

Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии

Т.Д. Бугаев, Е.М. Елфимова, Н.В. Агеева, А.Б. Добровольский, А.Ю. Литвин[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Цель исследования: изучить маркеры активации системы гемостаза, в частности D-димера, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), комплексов: плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП), тканевой активатор плазминогена/ИАП-1 (ТАП-ИАП-1); фактора Виллебранда и параметров вязкости цельной крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) разной степени тяжести, а также возможного влияния краткосрочной терапии постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП) в отношении данных показателей.

Материалы и методы. Включены 74 мужчины со средним возрастом 48 [40; 55] лет с АГ длительностью 8 [5; 10] лет, не принимающих антиагрегантную, антикоагулянтную терапию и не страдающих сахарным диабетом. Всем было проведено ночное кардиореспираторное исследование. По степени нарушения дыхания во время сна больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – 34 пациента с АГ без СОАС и с СОАС легкой степени тяжести – индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ 4,8 (2,6; 7,8); 2-я группа – 40 больных АГ и с СОАС тяжелой степени – ИАГ 50,2 (37,8; 75,2). Пациентам с тяжелой степенью СОАС проводилась эффективная СИПАП-терапия в течение 3–4 дней с определением анализов крови исходно и после терапии.

Результаты. У больных с тяжелой степенью СОАС были выявлены более высокие уровни вязкости цельной крови, маркеров активации системы гемостаза (ПАП, ТАП-ИАП-1), фибриногена и гематокрита. Значения комплекса ТАП-ИАП-1 и гематокрита превышали нормальные значения. На фоне СИПАП-терапии в течение 3–4 ночей в группе с тяжелым СОАС установлено достоверное снижение параметров вязкости цельной крови с достижением нормальных уровней гематокрита, тогда как маркеры активации системы гемостаза остались без достоверных изменений.

Заключение. Уровни маркеров активации системы гемостаза и параметры вязкости цельной крови повышены у лиц с СОАС тяжелой степени тяжести (АГ и ожирением). Краткосрочная (3–4 ночи) СИПАП-терапия благотворно влияет на все параметры вязкости цельной крови, снижая уровень гематокрита до нормальных параметров.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ сна, коагулология, гемостаз, фибринолизис, вязкость крови, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Бугаев Т.Д., Елфимова Е.М., Агеева Н.В. и др. Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 41–46.

Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure

T.D. Bugaev, E.M. Elfimova, N.V. Ageeva, A.B. Dobrovolskiy, A.Yu. Litvin[✉]

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The aim of our study is to determine association between obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and levels of blood coagulation markers and evaluate possible effects of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

Materials and methods. We included 74 middle-aged (mean age 48 [40; 55] years) male patients with arterial hypertension (AH) of average duration 8 [5; 10] years without antiplatelet, anticoagulant therapy and diabetes mellitus. All patients underwent sleep breathing study. According to the severity of OSA, patients were divided into 2 groups: 40 patients with severe OSA – apnea/hypopnea index – AHI 50.2 (37.8; 75.2) and control group with 34 patients with mild or no OSA – AHI 4.8 (2.6; 7.8). In all patients were analyzed markers of hemostasis system and parameters of whole blood viscosity; 34 patients with severe OSA underwent 3–4 nights of effective CPAP therapy (with achievement AHI<5) with evaluation of the above analysis at baseline and in the end of therapy.

Results. We found a significant increase of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), plasmin- α_2 -antiplasmin complex (PAP), tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex (tPA-PAI-1), whole blood viscosity at low shear rates and erythrocytes aggregation index in the group with severe OSA compared with controls. After short-term (3–4 nights) CPAP therapy significantly decreased all parameters of whole blood viscosity with achieved normal levels of hematocrit, but markers of hemostasis system showed no significant difference. Conclusion: the coagulation status of blood is elevated in severe OSA patients (with AH and obesity). Short-term CPAP therapy can improve parameters of whole blood viscosity with achieved normal values of hematocrit. These results suggest that even few nights of CPAP therapy may reduce cardiovascular risk in OSA, in part through improving of whole blood viscosity.

