением, независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания у пациентов со стабильной ИБС, находящихся на антиагрегантной терапии.

3.3. Цитокиновая активность у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Изучение связи между обструктивными нарушениями дыхания сна и системным воспалением на протяжении последних десятилетий является предметом многочисленных исследований, направленных на выяснение причинно-следственных взаимоотношений и выявление потенциальных диагностических биомаркеров [104, 106, 119, 191]. Многочисленные исследования свидетельствуют о связи хронической и интермиттирующей гипоксии, сопровождающей обструктивные нарушения дыхания во сне системным воспалением [184, 160, 198, 151].

По мнению ряда авторов [164, 195, 176], обструктивные нарушения дыхания во сне могут выступать в качестве пускового механизма системного воспаления, что подтверждает наличие возможной связи между апноэ сна и риском ССЗ. До настоящего времени наиболее распространенными и изученными при ССЗ и обструктивных нарушениях дыхания во сне считаются провоспалительные цитокины: ИЛ-6 и ФНО- α . Роль противовоспалительных цитокинов в развитии атерогенеза и атеротромбоза изучена недостаточно. Z. Yang и соавт. (2000) показали связь эндогенного ИЛ-10 с размером инфаркта и смертностью при экспериментальной ишемии миокарда [107]. Снижение уровня ИЛ-10 способствует нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию острых коронарных синдромов [185], что подтверждается установленной связью между клиническим проявлением нестабильной стенокардии и снижением уровня ИЛ-10.

Неоднозначность и противоречивость связи нарушений дыхания с уровнем цитокинов свидетельствует об актуальности изучения про- и противовоспалительных интерлейкинов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне при стабильной ИБС.

Для анализа цитокиновой активности у пациентов со стабильной ИБС без поправки на факторы кардиоваскулярного риска и обструктивные нарушения дыхания

во сне ($n = 148$) была изучена концентрация в крови провоспалительного (ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) интерлейкинов (таблица 13).

Таблица 13 – Средние значения интерлейкинов у пациентов с ИБС в пределах референтного диапазона

Параметры изучения	Интерлейкин-6 (0-6 пг/мл), n = 118	Интерлейкин-10 (0-9 пг/мл), n = 118
M ± Sd	3,9 ± 2,1	3,8 ± 4,2
Min	0,36	0,01
Max	13,3	13,8

Из 148 пациентов референтные значения ИЛ-6 и ИЛ-10 выявлены у 118 пациентов. Референтный диапазон для ИЛ-6, согласно прилагаемой инструкции, составил 0-6 пг/мл, для ИЛ-10 – 0-9 пг/мл. Средние значения ИЛ-6 составили $3,9 \pm 2,1$ пг/мл, для ИЛ-10 – $3,8 \pm 4,2$.

В ходе исследования повышенные значения цитокинов выявлены у 30 пациентов (20 %) со стабильным клиническим течением ИБС, средние значения которых для ИЛ-6 составили $8,32 \pm 1,9$ пг/мл, а для ИЛ-10 – $11,3 \pm 1,3$ пг/мл (таблица 14).

Таблица 14 – ИЛ-6 и ИЛ-10, имеющие значения выше референтных, вне зависимости от наличия и отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне

Параметры изучения	Интерлейкин-6, пг/мл, n = 30	Интерлейкин-10, пг/мл, n = 30
M ± Sd	8,32 ± 1,9	11,3 ± 1,3
Min	6,3	9,17
Max	13,3	13,86

Сравнительная оценка средних значений повышенных уровней цитокинов между пациентами при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания (таблица 15) во сне показала отсутствие достоверных различий между группами изучаемых цитокинов.

Таблица 15 – Концентрация про- и противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10 выше референтных значений при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Пациенты, n = 30	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
Отсутствие обструктивных изменений	8,11 ± 1,62	10,82 ± 1,42
Наличие обструктивных изменений	8,77 ± 2,22	11,76 ± 1,21
p	0,7	0,3

Примечание: p – достоверность различий между группами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне.

Для изучения цитокиновой активности в зависимости от тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне было проведено исследование уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 у 44 пациентов с легкой степенью и у 14 пациентов со среднетяжелой степенью обструктивных нарушений дыхания во сне (таблица 16).

Как видно из представленной таблицы 16, уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов при легкой степени обструкции достоверно не отличались по сравнению с пациентами со среднетяжелой степенью обструкции.

Таблица 16 – Средние значения интерлейкинов при легкой и среднетяжелой степени обструктивных нарушений дыхания во сне

Степень обструкции нарушений	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
Легкая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 44	8,48 ± 0,67	10,18 ± 1,33
Среднетяжелая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 14	8,84 ± 1,72	12,77 ± 1,51
p	0,2	0,7

Примечание: p – достоверные различия между группами «легкая» и «среднетяжелая степень обструктивных нарушений дыхания во сне».

Таким образом, наличие обструктивных нарушений дыхания сопровождается более низкой концентрацией противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания, что согласуется с данными других авторов [99, 149]

Известно, что применение в составе антиишемической терапии препаратов ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела обеспечивает не только антиагрегантный, но и противовоспалительный эффект. Поэтому изучение антиагрегантной активности тромбоцитов и цитокиновой активности на фоне моно- и двойной терапии антитромбоцитарными препаратами позволяет провести не только сравнение фармакологической эффективности, но и дает возможность уточнить связь антиагрегантного эффекта с состоянием системного воспаления. По мнению ряда авторов [69], оценку баланса иммуновоспалительных медиаторов следует рассматривать в качестве маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования, позволяющих оценить риск развития и прогрессирования заболевания с одновременной объективизацией эффективности антиагрегантной терапии [22].

В ходе исследования была проведена оценка по частоте встречаемости нормальных и повышенных значений интерлейкина-6 и интерлейкина-10 у пациентов на фоне монотерапии препаратами АСК и двойной терапии препаратами АСК и клопидогрела (рисунок 6) без учета obstructивных нарушений дыхания во сне.

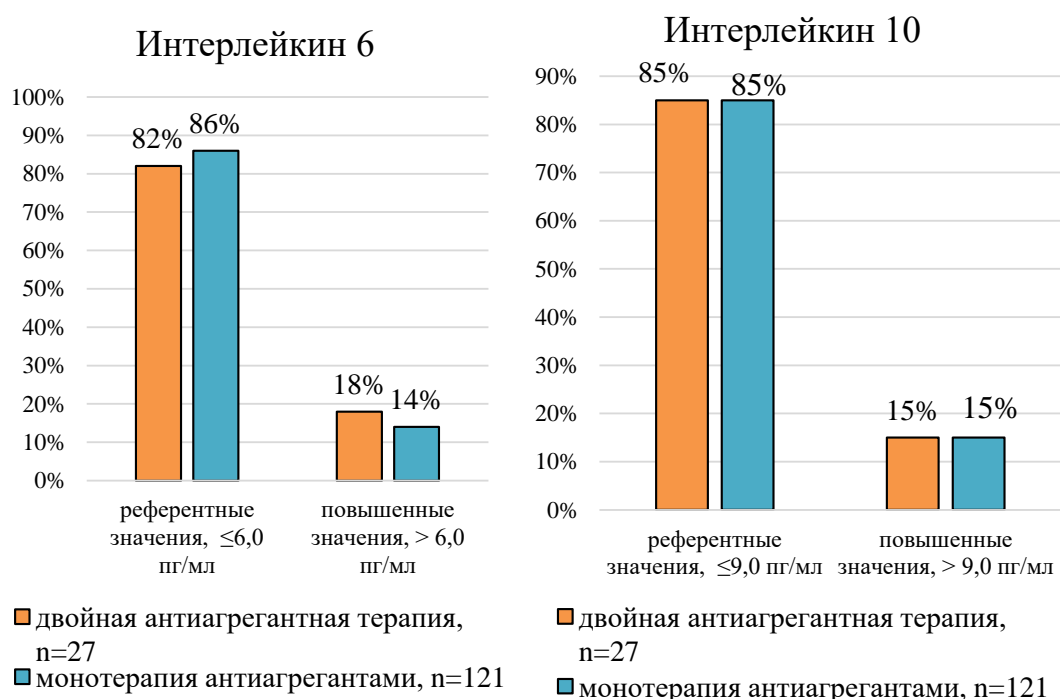


Рисунок 6. Частота встречаемости нормальных и повышенных значений про- и противовоспалительных интерлейкинов на фоне антиагрегантной терапии

Как видно из рисунка 6, повышенные значения провоспалительного интерлейкина-6 на монотерапии препаратами АСК встречаются у 14 % пациентов, а на двойной терапии препаратами АСК и клопидогрела – у 15 % пациентов ($\chi^2_{2 \times 2} = 0,25$; $p = 0,61$). Повышенные уровни противовоспалительного интерлейкина-10 встречались на монотерапии в 15 % случаев, на двойной терапии – в 15 % случаев ($\chi^2_{2 \times 2} = 0,00$; $p = 0,99$).

Средние значения ИЛ-6 у пациентов составили $2,84 \pm 1,6$ пг/мл. У 12 % ($n = 14$) пациентов с повышенными значениями ИЛ-6 средние значения концентрации составили $7,7 \pm 1,6$ пг/мл.

Средние значения противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов без поправки на обструктивные нарушения дыхания во сне составили $2,46 \pm 2,55$ пг/мл у 88 % ($n = 107$). У 12 % ($n = 14$) пациентов были повышенные значения ИЛ-10, средние значения которых составили $9,69 \pm 0,9$ пг/мл.