Key words: disorders of breathing during sleep, obstructive sleep apnea, coagulation markers, blood viscosity, CPAP therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Bugaev T.D., Elfimova E.M., Ageeva N.V. et al. Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 41–46.

Введение

Во второй половине XX в. исследователи начали обращать свое внимание на нарушения дыхания во время сна. В 1965 г. H.Gastaut и соавт. впервые описали остановку дыхания во время сна у пациентов с синдромом Пиквика [1]. Первые случаи внезапной смерти во сне у таких больных были зарегистрированы в 1970 г. [2]. И только в 1973 г. C.Guillemainault и соавт. сформулировали определение синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которое в почти неизменном виде применяется до сих пор: СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной днев-

ной сонливости. Для установки диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 с и возникать не реже 5 раз в час [3].

В 1981 г. C.Sullivan впервые применил и внедрил в клиническую практику терапию постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях – ВДП (СИПАП-терапия), которая по настоящее время остается основным методом лечения СОАС [4, 5].

С 1994 по 2011 г. в Национальном институте сердца, легких и крови (США) было проведено перекрестное многоцентровое исследование Sleep Heart Health Study, охватившее свыше 11 тыс. мужчин и женщин старше 40 лет [6]. После анализа полученных данных было выявлено, что СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) и других сердеч-

но-сосудистых заболеваний, а также инсультов, увеличивая риск смертности от всех причин более чем в 1,5 раза. Аналогичные результаты были получены в Висконсинском когортном исследовании (1552 исследуемых, срок наблюдения – 18 лет) и Южно-Корейском исследовании (2240 испытуемых, срок наблюдения – 8 лет) [7, 8]. Была выявлена прямая корреляция между степенью тяжести СОАС и смертностью от всех причин.

Тяжесть СОАС положительно коррелирует со степенью АГ, ухудшает ее медикаментозный контроль, часто приводя к развитию рефрактерной АГ [9–13]. СОАС является фактором риска развития таких патологических состояний, как хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий [14–18].

Хотя тесная связь между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана, патофизиологические механизмы, обуславливающие увеличение риска смертности при СОАС, до сих пор являются предметом дискуссий. Активация свертывающей системы крови вследствие острой и хронической гипоксии – одна из наиболее вероятных причин сосудистых катастроф у больных с СОАС.

СОАС может встречаться в любом возрасте и относиться к наиболее распространенным патологическим состояниям. В конце XX в. был проведен ряд эпидемиологических исследований, суммарно охвативших более 16 тыс. мужчин и женщин [19–22]. Исследуемым проводились анкетирование, ночная пульсоксиметрия и полисомнография – ПСГ (расшифровка). Полученные данные свидетельствуют, что частота СОАС в популяции работоспособного возраста (старше 30 лет) составляет 3–7% у мужчин и 2–5% – у женщин [23]. Это сопоставимо с популяционной распространенностью сахарного диабета типа 2 и бронхиальной астмы [24, 25]. У 1–2% пациентов выявляется СОАС тяжелой степени тяжести [26, 27]. Вероятность возникновения СОАС растет пропорционально возрасту, массе тела и окружности шеи.

По данным многочисленных исследований, 15% больных стационара терапевтического профиля имеют клинически значимые нарушения дыхания во сне. Среди пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, т.е. у значительной части контингента обычного кардиологического стационара, доля таких больных возрастает до 20–40% [28, 29].

В ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН были проведены исследования на животных моделях [30]. В условия гиперкапнической гипоксии в газовую среду, содержащую 9–11% кислорода (O_2), 7–8% углекислого газа (CO_2), помещались крысы линии Wistar в течение 20 мин, 3 и 24 ч. Крысы другой группы подвергались однократной гипоксической гипоксии посредством моделирования «подъема» в барокамере на высоту 5500 м в течение 1, 3, 8 и 24 ч (10,0% O_2 ; 0,01% CO_2). Выявлено, что оба вида гипоксии обладают активирующим влиянием на свертывающую систему крови. При этом гиперкапническая гипоксия не сопровождается признаками угрожающего тромбоза, а также характеризуется компенсаторным увеличением фибринолитической активности при сохранившихся антикоагулянтных резервах, что уменьшает риск развития внутрисосудистого свертывания. При гипоксической гипоксии нарастающая гиперкоагуляция сопровождалась признаками внутрисосудистого тромбоза, снижением антикоагулянтной активности и выраженным угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Полученные результаты указывают на возможную роль CO_2 в повышении антикоагулянтных резервов организма при гипоксии. Проконвулянтные эффекты экспериментальной гипоксии могут объяснить склонность к развитию сосудистых осложнений у пациентов с СОАС.