Оценка средних значений провоспалительного и противовоспалительного интерлейкинов с поправкой на обструктивные нарушения дыхания во сне в зависимости от характера антиагрегантной терапии представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Средние концентрации интерлейкинов у пациентов со стабильной ИБС при монотерапии препаратами АСК

Цитокины, единица измерения	Монотерапия АСК без обструктивных нарушений ($n = 77$)		Монотерапия АСК при об- структивных нарушениях ($n = 44$)		p
	M \pm Sd	95 % ДИ	M \pm Sd	95 % ДИ	
ИЛ-6, пг/мл	$3,84 \pm 2,66$	0,55 - 13,35	$3,87 \pm 2,52$	0,36 - 10,9	0,8
ИЛ-10, пг/мл	$4,65 \pm 4,67$	0,1 - 13,86	$2,78 \pm 3,8$	0,1 - 12,04	0,01

Примечание: p – достоверные различия между группами пациентов без обструктивных и с обструктивными нарушениями дыхания во время сна.

Анализ средних значений ИЛ-6 у пациентов со стабильной ИБС без обструктивных нарушений дыхания, находящихся на монотерапии препаратами АСК, составил $3,84$ пг/мл, что было выше среднереферентных значений ($2,84$ пг/мл). Содержит

жание ИЛ-10 в крови пациентов без обструктивных нарушений дыхания на монотерапии АСК составило 4,65 пг/мл, что было выше среднереферентных значений (2,46 пг/мл). У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания средние значения ИЛ-6 составили 3,86 пг/мл, что также были несколько выше среднереферентных значений (2,84 пг/мл). Содержание ИЛ-10 в крови составило 2,78 пг/мл, что было несколько выше среднереферентных значений (2,46 пг/мл).

Сравнительный анализ концентрации цитокинов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания, находящихся на монотерапии препаратами АСК, выявил наличие достоверных различий по уровню ИЛ-10. Монотерапия у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне сопровождается более низкой концентрацией противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания ($p = 0,01$).

Оценка уровней провоспалительного ИЛ-6 на фоне двойной терапии выявила нормальные значения у 81 % пациентов при средних значениях: $2,77 \pm 1,04$ пг/мл. Повышенный уровень выявлен в 19 % случаев, при средних значениях: $11,33 \pm 2,83$ пг/мл ($p = 0,0006$).

Средние значения противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов на фоне двойной антиагрегантной терапии составили $3,88 \pm 4,42$ пг/мл без поправки на обструктивные нарушения дыхания. Средние значения в пределах референтного диапазона составили $1,66 \pm 2,36$ пг/мл, $n = 23$ (87 %). У 13 % ($n = 4$) пациентов с повышенными концентрациями ИЛ-10 средние значения составили $11,6 \pm 1,05$ пг/мл ($p = 0,02$).

Оценка средних значений провоспалительного и противовоспалительного интерлейкинов с поправкой на обструктивные нарушения дыхания во сне представлена в таблице 18. Обращает на себя внимание, что у пациентов без обструктивных нарушений дыхания значения ИЛ-6 сопровождалось более низкими значениями ИЛ-10 по сравнению с пациентами с обструктивными нарушениями дыхания.

Таблица 18 – Средние концентрации интерлейкинов у пациентов со стабильной ИБС при двойной терапии препаратами АСК и клопидогрелем

Цитокины, единица измерения	Пациенты без обструктивных нарушений дыхания (n = 13)		Пациенты с обструктивными нарушениями дыхания (n = 14)		p
	M ± Sd	95 % ДИ	M ± Sd	95 % ДИ	
IL-6, пг/мл	4,95 ± 4,7	1,61 - 15,47	3,8 ± 2,47	1,61 - 10,23	0,9
IL-10, пг/мл	2,47 ± 1,78	0,1 - 7,15	4,23 ± 2,62	0,1 - 11,12	0,03

Примечание: достоверные различия между группами пациентов без обструктивных и с обструктивными нарушениями дыхания во время сна.

Как видно из представленной таблицы 18, сравнительная оценка различий концентрация про- и противовоспалительных интерлейкинов у пациентов, находящихся на двойной терапии, выявила достоверные различия между уровнями ИЛ-10 у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне, сопровождалась более высокими уровнями противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений, что очевидно связано с компенсаторным повышением противовоспалительного ИЛ-10 для сохранения цитокинового баланса.

Таким образом, в ходе исследования у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне выявлены более высокие значения противовоспалительного ИЛ-10 на фоне двойной антиагрегантной терапии по сравнению с монотерапией, что косвенно свидетельствует о потенцировании противовоспалительных эффектов АСК и клопидогрела [17].

3.4. Сывороточные концентрации провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне и факторами кардиоваскулярного риска (АГ и ожирение)

В настоящее время имеются противоречивые сведения о прямой связи между ожирением и цитокинами. Единичные исследования [147] выявили активацию

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов даже при лёгкой форме обструктивных нарушений дыхания во сне. Однако F. U. Doğan и соавт. [179] не выявили корреляции между ИЛ-6 и тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне и связывают повышение его уровня с коморбидностью [156]. По мнению ряда авторов, одномоментная оценка про- и противовоспалительных цитокинов позволяет более адекватно оценивать и интерпретировать состояния цитокинового баланса при ИБС [36].

Оценка прогностической значимости обструктивных изменений дыханий во сне у больных с АГ и ожирением выявила прямую связь с тяжелой степенью обструкции и десатурации, которые коррелировали с более частым развитием фатальных сердечно-сосудистых событий [60, 157].

При этом ядерный фактор каппа-В является ключевым для активации при интермиттирующей гипоксии, которая наблюдается у пациентов с СОАС, независимо от ИМТ [32]. В литературе недостаточно данных о связи активности системного воспаления с факторами кардиоваскулярного риска при нормальной массе тела [64].

По мнению ряда авторов, висцеральное ожирение коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями [166, 31]. Наиболее изученным из факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне является АГ [60]. Связь между тяжестью обструктивных нарушений и артериальным давлением изучалась рядом авторов [160].

В связи с сопутствующей АГ у всех обследуемых пациентов и невозможностью выделить значение конкретного фактора кардиоваскулярного риска нами было проведено изучение лабораторных маркеров цитокиновой активности при различных индексах массы тела у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне (таблица 19) на фоне артериальной гипертензии.

Таблица 19 – Частота встречаемости повышенных значений интерлейкинов при артериальной гипертензии 1 и 2 степени с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне

Артериальная гипертензия	Пациенты по массе тела	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне	χ^2 2 x 2	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне	χ^2 2 x 2
		ИЛ-6, n = 30			ИЛ-10, n = 30		
АГ 1 степени	Нормальная масса тела	n = 3; 10 %	n = 2; 7 %	0,18; p = 0,66	n = 3; 10 %	n = 3; 10 %	0,00; p = 1,00
	Неморбидное ожирение	n = 5; 17 %	n = 3; 10 %	0,44; p = 0,50	n = 7; 23 %	n = 4; 13 %	0,69; p = 0,40
АГ 2 степени	Нормальная масса тела	n = 7; 23 %	n = 5; 17 %	0,28; p = 0,59	n = 4; 13 %	n = 3; 10 %	0,13; p = 0,72
	Неморбидное ожирение	n = 3; 10 %	n = 2; 7 %	0,18; p = 0,66	n = 4; 13 %	n = 2; 7 %	0,61; p = 0,43

Примечание: χ^2 2 x 2 – непараметрическая оценка доверительных интервалов, критерий Пирсона.

Оценивая частоту встречаемости повышенных значений провоспалительного ИЛ-6 у пациентов с АГ 1 степени и ИМТ $\leq 24,9$, выявили достоверные различия между группами пациентов без обструктивных и с обструктивными нарушениями дыхания во сне (10 % vs 7 %). При оценке частоты встречаемости повышенных значений ИЛ-6 у пациентов с АГ 2 степени отмечалось некоторое преобладание пациентов с нормальной массой тела (23 % vs 17 %) без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Частота встречаемости повышенных плазменных уровней ИЛ-6 у пациентов с обструктивным апноэ сна характеризовалась отсутствием различий между АГ 1 и АГ 2 степени (10 % vs 7 %) при неморбидном ожирении и некоторым преобладанием пациентов с АГ 2 при нормальной массе тела (17 % vs 10 %) (таблица 20).

Таблица 20 – Средние значения интерлейкина-6 выше референтных значений у пациентов с артериальной гипертензией и различной массой тела при наличии и отсутствии обструктивных нарушений сна

Пациенты, n = 30	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне
АГ 1 степени с нормальной массой тела, n = 5	8,04 ± 1,6	9,45 ± 2,06
АГ 2 степени с нормальной массой тела, n = 12	9,03 ± 1,89	9,05 ± 2,76
p	0,01	0,26
АГ 1 степени с неморбидным ожирением, n = 8	7,27 ± 1,25	7,42 ± 0,66
АГ 2 степени с неморбидным ожирением, n = 5	11,28 ± 2,99	9,01 ± 2,67
p	0,0001	0,001

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

Как видно из представленной таблицы 20, у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ 1 степени отмечаются достоверно низкие значения провоспалительного ИЛ-6 по сравнению с пациентами с АГ 2 степени и нормальной массой тела (8,04 ± 1,6 пг/мл vs 9,03 ± 1,89 пг/мл, p = 0,01). Аналогичная направленность по концентрации ИЛ-6 наблюдается и у пациентов с неморбидным ожирением (11,28 ± 2,99 пг/мл vs 7,27 ± 1,25 пг/мл, p = 0,0001) с 1 и 2 степенью артериальной гипертензии.

У пациентов с обструктивным апноэ сна достоверные различия выявлены по концентрации ИЛ-6 при наличии неморбидного ожирения между группами с артериальной гипертензией 1 и 2 степени.

Распределение встречаемости повышенных значений ИЛ-10 среди пациентов АГ 1 и АГ 2 степени выявило некоторое преобладание пациентов с неморбидным ожирением у пациентов с АГ 1 степени по сравнению с АГ 2 степени (7 и 4 %) при отсутствии обструктивного апноэ сна. У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания частота встречаемости повышенных значений ИЛ-10 не различалась по ИМТ и степени АГ (таблица 21).

Таблица 21 – Средние значения интерлейкина-10 выше референтных значений у пациентов с артериальной гипертензией и различной массой тела при наличии и отсутствии обструктивных нарушений сна

Пациенты, n = 30	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне	Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне
АГ 1 степени с нормальной массой тела, n = 5	11,76 ± 0,90	11,54 ± 0,25
АГ 2 степени с нормальной массой тела, n = 12	11,24 ± 1,02	11,44 ± 2,22
p	0,14	0,2
АГ 1 степени с неморбидным ожирением, n = 8	10,36 ± 1,57	10,45 ± 0,67
АГ 2 степени с неморбидным ожирением, n = 5	10,24 ± 2,33	10,58 ± 1,33
p	0,19	0,3

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

Средние значения концентрации ИЛ-10 у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне достоверно не различались между пациентами по индексу массы тела и уровню АД. При АГ 1 степени и обструктивных нарушениях дыхания были достоверно выше средние значения повышенных уровней ИЛ-10 при нормальной массе тела в отличие от пациентов с неморбидным ожирением.

Сравнительная оценка концентраций противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов в зависимости от массы тела и степени АГ не выявила достоверных различий между пациентами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне. Однако отмечается тенденция к меньшим концентрациям противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов с АГ 2 степени и неморбидным ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

Таким образом, среди пациентов с повышенными значениями сывороточной концентрации достоверно более высокие уровни провоспалительного ИЛ-6 встречались с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне при сочетании АГ 1 и 2 степени с неморбидным ожирением. Сывороточная концентрация противовоспалительного ИЛ-10 между группами не различалась.

3.5. Взаимосвязь цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Взаимоотношения про- и противовоспалительных цитокинов с активностью тромбоцитов у пациентов со стабильным течением ИБС и их связь с обструктивными нарушениями дыхания во сне является предметом дискуссии и исследования. Встречаются только единичные работы R. Marcucci и соавт., 2009 [93], указывающие на более высокий риск остаточной реактивности тромбоцитов при отсутствии компенсаторного повышения противовоспалительной активности в ответ на активацию системного воспаления у пациентов на фоне антиагрегантной терапии. Участие тромбоцитов в моделировании системного воспаления [43] позволяет предположить наличие предиктивного значения агрегационной и цитокиновой активности в поддержании хронического воспаления при ИБС, а возникающий цитокиновый дисбаланс определяет характер течения и исход заболевания [15].

Проведена комплексная одновременная сравнительная оценка цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у 90 пациентов со стабильным течением ИБС без обструктивных нарушений дыхания и у 58 пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне с сопутствующей артериальной гипертензией (1 и 2 степени).

Оценка цитокиновой активности показала одинаковую частоту встречаемости повышенных уровней провоспалительного ИЛ-6 среди пациентов как с АГ 1 степени, так и АГ 2 степени, как с наличием, так и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне (рисунок 7).

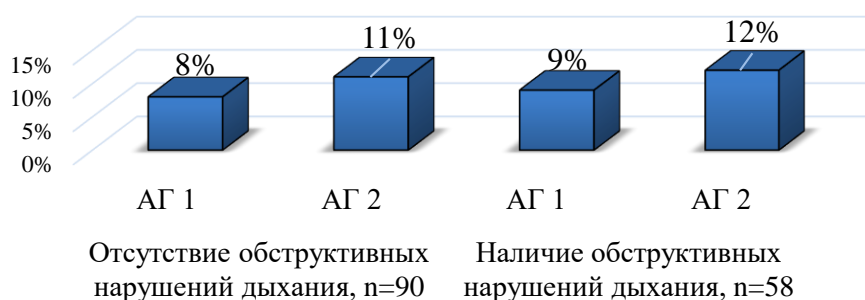


Рисунок 7. Частота встречаемости повышенных уровней ИЛ-6 при различной степени АГ

Сравнительная оценка повышенных уровней ИЛ-6 (таблица 22) показала отсутствие достоверных различий между группами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне. Повышенные ИЛ-6 были выше в 2-3 раза, чем референтные значения в среднем. Следует подчеркнуть, что у пациентов с АГ концентрации провоспалительного ИЛ-6 были выше вне зависимости от обструктивных нарушений дыхания во сне. Это подтверждает имеющиеся в литературе сведения об ассоциации между повышенными уровнями АД и активностью провоспалительного ИЛ-6 вследствие активации ангиотензином-II транскрипции процесса воспаления через ядерный фактор каппа-B [32].

Таблица 22 – Средние значения повышенных концентраций ИЛ-6 у пациентов со стабильной ИБС

Пациенты (n = 30)			Повышенный ИЛ-6 в крови
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 8	M ± Sd	7,5 ± 1,3
		Min	6,3
		Max	9,9
	АГ 2 ст. n = 10	M ± Sd	8,7 ± 2,2
		Min	6,3
		Max	13,3
Наличие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 5	M ± Sd	7,4 ± 0,6
		Min	6,5
		Max	8
	АГ 2 ст. n = 7	M ± Sd	8,9 ± 1,8
		Min	6,5
		Max	11

При оценке противовоспалительной активности крови и частоты встречаемости повышенных значений ИЛ-10 (рисунок 8) наблюдается некоторое преобладание пациентов с АГ 1 степени при обструктивных нарушениях дыхания во сне (15 % vs 11 %).

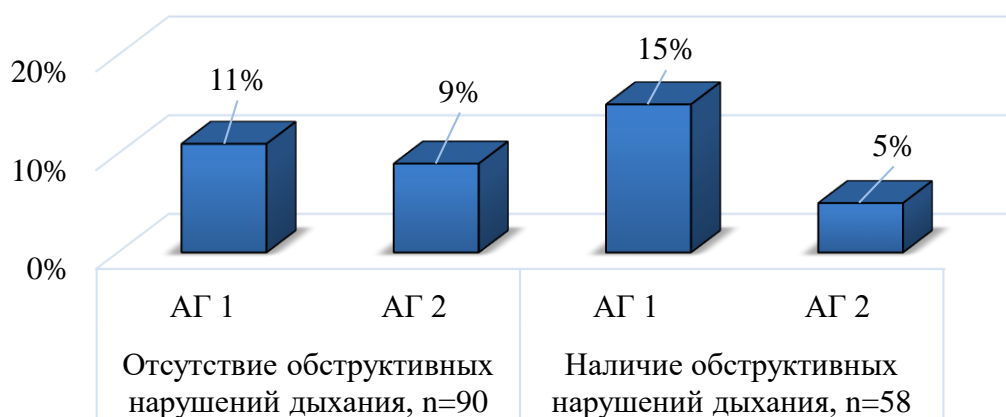


Рисунок 8. Частота встречаемости повышенных уровней ИЛ-10 при АГ 1 и 2 степени

Сравнительная оценка концентраций противовоспалительного ИЛ-10 среди пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне не выявила достоверных различий (таблица 23). Наблюдалась тенденция к более высоким средним значениям ИЛ-10 с увеличением степени АГ (11,7 пг/мл vs 10,3 пг/мл).

Таблица 23 – Средние значения повышенных концентраций ИЛ-10 у пациентов со стабильной ИБС

Пациенты (n = 30)			Повышенный ИЛ-10 в крови
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 10	M ± Sd	11,6 ± 1,1
		Min	9,9
		Max	13,8
	АГ 2 ст. n = 8	M ± Sd	11,9 ± 1,3
		Min	10,2
		Max	13,8
Наличие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 7	M ± Sd	10,3 ± 1,4
		Min	9,2
		Max	12,3
	АГ 2 ст. n = 5	M ± Sd	11,7 ± 0,9
		Min	11,1
		Max	12,4

У пациентов без обструктивных нарушений дыхания различий по концентрации ИЛ-10 между пациентами с АГ 1 и 2 степени не наблюдалось (11,6 пг/мл vs 11,9 пг/мл, $p = 0,5$).

В ходе исследования была выявлена высокая остаточная реактивность тромбоцитов у 33 пациентов (28 %), среди пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне – у 7 % пациентов, без обструктивных нарушений – у 21 %. Изучение ВОРТ у пациентов с повышенными значениями цитокинов выявила ее только у 1 пациента, в то время как с высокой противовоспалительной активностью пациентов не выявлено. Малочисленность наблюдений не позволяет сделать какие-либо выводы, что ограничивает данное наблюдение.

Доказательством, свидетельствующим о сохранении адекватной реакции организма на воспаление, является сохранение баланса соотношений между про- и противовоспалительными цитокинами. По мнению ряда авторов, развитие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов является показателем степени активности атеросклеротической бляшки и прогрессирования ИБС [14].

Для выявления наличия цитокинового дисбаланса у пациентов при стабильной ИБС было проведено сопоставление уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 со средними значениями референтного диапазона, которые для ИЛ-6 составляли: $3,91 \pm 2,14$ пг/мл, а для ИЛ-10 – $3,82 \pm 4,23$ пг/мл (таблица 24). Отмечается меньшее значение ИЛ-6 у пациентов с АГ 1 степенью по сравнению с пациентами, имеющими АГ 2 степени, независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне. Во всех группах отмечается незначительное компенсаторное повышение ИЛ-10 в ответ на повышение концентраций ИЛ-6, за исключением пациентов с АГ 1 степени без обструктивных нарушений дыхания во сне.

Таблица 24 – Соотношение повышенных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими обструктивными апноэ сна, $M \pm Sd$

Обструктивные нарушения дыхания во сне	Пациенты с повышенной концентрацией ИЛ-6 в крови, пг/мл		Пациенты повышенной концентрацией ИЛ-10 в крови, пг/мл	
	Отсутствие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n=8	7,51 ± 1,30	АГ 1 ст. n = 10
АГ 2 ст. n=10		8,74 ± 2,22	АГ 2 ст. n = 8	11,9 ± 1,3
Наличие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n=5	7,43 ± 0,60	АГ 1 ст. n = 7	10,3 ± 1,4
	АГ 2 ст. n=7	8,91 ± 1,82	АГ 2 ст. n = 5	11,7 ± 0,9

Сохранение компенсаторного повышения противовоспалительного интерлейкина-10 в ответ на высокие значения провоспалительного интерлейкина-6 свидетельствует о сохранении цитокинового баланса при стабильной ИБС не зависимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания и сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска (АГ и неморбидное ожирение).