В 2015 г. были получены результаты обширного национального ретроспективного исследования с использованием данных Тайваньской национальной исследователь-

ской базы медицинского страхования (Taiwan National Health Insurance Research Database) за период с января 2000 г. по декабрь 2011 г. [31]. Во время работы были проанализированы данные 3511 пациентов с СОАС и контрольной группы из 35 110 больных без СОАС. После поправок на возраст, пол и сопутствующие заболевания было установлено, что в группе с СОАС риск возникновения тромбозов глубоких вен был выше в 3,5 раза, а тромбоз эмболии легочной артерии – в 3,97 раза (95% доверительный интервал 1,83–6,69 и 1,85–8,51), чем в группе без СОАС.

Подобное увеличение риска тромботических состояний и сосудистых катастроф у пациентов с СОАС подтолкнуло исследователей к изучению маркеров активации системы гемостаза у больных с СОАС, а также возможности их коррекции на фоне СИПАП-терапии.

На данный момент проведено небольшое количество исследований по данной теме с ограниченным числом пациентов. У больных с СОАС было выявлено достоверное повышение вязкости цельной крови в утренние часы с положительной корреляцией с тяжестью СОАС [32–34]. Данные результаты подтверждают повышенный риск развития тромботических событий в утреннее время у пациентов с СОАС.

В исследованиях было продемонстрировано влияние СОАС на факторы свертывания крови, в частности, достоверное повышение уровней фактора VIIa (проконвертина), фактора XIIIa (фактора Хагемана), протромбина, фибриногена, тромбопластина у пациентов с СОАС разной степени тяжести [35–37]. В группах с тяжелой степенью СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ > 30 событий в час) зафиксирована повышенная активность тромбоцитов [38, 39]. Однако четких данных за связь с СОАС фактора Виллебранда и D-димера не отмечено [40, 41].

В отношении факторов фибринолитической системы был наиболее изучен ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Отмечалось значимое повышение ИАП-1 в группах с СОАС, что отражает снижение фибринолитической активности плазмы у данной категории больных, но достоверной корреляции с тяжестью СОАС и ИАГ не было выявлено [42, 43].

На фоне СИПАП-терапии отмечено уменьшение вязкости цельной крови, тромбоцитарной активности в ночное время, ИАП-1 [44–48]. По отношению к остальным маркерам активации системы гемостаза и фибринолиза данные противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, представляется актуальным изучение маркеров активации системы гемостаза, в частности D-димера, ИАП-1; комплексов: плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП), тканевой активатор плазминогена/ИАП-1 (ТАП-ИАП-1); фактора Виллебранда, гематокрита и параметров вязкости цельной крови у пациентов с АГ в сочетании с СОАС разной степени тяжести, а также возможного влияния СИПАП-терапии в отношении данных показателей у больных АГ и с тяжелой степенью СОАС.

Материалы и методы

Диагностика дыхательных расстройств

Для проведения ПСГ использовалось диагностическое оборудование «Somte/Compumedics» (Австралия). Кардиореспираторное мониторирование (КРМ) проводилось системами «Grass Technologies» (США), «Инкарт» (Россия). Для РМ использовалось оборудование «SOMNOcheck micro» (Weinmann/Германия). Ночная пульсоксиметрия проводилась приборами PulseOx 7500 (SPO medical/Израиль).

При проведении ПСГ регистрировались следующие параметры:

- 1) электроэнцефалограмма (6 каналов);
- 2) электроокулограмма (2 канала);
- 3) электромиограмма с подбородочных мышц (2 канала);
- 4) электрокардиография (1 отведение);
- 5) носоротовой воздушный поток, храп;
- 6) насыщение крови O_2 (SpO_2), частота сердечных сокращений, скорость пульсовой волны;

- 7) движения грудной клетки и брюшной стенки;
- 8) положение тела;
- 9) миограмма с передних большеберцовых мышц (2 канала).