Оценка корреляционных взаимоотношений между про- и противовоспалительными интерлейкинами у пациентов со стабильной ИБС выявила некоторые особенности (таблица 25). У пациентов без обструктивных нарушений дыхания установлена прямая достоверная связь умеренной силы между провоспалительным интерлейкином-6 и противовоспалительным интерлейкином-10 ($R = +0,3$; $p = 0,04$) и обратная – между ИЛ-10 и ИЛ-6 ($R = -0,3$; $p = 0,04$). Обструктивные нарушения дыхания во сне характеризовались наличием достоверной прямой связи ИЛ-6 с ИЛ-10 ($R = +0,3$; $p = 0,05$) и ИЛ-10 с ИЛ-6 ($R = +0,3$; $p = 0,05$).

Таблица 25 – Корреляционные взаимоотношения между цитокинами и обструктивными нарушениями дыхания во сне

Цитокины		ИЛ-6	ИЛ-10
Пациенты без обструктивных нарушений дыхания во сне, n = 30	ИЛ-6	-	+0,3; p = 0,04
	ИЛ-10	-0,3; p = 0,04	-

Продолжение табл. 25

Цитокины		ИЛ-6	ИЛ-10
Пациенты с обструктивными нарушениями дыхания во сне, n = 30	ИЛ-6	-	+0,3; p = 0,05
	ИЛ-10	+0,3; p = 0,05	-

Можно предположить, что активация системного воспаления у пациентов без обструктивных нарушений дыхания сопровождается компенсаторным подъемом противовоспалительной активности, тем самым сохраняется цитокиновый баланс.

Оценка показателей функциональной активности тромбоцитов с уровнем повышенных значений про- и противовоспалительных интерлейкинов представлена в таблице 26. Как видно из представленной таблицы сывороточная концентрация противовоспалительного ИЛ-10 ассоциируется с нормальными значениями спонтанной и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне и степени сопутствующей АГ.

Таблица 26 – Средние значения агрегации тромбоцитов при повышенных концентрациях ИЛ-10 у пациентов с различной степенью АГ при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне

Пациенты			Повышенные значения ИЛ-10	Спонтанная (норма 1,0-1,5 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,0 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (%) (норма 25-70 %)
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания, n = 30	АГ 1 ст. n = 10	M ± Sd	11,6 ± 1,1	1,4 ± 0,5	2,5 ± 0,9	1,9 ± 0,6	18,8 ± 6,3
	АГ 2 ст. n = 8	M ± Sd	11,9 ± 1,3	1,3 ± 0,3	3,6 ± 1,9	1,9 ± 0,9	47,6 ± 28,4

Продолжение табл.26

Пациенты			Повышенные значения ИЛ-10	Спонтанная (норма 1,0-1,5 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,0 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (%) (норма 25-70 %)
Наличие обструктивных нарушений дыхания, n = 30	АГ 1 ст. n = 5	M ± Sd	10,3 ± 1,4	1,5 ± 0,3	2,4 ± 1,3	1,8 ± 0,5	22,8 ± 8,5
	АГ 2 ст. n = 7	M ± Sd	11,7 ± 0,9	1,3 ± 0,3	2,3 ± 1	1,6 ± 0,2	12,3 ± 0,9

В таблице 27 представлена оценка взаимосвязи между провоспалительным ИЛ-6 и агрегацией тромбоцитов у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне, характеризующаяся наличием более высоких значений данного цитокина при низкой концентрации индуктора (0,1 мкМ), при сопутствующей АГ 2 степени.

У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне провоспалительный ИЛ-6 ассоциирован со спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, что косвенно свидетельствует о более высокой агрегационной чувствительности тромбоцитов [46] у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания, у пациентов с 1 и 2 степенью АГ.

Таблица 27 – Средние значения агрегации тромбоцитов при повышенных концентрациях ИЛ-6

Пациенты (n = 30)			Повышенные значения ИЛ-6	Спонтанная (норма 1,0-1,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (норма ≤ 46 %)
Отсутствие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 8	M ± Sd	7,5 ± 1,3	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,5	3,01 ± 1,9	23,4 ± 10,6
	АГ 2 ст. n = 10	M ± Sd	8,7 ± 2,2	1,2 ± 0,2	2,2 ± 0,8	2,6 ± 0,9	34,4 ± 15,2
Наличие обструктивных нарушений дыхания	АГ 1 ст. n = 5	M ± Sd	7,4 ± 0,6	2 ± 0,6	2,6 ± 0,5	3,4 ± 1,8	20,4 ± 6,4
	АГ 2 ст. n = 7	M ± Sd	8,9 ± 1,8	2,4 ± 0,4	2,9 ± 0,5	2,9 ± 1,3	26,5 ± 15,4

Оценка коррелятивных взаимоотношений между повышенными значениями цитокинов и агрегацией тромбоцитов (таблица 28) у пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне показала наличие достоверной обратной связи между противовоспалительным ИЛ-10 на концентрации индуктора 1,0 мкМ ($R = -0,3$; $p = 0,02$) и умеренной силы провоспалительного ИЛ-6 на концентрации индуктора 1,0 мкМ ($R = -0,3$; $p = 0,04$).

У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне выявлена достоверная обратная связь между повышенными значениями противовоспалительного ИЛ-10 и индуцированной агрегацией тромбоцитов на 0,1 мкМ АДФ ($R = -0,4$; $p = 0,005$).

Таблица 28 – Корреляция повышенных значений ИЛ-6 и ИЛ-10 с агрегацией тромбоцитов у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне

Параметры агрегации		Спонтанная (норма 1,0-1,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (≤ 46 %)
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; $p = 0,09$

Продолжение табл. 28

Параметры агрегации		Спонтанная (норма 1,0- 1,5 отн. ед.)	0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,0 отн. ед.)	1,0 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн. ед.)	5,0 мкМ АДФ (≤ 46 %)
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 = 0,05	-0,4; p = 0,005	-0,2; p = 0,2	-0,3; p = 0,07

В ходе исследования не выявлено прямой связи между повышенными значениями ИЛ-6 и гиперагрегацией тромбоцитов у пациентов как с наличием, так и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне, что не позволяет категорично утверждать о возможности использования повышенных значений ИЛ-6 в качестве воспалительного маркера, связанного с функциональной активностью тромбоцитов при заболеваниях коронарных артерий [196].

Считаем, что использование ИЛ-6 в качестве маркера активности тромбоцитов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне более обоснованным.

Таким образом, выявленное повышение сывороточных концентрация провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов со стабильной ИБС сопровождается сохранением цитокинового баланса, независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне. Повышенные значения провоспалительного ИЛ-6 у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне наблюдается при наличии сопутствующей АГ 1 и 2 степени, в отличие от пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне, где повышение ИЛ-6 только при АГ 2 степени. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о более выраженной активации системного воспаления у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне независимо от степени АГ через эндотелиальные механизмы [200].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностической значимости и контроля эффективности антиромбоцитарной терапии в кардиологической практике является наиболее обсуждаемой [48]. Особое место занимают вопросы, связанные с тестированием функциональной активности тромбоцитов, уточнением механизмов и частоты встречаемости недостаточной эффективности антиагрегантной терапии [10, 33].

Известно, что агрегация и активация тромбоцитов играют ключевую патофизиологическую роль в развитии ишемических событий [105]. Предложено понятие «глобального фенотипа с высокой реактивностью тромбоцитов», при котором появляются тромбоциты с интенсивной реакцией. До настоящего времени оптимальный метод количественной оценки реактивности тромбоцитов, а также определения порогового значения тромбоцитов при антиагрегантной терапии является предметом дискуссии. Оценка функциональной активности тромбоцитов при стабильном течении ИБС у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне не выявила принципиальных различий по выраженности спонтанной и индуцированной слабой концентрацией АДФ (0,1 мкМ) функциональных нарушений, которая характеризовалась гиперактивностью тромбоцитов в 30 % случаев.

Механизм и клинико-диагностическое значение повышения спонтанной агрегации тромбоцитов остается неясным до настоящего времени. Предполагается, что низкие концентрации АДФ (до 2,5 мкМ) вызывают первичную (обратимую) агрегацию [46], отражают дозозависимый ответ и агрегационную чувствительность тромбоцитов, а индуцированная агрегация на различных концентрациях АДФ оценивает агрегационную активность.

Наличие обструктивных нарушений дыхания во сне с учетом степени тяжести заболевания выявило более значимые по частоте встречаемости нарушения спонтанной и АДФ-индуцируемой на концентрации 0,1 мкМ и 1,0 мкМ АДФ гиперагрегации тромбоцитов, меньшую частоту регистрации нормальных показателей агрегатограммы (на 16 %) у пациентов со среднетяжелой формой обструктивных нарушений дыхания во сне.

Многочисленные исследования по оценке высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) проведены при антиагрегантной терапии у пациентов после ЧКВ [193, 103]. Исследованию ВОРТ при стабильной ИБС с неоднозначностью порогового уровня показателя посвящены работы других авторов [10, 51, 130].

Характер антиагрегантной терапии определяет выраженность ответной реакции тромбоцитов на индуктор агрегации. Спонтанная агрегация тромбоцитов, отражающая чувствительность тромбоцитов к индуктору, наряду с низкой концентрацией АДФ, не зависит от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне, характера антиагрегантной терапии и сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска.

Анализ функциональной активности тромбоцитов с учетом характера антиагрегантной терапии выявил ВОРТ у 28 % пациентов при терапии монопрепаратами АСК, по сравнению с отсутствием случаев ВОРТ у пациентов, получающих препараты АСК и клопидогрел. Выявленная ВОРТ у 7 % пациентов с обструктивными нарушениями дыхания при преобладании пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне (21 %) не позволяет категорично отнести обструктивные нарушения дыхания во сне к фактору риска поддержания ВОРТ и требует дополнительных исследований на более репрезентативной выборке пациентов. К возможным общим механизмам сохранения ВОРТ можно отнести вариабельность степени торможения агрегации тромбоцитов, резистентность к препаратам АСК, генетические и клинические факторы, в том числе низкую приверженность к лечению [48].

Ряд авторов рассматривают добавление клопидогрела к препаратам АСК как один из методов повышения эффективности монотерапии через преодоление резистентности к АСК [165, 11].

Имеющиеся в литературе сведения о связи тяжести обструктивного апноэ сна и ожирения неоднозначны. Ряд авторов [7, 31] выявили преобладание пациентов с ожирением только при средней и тяжелой форме обструктивных нарушений

дыхания во сне. Другие исследователи показали прямую связь ожирения с легкой степенью обструктивных нарушений дыхания [136, 181].

По мнению некоторых авторов [157], отсутствует прямая связь ожирения с тяжестью обструктивного дыхания во сне при сопоставлении окружности талии и сатурации кислорода. Противоречивость результатов исследования может быть связана с неоднородностью клинических групп, сопутствующей полиморбидностью и характером медикаментозной терапии.

Учитывая противоречивость результатов проспективных исследований по прогностической значимости избыточной ИМТ и ожирения, в том числе на показатели смертности, которая связана не только с ИМТ, но и этническими особенностями [88, 136], появился термин «индивидуальное нормальное ИМТ». Изучение влияния таких сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска, как ожирение у пациентов с наличием обструктивных нарушений дыхания во сне, учитывая тесную взаимосвязь и взаимовлияние между указанными состояниями, имеет не только диагностическое, но и клиническое значение [58].

В ходе исследования подтверждено значение неморбидного ожирения, как единого патогенетического фактора, влияющего на агрегацию тромбоцитов, независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне. Неморбидное ожирение у пациентов с наличием или отсутствием апноэ сна сопровождается достоверно более высокими значениями спонтанной агрегацией тромбоцитов и достоверно высокими значениями ВОРТ по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела, что подтверждает значение массы тела в патогенезе нарушений тромбоцитарного звена гемостаза при стабильном течении ИБС [31].

Выявленное в ходе исследования значение артериальной гипертензии в качестве патогенетического фактора, участвующего в нарушении тромбоцитарного звена гемостаза, подтверждается наличием у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне спонтанной гиперагрегацией тромбоцитов по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания во сне. При этом сочетание

синдрома апноэ сна и АГ характеризуется более высокими значениями ВОРТ по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания.

Проведенное исследование подтвердило преобладание среди лиц с обструктивными нарушениями дыхания во сне пациентов с ожирением [60], сохранением повышенной спонтанной гиперагрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии, независимо от обструктивных нарушений дыхания во сне. Анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов показал преобладание гиперагрегационной активности при обструктивных нарушениях дыхания. В исследовании не выявлено связи между ВОРТ и ИМТ, как у пациентов с наличием, так и отсутствием синдрома апноэ сна, что свидетельствует об отсутствии патогенетического значения неморбидного ожирения на остаточную реактивность тромбоцитов, которая обусловлена характером антиагрегантной терапии.

Проведенные исследования по изучению содержания провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 при стабильном клиническом ИБС в зависимости от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне выявили низкую противовоспалительную активность крови по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания, что согласуется с имеющимися результатами других авторов [185].

Оценка указанных цитокинов у пациентов со стабильной ИБС без поправки на наличие или отсутствие обструктивных нарушений дыхания во сне с учетом характера антиагрегационной терапии выявила отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости повышенных концентраций провоспалительного ИЛ-6 у 14 % пациентов на фоне монопрепаратов АСК и у 15 % пациентов на двойной антиагрегационной терапии. Повышенные концентрации противовоспалительного ИЛ-10 встречались с одинаковой частотой как на моно-, так и на двойной антиагрегационной терапии – 15 % случаев. Детализация про- и противовоспалительной активности с учетом наличия обструктивных нарушений дыхания во сне показала менее выраженные концентрации провоспалительного ИЛ-6 на фоне компенсаторно более высоких уровней противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, что свидетельствует о более

выраженном противовоспалительном эффекте сочетанного применения препаратов АСК и клопидогрела по сравнению с монотерапией АСК [96].

В ходе исследования выявлено, что стабильное клиническое течение ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне сопровождается повышением концентрации провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 у 20% обследуемых пациентов. Среди пациентов с синдромом апноэ сна встречались достоверно более высокие уровни провоспалительного ИЛ-6 при сочетании АГ 1 и 2 степени с неморбидным ожирением. Сывороточная концентрация противовоспалительного ИЛ-10 между группами не различалась. Отмечаются независимо от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне несколько более высокие уровни ИЛ-6 у пациентов с АГ 2 степени, что подтверждает связь между провоспалительной активностью и повышенным уровнем АД, обусловленного активацией ангиотензинном-II ядерного фактора каппа-В [32]. Параллельно повышению уровня ИЛ-6 отмечалось компенсаторное повышение противовоспалительного ИЛ-10. Сохранение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, независимо от наличия или отсутствия нарушений дыхания во сне, свидетельствует о стабильности течения атеросклероза и прогрессировании ИБС, что отражается клинической стабильностью и корреляционных взаимоотношений между цитокинами при сохранении некоторых различий. У пациентов со стабильным клиническим течением ИБС при наличии синдрома апноэ сна выявлена достоверная обратная связь между повышенными концентрациями противовоспалительного ИЛ-10 и индуцированной 0,1 мкМ АДФ агрегацией тромбоцитов на ($R = -0,4$; $p = 0,005$). У пациентов без обструктивных нарушений дыхания во сне выявлена достоверная обратная связь между индуцированной 1,0 мкМ АДФ агрегацией тромбоцитов и повышенными концентрациями провоспалительного ИЛ-6 ($R = -0,3$; $p = 0,04$), и противовоспалительного ИЛ-10 ($R = -0,3$; $p = 0,02$).

Выявленная в ходе исследования корреляция повышенных значений противовоспалительного ИЛ-10 с нормальными значениями спонтанной и АДФ-индуцируемой агрегацией тромбоцитов, независимо от наличия или отсутствия

обструктивных нарушений дыхания во сне позволяет отнести повышенные уровни противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-6 к маркерам чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации, активность которых зависит от характера проводимой антиагрегантной терапии.

Имеющиеся в литературе данные о модуляции тромбоцитами цитокиновой активности нашли свое подтверждение в результатах нашего исследования, которые свидетельствуют о связи нарушения тромбоцитарного звена гемостаза с активностью цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, механизм которого требует дальнейшего изучения [180].

ВЫВОДЫ

1. В 30 % случаев у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца наблюдаются повышенные значения спонтанной и индуцированной низкой дозой АДФ (0,1 мкМ) агрегацией тромбоцитов независимо от обструктивных нарушений дыхания во сне и применяемой антиагрегантной терапии. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов наблюдается у 28 % пациентов на монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты.

2. Спонтанная гиперагрегация и высокая остаточная реактивность тромбоцитов выявлена у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне при сочетании артериальной гипертензии 1 и 2 степени с неморбидным ожирением.

3. Повышенные сывороточные концентрации противовоспалительного ИЛ-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 (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел).

4. Сывороточные концентрации провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 выше референтных значений выявлены при стабильной ишемической болезни сердца у 20% обследуемых пациентов. Повышение сывороточных концентраций провоспалительного ИЛ-6 доказано при сочетании артериальной гипертензии 2 степени и неморбидного ожирения у пациентов как с наличием, так и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне.

5. Выявлена достоверная обратная связь между повышенными концентрациями противовоспалительного ИЛ-10 и индуцированной 0,1 мкМ АДФ агрегацией тромбоцитов у пациентов при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне, между повышенными уровнями ИЛ-10 и индуцированной 1,0 мкМ АДФ агрегацией тромбоцитов при отсутствии синдрома апноэ сна, а также между повышенными концентрациями провоспалительного ИЛ-6 и индуцированной 1,0 мкМ АДФ агрегацией тромбоцитов при отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечащему врачу пациента со стабильной ишемической болезнью сердца при сопутствующем сочетании артериальной гипертензии и неморбидного ожирения рекомендуется назначить проведение кардиореспираторного мониторинга для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна.

2. 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 ИЛ-10 и спонтанной агрегации тромбоцитов.

3. При назначении пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца антиагрегантной терапии необходимо учитывать сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов ($ВОРТ \geq 46\%$) 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 спонтанной агрегации с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов при индивидуализации антиагрегантной терапии и ее связь с активностью цитокинов у пациентов при стабильном клиническом течении ИБС с сопутствующими факторами кардиоваскулярного риска для уточнения антиагрегантного и противовоспалительного эффектов антиагрегантных препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АСК – ацетилсалициловая кислота

ГУЗ УОКД – Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновский областной кардиодиспансер»

ГУЗ УОКГВВ – Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»

РФ – Российская Федерация

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

США – Соединенные Штаты Америки

ОКС – острый коронарный синдром

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ

ИМТ – индекс массы тела

ФВ – фракция выброса

ИЛ – интерлейкин

INF γ – интерферон γ

ОИМ – острый инфаркт миокарда

АКШ – аортокоронарное шунтирование

СРБ – С-реактивный белок

АД – артериальное давление

ХС ЛПВП – холестерин липиды высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липиды низкой плотности

КА – коэффициент атерогенности

ТГ – триглицериды

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора

ТХА2 – тромбоксан А2

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О. В. Тиклопидин и клопидогрел – есть ли повод для противостояния? [Текст] / О. В. Аверков // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 1. – С. 33–40.
2. Ананьева, Н. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе [Текст] / Н. Ананьева, А. Хренов, Ш. Хаузер // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – № 2. – С. 10–15.
3. Арзамасцев, Д. Д. Эндоваскулярная пластика и сосудистое воспаление: взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей [Текст] / Д. Д. Арзамасцев, А. А. Карпенко, Г. И. Костюченко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С. 51–56.
4. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза [Текст] / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–56.
5. Асейчев, А. В. Механизм активации АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов под действием окислительно модифицированного фибриногена [Текст] / А. В. Асейчев, О. А. Азизова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 268–272.
6. Белоносов, Д. А. Взаимосвязь между уровнем воспалительного ответа, агрегацией тромбоцитов и клиническим состоянием больных при эндоваскулярном лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Д. А. Белоносов. – М., 2015. – 165 с.
7. Бузунов, Р. В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук [Текст] / Р. В. Бузунов. – М., 2003. – 44 с.
8. Вейн, А. М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн, Т. С. Елигулашвили, М. Г. Полуэктов. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310 с.

9. Влияние клопидогреля на интегральные показатели системы гемостаза и реологии крови в восстановительном периоде инфаркта миокарда [Текст] / Е. В. Супрун, З. Ш. Голевцова, Е. В. Усачева [и др.] // Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии : сб. науч. тр. – Омск, 2003. – С. 150–153. – (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.». Вып. 3 (24)).

10. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами [Текст] / Н. А. Мазур, А. А. Ломоносова, Е. А. Золотова [и соавт.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 74–78.

11. Воробьева, И. И. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом : дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / И. И. Воробьева. – М., 2012. – 137 с.

12. Галяутдинов, Г. С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ИБС [Текст] / Г. С. Галяутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С.3 – 6.

13. Гончаров, А. П. Синдром ночного апноэ у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса : дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А. П. Гончаров. – М., 2010. – 107 с.

14. Гордеева, Е. К. Динамика уровня противовоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса [Текст] / Е. К. Гордеева, А. Х. Каде // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 3. – С. 50–53.

15. Гордеева, Е.К. Изменения цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения [Текст] / Е. К. Гордеева, А. Х. Каде // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 15–21.

16. Гордеева, М. А. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / М. А. Гордеева. – Волгоград, 2014. – 23 с.

17. Гринштейн, Ю. И. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? [Текст] / Ю. И. Гринштейн, А. А. Косинова, И. Ю. Гринштейн // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 682–689.

18. Демографический ежегодник России 2013: Статистический сборник [Текст]. – М.: Росстат, 2013. – 543 с.
19. Довгалевский, В. Л. Острый коронарный синдром патогенез, клиническая картина, аспекты лечения / В. Л. Довгалевский // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 1 (1). – С. 13–15.
20. Зимин, В. Н. Результаты применения стентов с антипролиферативным покрытием в рентгеноэндоваскулярном лечении хронических тотальных окклюзий коронарных артерий : дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / В. Н. Зимин. – Москва, 2011. – 137 с.
21. Зубаирова, Л. Д. Функции и диагностическое значение микровезикул в крови [Текст] / Л. Д. Зубаирова, Д. М. Зубаиров И. А. Андрушко // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы 2–й Всерос. (с междунар. участием) науч. конф. – М., 2005. – С. 109–110.
22. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология: научно-практический журнал. – 2010. – Т. 50, № 2. – С. 69–72.
23. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда [Текст] / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Я. Г. Спирякина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 5–9.
24. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме [Текст] / Р. Г. Оганов, Н. Э. Закирова, А. Н. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19
25. Индивидуальный подбор дезагрегантной терапии в кардиологии – наступило ли его время? Клиническое наблюдение [Текст] / А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская, О. С. Покровская [и др.] // Трудный пациент. – 2009. – № 3. – С. 12–15.
26. Инфаркт миокарда и воспаление [Текст] / И. И. Чукаева, О. Т. Богова, И. М. Корочкин, В. А. Алешкин // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 4, № 11. – С. 19–23.

27. Каткова, О. В. Терапия аспирином: новый взгляд на старую проблему [Текст] / О. В. Каткова, П. С. Лагута, Е. П. Панченко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2007 – Т. 13, № 2. – С. 9–14.
28. Качковский, М. А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы [Текст] / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 690–697.
29. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России [Текст] / В. И. Коненков, А. В. Шевченко, В. Ф. Прокофьев, В. Н. Максимов // *Кардиология*. – 2012. – № 7. – С. 22–29.
30. Липунова, А. С. Особенности микроваскулярных расстройств у больных с кардиальным синдромом X: дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / А. С. Липунова. – Волгоград, 2014.– 164 с.
31. Литвин, А.Ю. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром [Текст] / А. Ю. Литвин, И. Е. Чазова, Р. А. Галяви // *Доктор.ру*. – 2007. – № 4 (35). – С. 5–9.
32. Лутай, М. И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе [Текст] / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // *Украинский кардиологический журнал*. – 2007. – № 5. – С. 37–47.
33. Магомедова, Н.М. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски [Текст] / Н. М. Магомедова, Е.З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2016. – № 10 (3). – С. 210–219.
34. Мазуров, А. В. Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / А. В. Мазуров, С. Г. Хаспекова, В. В. Якушкин // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2013. – Т. 155 (1). – С. 97–100.
35. Межирова, Н. М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа [Текст] / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 32–33.

36. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза [Текст] / Т. И. Карпунина, А. П. Годовалов, Ю. Б. Бусырев // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 825–832.

37. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию [Текст] / В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова [и соавт.] // Вестник ВГМУ 2013. – № 4. – С. 79–91.

38. Моисеев, С. В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра [Текст] / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 12–19.

39. Никитина, Н. М. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с гемореологическими нарушениями [Текст] / Н. М. Никитина, В. Ф. Киричук, А. Н. Егорова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – № 2. – С. 33–37.

40. Оптимизация антитромботической терапии в восстановительном периоде инфаркта миокарда [Текст] / Е. В. Супрун, З. Ш. Голевцова, Е. В. Усачева [и др.] // Патология сосудов и гемостаз: [сб. ст.]. – Омск, 2005. – С. 266–268. – (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; № 1 (30)).

41. Пантелеев, М. А. Тромбоциты и гемостаз [Текст] / М. А. Пантелеев, А. Н. Свешникова // Онкогематология. – 2014. - № 9 (2). – С. 65–73.

42. Панченко, Е. П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии больных атеротромбозом [Текст] / Е. П. Панченко, А. Л. Комаров // Кардиология. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 201–206.

43. Панченко, Е. П. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильным проявлением атеротромбоза [Текст] / Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2009. – №1 (2). – С. 38–54.

44. Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств [Текст] / Ю. А. Шувалова, А. Н. Мешков, А.И. Каминный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, №5. – С. 107–114.

45. Показатели хронического воспаления у больных ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стенте [Текст] / В. Г. Наумов, А. Б. Сумарокова, М. В. Ежов [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 15–18.
46. Полохов, Д. М. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза [Текст] / Д. М. Полохов, М. А. Пантелеев // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – № 2. – С. 270–290.
47. Прасолов, А. В. Нарушения иммунного статуса, упруго-эластических свойств сосудистого русла и возможности их коррекции у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК : дисс. ... д-ра мед. наук [Текст] / А. В. Прасолов. – Курск, 2012. – 254 с.
48. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике [Текст] / Н. Ф. Пучиньян, Н. В. Фурман, Л. И. Малинова, П. В. Долотовская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (1). – С. 107–115.
49. Проваторов, С. И. Системные проявления воспалительной реакции при коронарном стентировании: прогностическая значимость и возможности для фармакологического воздействия : дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Проваторов С. И. – М., 2014. – 187 с.
50. Противовоспалительное действие клопидогреля при атеросклерозе [Текст] / Л. И. Бурячковская, А. Б. Сумароков, И. А. Учитель, Е. М. Гупало // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (6). – С. 677–684.
51. Пучиньян, Н. Ф. Распространенность и клиническое значение резистентности к антиагрегантам у больных ИБС : дис. канд. мед. наук [Текст] / Н. Ф. Пучиньян. – Саратов, 2010. – 176 с.
52. Рахматуллина, Д. М. Методы определения спонтанной агрегации тромбоцитов [Текст] / Д. М. Рахматуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10. Вып. 3. – С. 60–65.
53. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 2 (118). – С. 5–81.

54. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.
55. Салахова, Г. М. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца : дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Г. М. Салахова. – Уфа, 2009. – 121 с.
56. Сапина, А. И. Влияние адгезивных и острофазовых белков плазмы на течение и прогноз острого коронарного синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А. И. Сапина. – М., 2003. – 21 с.
57. Селиверстова, Д. В. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Д. В. Селиверстова, О. В. Евсина // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13, № 5 (79). – С. 298–302.
58. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Текст] // М. Н. Болотова, П. В. Галицин, И. П. Колос [и соавт.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (5). – С. 103–112.
59. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний [Текст] / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
60. Смертельный квартет или квинтет? [Текст] // Ю. В. Свиряев, Л. С. Коростовцева, Н. Э. Звартау [и соавт.] // Клиницист. – 2011. – № 4. – С. 88–90.
61. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов [Текст] / И. А. Мазуров, И. А. Балдуева, Н. Э. Линецкая, С. В. Столов // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 14–17.
62. Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии [Текст] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 11–25.

63. Староверов, И. И. Нагрузочная доза клопидогрела при лечении больных с острыми коронарными синдромами [Текст] / И. И. Староверов // CONSILIUM medicum. – 2012. – Т. 14, № 10. – С. 47–50.

64. Стаценко, М. Е. Особенности антропометрических показателей и распределения жира в организме у больных артериальной гипертензией и СОАС [Текст] / М. Е. Стаценко, С. В. Талагаев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 364–368.

65. Талаева, Т. В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома [Текст] / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 218–224.

66. Файль, И. Л. Патологические аспекты антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / И. Л. Файль. – Омск, 2008. – 160 с.

67. Церетели, Н. В. Влияние приема длительного антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий : дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Н. В. Церетели. – М., 2009. – 114 с.

68. Чазова, Е. И. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия [Текст] / Е. И. Чазова, В. Б. Мычка // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2003. – № 3. – С. 9–12.

69. Чернова, С. И. Клиническое и патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и антител к коллагену при хронической сердечной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / С. И. Чернова. – Волгоград, 2010. – 38 с.

70. Шалаев, С. В. Рекомендации по антитромбоцитарным вмешательствам в лечении и профилактике острых коронарных синдромов [Текст] / С. В. Шалаев // Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии : сб. науч. тр. – Омск, 2003. – С. 49–55. (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; вып. 3 (24)).

71. Шевченко, О. П. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / О. П. Шевченко, Ю. С. Слесарева, А. О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 65–71.
72. Шумаков, В. А. Антитромбоцитарная терапия у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / В. А. Шумаков, Л. Н. Бабий // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 29–35.
73. Ярков, В. И. Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / В. И. Ярков. – Новосибирск, 2008. – 27 с.
74. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 1105–1187.
75. 2011 ACCF/AHA/ SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [Text] / G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 44–122.
76. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / H. Jneid, J. L. Anderson, R. S. Wright [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60 (7). – P. 645–681.
77. Abbasi, S. H. Expanded Network of Inflammatory Markers of Atherogenesis: Where Are We Now? [Text] / S. H. Abbasi, M. A. Boroumand // Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2010. – Vol. 4. – P. 38–44.

78. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6 [Text] / J. V. Castell , M. J. Gomez-Lechon, M. David [et al.] // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12 (5). – P. 1179–1186.
79. Age-associated epigenetic modification in human DNA increases its immunogenicity [Text] / A. Agrawal , J. Tay, G. E. Yang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2010. – Vol. 2. – P. 93–100.
80. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation [Text] / T. Kimura, T. Morimoto, Y. Nakagawa [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 987–995.
81. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Text] // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324(7329). – P. 71–86.
82. Arias, M. A. Obesity, cardiovascular disease and obstructive sleep apnea [Text] / M. A. Arias, S. Bartolome, L. Rodriguez-Padial // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121, № 5. – P. e13.
83. Arzt, M. Treatment of sleep apnea in heart failure [Text] / M. Arzt, T. D. Bradley // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1300–1308.
84. Aspirin resistance in patients taking small dose of aspirin [Text] / Chun-bo Wang, Da-yi Hu, Xu-bo Shi [et al.] // *Chinese critical care medicine*. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 219–223.
85. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing : The Sleep Heart Health Study [Text] / R. Mehra , E. J. Benjamin, E. Shahar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 910–916.
86. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study [Text] / F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1829–3.
87. Atkeson, A. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea [Text] / A. Atkeson, S. Jelic // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (6). – P. 1327–1335.

88. Aurora, R. N. Quality measures for the care of adult patients with Obstructive Sleep Apnea [Text] / R. N. Aurora, N. A. Collop, O. Jacobowitz [et al.] // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2015. – Vol. 11 (3). – P. 357–383.
89. Ben-Dor, I. Assessment, mechanism, and clinic implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy [Text] / I. Ben-Dor, N. S. Kleiman, E. Lev // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104 (2). – P. 227–233.
90. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea [Text] / H. Schafer, D. Pauleit, T. Sudhop [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122 (3). – P. 829–839.
91. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study [Text] / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // *WMJ*. – 2009. – Vol. 108, № 5. – P. 246–249.
92. Cardiovascular consequences of sleep apnea [Text] / B. Selim, C. Won, H. K. Yagg // *Clin. Chest. Med.* – 2010. – Vol. 31. – P. 203–220.
93. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay a 12-month follow-up [Text] / R. Marcucci, A. M. Gori, R. Panizza [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (2). – P. 237–242.
94. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study [Text] / S. Volpato, J. M. Guralnik, L. Ferrucci [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (7). – P. 947–953.
95. Carter, R. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? [Text] / R. Carter, D. E. Watenpaugh // *Pathophysiology*. – 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 71–77.
96. Cayla G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial [Text] / G. Cayla, T. Cuisset, J. Silvain // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10055). – P. 2015–2022.
97. Chandrasekar, B. Platelets and restenosis [Text] / B. Chandrasekar, J.-F. Tanguay // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 555–562.

98. Cheng, X. Aspirin resistance or variable response or both? [Text] / X. Cheng, W. H. Chen, D. I. Simon // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, № 10A. – P. 11N–17N.

99. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis [Text] / V. Savransky, A. Nanayakkara, J. Li [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2007. – Vol. 175(12). – P. 1290–1297.

100. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials [Text] / G. V. Robinson, J. C. Pepperell, H. C. Segal [et al.] // *Thorax.* – 2004. – № 59. – P. 777–782.

101. Clinical evidence for antiinflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease [Text] / S. Steinhubl, J. Badimon, D. Bhatt [et al.] // *Vase. Med.* – 2007. – Vol. 12 (2). – P. 113–122.

102. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults [Text] / L. J. Epstein, D. Kristo, P.J. Jr. Strollo [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5. – P. 263–276.

103. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [Text] / N. J. Breet, J. W. van Werkum, H. J. Bouman [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 8. – P. 754–762.

104. Complement system activation in obstructive sleep apnea [Text] / P. Horvath, D. L. Tarnoki, A. D. Tarnoki [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. e12674.

105. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [Text] / L. Bonello, U. S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56 (12). – P. 919–933.

106. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea [Text] / S. Perrini, A. Cignarelli, V. N. Quaranta [et al.] // *JCI Insight.* – 2017. – Vol. 2. – P. 94379.

107. Crucial role of endogenous interleukin–10 production in myocardial ischaemia/reperfusion injury [Text] / Z. Yang, B. Zingarelli, C. Szabo // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1019–1026.

108. Davì, G. Platelet activation and atherothrombosis [Text] / G. Davì, C. Patrono // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357(24). – P. 2482–2494.

109. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies [Text] / D. J. Angiolillo, C. M. Gibson, S. Cheng [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 89. – P. 65–74.

110. Drager, L. F. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension [Text] / L. F. Drager, P. R. Genta, R. P. Pedrosa [et al.] // *The American journal of cardiology.* – 2010. – Vol. 105. № 8 – P. 1135–1139.

111. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies [Text] / Moreno R., Fernández C., Hernández R. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 954–959.

112. Dyugovskaya, L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in-leukocytes of sleep apnea patients [Text] / L. Dyugovskaya, P. Lavie, L. Lavie // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 934–939.

113. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-Reactive protein after percutaneous coronary intervention [Text] / D. P. Vivekananthan, D. L. Bhatt, D. P. Chew [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 358–360.

114. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea [Text] / A. S. Shamsuzzaman, M. Winnicki, P. Lanfranchi [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2462–2464.

115. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular [Text] / S. P. Didion, D. A. Kinzenbaw, L. I. Schrader [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 619–624.

116. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome [Text] / M. De la Peña, A. Barceló, F. Barbe [et al.] // *Respiration.* – 2008. – Vol. 76. – P. 28–32.

117. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment [Text] / M. S. Ip, H. F. Tse, B. Lam [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 348–353.

118. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. W. Hamm, J. P. Bassand, S. Agewall [et al.] [Text] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.

119. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities [Text] / I. Bouloukaki, C. Mermigkis, N. Tzanakis [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 4573756.

120. Fibrinolytic activity and platelet function in subjects with obstructive sleep apnoea and a patent foramen ovale: is there an option for prevention of ischaemic stroke? [Text] / M. Reggiani, V. Karttunen, U. Wartiovaara–Kautto [et al.] // *Stroke Res. Treat.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 849-945.

121. Freedman, J. E. Molecular regulation of platelet–dependent thrombosis [Text] / J. Freedman // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2725–2734.

122. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis [Text] / Gawaz M., Langer H., May A. // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115 (12). – P. 3378–3384.

123. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty [Text] / H. Horibe, Y. Yamada, S. Ichihara [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 174 (1). – P. 181–187.

124. George, J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in Atherosclerosis [Text] / J. George // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008 . – Vol. 5 (9). – P. 531–540.

125. Gottlieb, D. J. Sleep apnea and the risk of atrial fibrillation recurrence: structural or functional effects? [Text] / D. J. Gottlieb // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2014. – Vol. 3 (1). – P. e000654.

126. Gurbel, Paul A. Delivery of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy for Percutaneous Coronary Intervention: Why Not Take the Intracoronary Highway? [Text] / Paul A. Gurbel, Udaya S. Tantry // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 739–741.

127. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [Text] / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (4). – P. e25–146.

128. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [Text] / D. Yumino, Y. Tsurumi, A. Takagi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99 (1). – P. 26–30.

129. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention a collaborative metaanalysis of individual participant data [Text] / S. S. Brar, J. ten Berg, R. Marcucci [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 19. – P. 1945–1954.

130. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with dopedogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement [Text] / W. Hochholzer, D. Trenk, H. P. Bestehorn [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1742–1760.

131. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients [Text] / G. E. Carpagnano, S. A. Kharitonov, O. Resta [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1162–1167.

132. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance [Text] / G. S. Hotamisligil, P. Arner, J. F. Caro [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95 (5). – P. 2409–2415.

133. Increased Risk for Cancer in Young Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea [Text] / R. Brenner, S. Kivity, M. Peker [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. 97. – P. 15–23.

134. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology [Text] / W. Kuliczkowski, A. Witkowski, L. Polonski // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (4). – P. 426–435.

135. Interleukin-10 therapy– review of new approach [Text] / K. Asadullah, W. Sterry, H. D. Volk // *Pharmacological reviews*. – 2003. – Vol. – 5. – № 2. – P. 241–269.
136. Koren, D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome [Text] / D. Koren, M. Dumin, D. Gozal // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2016. – Vol. 9. – P. 281–310.
137. Lavie, P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study [Text] / P. Lavie, P. Herer, V. Hoffstein // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320. – P. 479–482.
138. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury [Text] / F. Welt C. Tso, E. R. Edelman [et al.] // *Vase. Med.* – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7.
139. Libby, P. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets [Text] / P. Libby, M. Aikawa // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8 (11). – P. 1257–1262.
140. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study [Text] / J. M. Marin, S. J. Carrizo, E. Vicente, A. G. Agusti // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9464). – P. 1046–1053.
141. Long-term effect of ileogastrostomy surgery for morbid obesity on diabetes mellitus and sleep apnea [Text] / I. G. Cleator, C. L. Birmingham, S. Kovacevic [et al.] // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1337–1341.
142. Mason, P. J. Aspirin resistance and atherothrombotic disease [Text] / P. J. Mason, A. K. Jacobs, J. E. Freedman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 986–993.
143. McNicholas, W. T. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities [Text] / W. T. McNicholas, M. R. Bonsignore // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29 (1). – P. 156–178.

144. Mehra, R. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity [Text] / R. Mehra, S. Redline // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 121 (5). – P. 1096–1102.
145. Michelson, A. D. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease [Text] / A. D. Michelson // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9. – P. 154–169.
146. Miller, M. A. Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease [Text] / M. A. Miller, F. P. Cappuccio // *Curr. Vase. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 93–102.
147. Molecular plasticity of vascular wall during N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals [Text] / W. Gonzalez, V. Fontaine, M. E. Pueyo [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 103–109.
148. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective [Text] / E. S. Arnardottir, M. Mackiewicz, T. Gislason, [et al.] // *Sleep.* – 2009. – Vol. 32 (4). – P. 447–470.
149. Monahan, K. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease [Text] / K. Monahan, S. Redline // *Curr. Op. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26 (6). – P. 541–547.
150. Muhlestein, J. B. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients [Text] / J. B. Muhlestein // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103 (1). – P. 71–82.
151. Murine models of sleep apnea: Functional implications of altered macrophage polarity and epigenetic modifications in adipose and vascular tissues [Text] / W. Trzepizur, R. Cortese, D. Gozal // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 84. – P. 44–55.
152. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease [Text] / S. Solheim, A. A. Pettersen, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 96 (5). – P. 660–604.
153. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / A. G. P. De Sousa, C. Cercato, M. C. Mancini, A. Halpern // *Obesity Reviews.* – 2008. – Vol. 9 (4). – P. 340–354.

154. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery [Text] / L. G. Fritscher, C. C. Mottin, S. Canani, J. M. Chatkin // *Obes. Surg.* – 2007. – Vol. 17. – P. 95–99.

155. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity related obstructive sleep apnea [Text] / K. L. Haines, L. G. Nelson, R. Gonzalez [et al.] // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141. – P. 354–358.

156. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention [Text] / C. H. Lee, R. Sethi, R. Li [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – P. 2008–2017.

157. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade-Long Historical Cohort Study [Text] / T. Kendzerska, A. S. Gershon, G. Hawker [et al.] // *PLOS Medicine.* – 2014. – Vol. 11(2). – e1001599.

158. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study [Text] / S. Tufik, R. Santos-Silva, J. A. Taddei, L. R. Bittencourt [et al.] // *Sleep Medicine.* – 2010. – Vol. 11. – P. 441–446.

159. Olson, L. J. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease [Text] / L. J. Olson, E. J. Olson, V. K. Somers // *Chest.* - 2004. - Vol. 126 (2). – P. 339–341.

160. Oxidative Stress and Inflammation Differentially Elevated in Objective Versus Habitual Subjective Reduced Sleep Duration in Obstructive Sleep Apnea [Text] / T. DeMartino, R. E. Ghaul, L. Wang [et al.] // *Sleep.* – 2016. – Vol. 39. – P. 1361–1369.

161. Oxidative Stress Independently Predicts Diastolic Dysfunction in Women With Signs and Symptoms of Ischemia Without Obstructive Coronary Artery Disease: Results From the NHLBI-Sponsored Women Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study [Text] / G. Mekonnen, P. K. Mehta, A. Haftbatradaran [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. A11957.

162. Pharmacodynamic evaluation of clopidogrel Plus PA32540: the Spaced PA32540 with Clopidogrel Interaction Gauging (SPACING) Study [Text] / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, J. Fort [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 90 (6). – P. 860–866.

163. Pitchford, S. Novel uses for antiplatelet agents as antiinflammatory drugs [Text] / S. Pitchford // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 152 (70). – P. 987–1002.
164. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study [Text] / A. Alberti, P. Sarchielli, E. Gallinella [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2003. – Vol. 12. – P. 305–311.
165. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance [Text] / A. D. Michelson, M. Cattaneo, J. W. Eikelboom [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3 (6). – P. 1309–1311.
166. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure [Text] / M. Shimizu, K. Kamio, M. Haida [et al.] // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* – 2002. – Vol. 27 (4). – P. 107–112.
167. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome [Text] / B. M. Sanner, M. Konermann, M. Tepel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 648–652.
168. Platelets aggregation in obstructive sleep apnoea before and after CPAP treatment measured with the optical aggregometr [Text] / M. Wilczynska, K. Lewis, M. Lawrence // *European Respiratory Journal.* – 2013. – Vol. 42. – P. P4006.
169. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management [Text] / G. Campo, L. Fileti, M. Valgimigli [et al.] // *J. Thromb and Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 319–331.
170. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea [Text] // G. Parati, C. Lombardi, J. Hedner, [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 633–646.

171. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study [Text] / T. Young, E. Shahar, F. J. Nieto [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 893–900.

172. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry [Text] / M. Arzt, H. Woehrle, O. Oldenburg [et al.] // JACC Heart. Fail. – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 116–125.

173. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome [Text] / G. Campo, G. Parrinello, P. Ferraresi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 2474–2483.

174. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: The Sleep Heart Health Study [Text] / G. T. O'Connor, B. Caffo, A. B. Newman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. P. 1159–1164.

175. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [Text] / P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, J. Skatrud // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1378–1384.

176. Punjabi, N. M. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity [Text] / N. M Punjabi, B. A. Beamer // Sleep. – 2007. – Vol. 30 (1). – P.29–34.

177. Reducing cardiovascular risk through treatment of obstructive sleep apnea: two methodological approaches [Text] / H. K. Yaggi, M. A. Mittleman, D. M. Bravata [et al.] // Am. Heart J. – 2015. – Vol. 172. – P. 135–143.

178. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction [Text] / R. Beigel, H. Hod, P. Fefer [et al.] // Am J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107, № 3. – P. 339–342.

179. Relationships between Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Continuous Positive Airway Pressure Treatment, and Inflammatory Cytokines [Text] / F. U. Doğan, S. Yosunkaya, H. KuzuOkur, U. Can // Sleep Disord. – 2014. – Vol. 2014. – P. 518920.

180. Rizvi, A. A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and Atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts [Text] / A. A. Rizvi // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 338, № 4. – P. 310–318.
181. Robichaud–Hallé, L. Fortin Obstructive sleep apnea and multimorbidity [Text] / L. Robichaud–Hallé, M. Beaudry // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 12. – P. 60.
182. Roden, Dan M. Clopidogrel and the Concept of High-Risk Pharmacokinetics [Text] / Dan M. Roden, C. Michael Stein // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2127–2130.
183. Schwartz, K. A. Aspirin resistance: a review of diagnostic methodology, mechanisms, and clinical utility [Text] / K. A. Schwartz // *Adv. Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 42. – P. 81–110.
184. Serum from obstructive sleep apnea patients induces inflammatory responses in coronary artery endothelial cells [Text] / K.E. Zychowski, B. Sanchez, R.P. Pedrosa [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 254. – P. 59–66.
185. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina [Text] / D. A. Smith, S. D. Irving, J. Sheldon [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (7). – P. 746–9.
186. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions [Text] / A. H. Ahmed, K. J. Shankar, H. Eftekhari [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 12 (40). – P. 189–196.
187. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing [Text] / V. K. Somers, D. P. White, R. Amin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 686–717.
188. Sleep apnea, hypertension, and the continuous positive airway pressure (CPAP) [Text] / S. Dhillon, S. A. Chung, T. Fargher [et al.] // *Am. J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 18. – P. 594–600.

189. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study [Text] / E. Shahar, C. W. Whitney, S. Redline [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 163, № 1. – P. 19–25.

190. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator [Text] / J. Fischter, D. Bauer, S. Arampatzis [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 558–561.

191. Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea [Text] / H. L. Chen, H.C. Lin, C. H. Lu [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 789–798.

192. Templin, C. Combined aspirin and clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis [Text] / C. Templin, A. Schaefer, B. Stumme // *Clin. Res. Cardiol.* – 2006. – Vol. 95, № 2. – P. 122–126.

193. The balance between pro- and antiinflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients [Text] / A. M. Gori, F. Cesari, R. Marcucci [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202, No. 1. – P. 255–262.

194. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on “high on-treatment platelet reactivity” as measured with different platelet function tests [Text] / E. H. Elsenberg, J. W. van Werkum, R. M. van de Wal [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 102, № 4. – P. 719–727.

195. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome [Text] / T. U. Ciftci, O. Kokturk, N. Bukan, A. Bilgihan // *Cytokine.* – 2004. – Vol. 28. – P. 87–91.

196. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes [Text] / J. Kamińska, O. M. Koper, E. Siedlecka-Czykier [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 25 (7). – P. 1263–1271.

197. Toward a therapeutic window for antiplatelet therapy in the elderly [Text] / P. A. Gurbel, E. M. Ohman, Y.–H. Jeong, U. S. Tantry // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 1187–1189.

198. Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea [Text] / E. Vicente, J. M. Marin, S. J. Carrizo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1108–1117.

199. Woods, A. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 [Text] / A. Woods, D. J. Brail, S. E. Humphries // *Eur. Heart. J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583.

200. Yudkin, J. S. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link [Text] / J. S. Yudkin, M. Kumari, S. E. Humphries // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 148. – P. 209–214.

201. Zaremski , L. Wide Screening of Obstructive Sleep Apnea in a Cardiology Clinic [Text] / L. Zaremski, R. Wharton // *iMedPub Journals*. – 2017. – Vol. 1, No.1:1.