При КРМ регистрировались с 4-го по 8-й из перечисленных параметров. При РМ регистрировались параметры 5 и 6.

Для постановки диагноза СОАС и определения ИАГ достаточно регистрации ротоносового воздушного потока и SpO₂. Остальные параметры имеют дополнительное значение и служат для выявления связи СОАС с нарушениями ритма и проводимости сердца, а также его влияния на микро- и макроструктуру сна. Ночная пульсоксиметрия использовалась как метод, позволявший провести скрининг нарушений дыхания во время сна при включении больных в исследование.

Согласно критериям Американской ассоциации по изучению сна, обструктивное апноэ определяли как полное прекращение или снижение амплитуды носоротового потока более чем на 80% от исходной амплитуды в течение 10 с или более при сохраняющихся экскурсиях грудной клетки и брюшной стенки [49]. Гипопноэ фиксировали как снижение носоротового потока на 20–70% от исходной величины, сопровождающееся уменьшением SpO₂ на 3% и более, длительностью 10 с и более.

Лабораторные исследования

Исследование маркеров активации системы гемостаза

После центрифугирования со скоростью 3 тыс. оборотов в минуту в течение 15 мин плазма замораживалась при температуре -71°C. В дальнейшем определении уровней D-димера (Diagnostica Stago, Франция), ИАП-1 (Technoclone, Австрия), ПАП (Technoclone, Австрия), ТАП-ИАП-1 (Technoclone, Австрия) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов перечисленных фирм-производителей и планшетного фотометра «Multiscan Go» (Thermo Scientific, Канада). Содержание фактора Виллебранда определяли иммунотурбидиметрическим методом, а фибриногена – по методу Клаусса с использованием наборов реактивов LiatestvWF:Ag и STA-Fibrinogen (Diagnostica Stago, Франция).

Исследование реологии цельной крови

Методика проведения вискозиметрии и расчета реологических показателей была разработана в отделе новых методов диагностики ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России [50].

Исследование реологических свойств цельной крови проводили с помощью ротационного вискозиметра «Low Shear 30» фирмы Contraves (Швейцария). Допускалось не более 1 ч от момента взятия и до начала исследования крови, стабилизированной 30 Ед на 1 см³ гепарина. Плазма получалась центрифугированием 5 мл крови при 1000 g в течение 15 мин. Одновременно проводилось определение показателя Гтк. Протокол процедуры вискозиметрии описан на рисунке. Пробу крови, а затем плазмы объемом в 1 см³ помещали в измерительную часть прибора и после установления температурного баланса в 37°C получали в квазистационарном режиме значения крутящего момента (напряжения сдвига) τ на 5-й секунде после ступенчатых изменений скорости сдвига 128,5 – 70,0 – 38,0 – 20,0 – 11,0 – 6,0 – 3,2 – 2,1 – 1,7 – 0,9 – 0,5 – 0,3 – 0,14 – 0,08 – 0,04 – 0,02 1/с. Эти данные позволяют с помощью специального пакета прикладных программ для компьютера рассчитывать следующие реологические показатели крови:

- 1) η_1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (128,5 1/с), характеризующую текучесть крови в артериях;
- 2) η_2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига (0,95 1/с), определяющую поведение крови в областях резко замедленного кровотока (вены, микроциркуляторное русло);

Вискозиметрия крови и плазмы.

- Скорость сдвига 6 – 1 мин
- Скорость сдвига 128,5 – 20 с
- Выдержка – 10 с
- Напряжение сдвига определялось в течение 5 с после пошагового изменения скорости сдвига



3) η_{pl} – вязкость плазмы, являющаяся одной из детерминант перфузии микрососудов (128,5 1/с);

4) отношение η_2/η_1 – характеризующее устойчивость эритроцитарных агрегатов в сдвиговом потоке (показатель агрегации эритроцитов).

Характеристика метода лечения

В группе с тяжелой степенью СОАС применялась СИПАП-терапия. Основным механизмом СИПАП-терапии является создание положительного давления в ВДП, которое препятствует их спаданию во время сна. В первую ночь проводилась пробная СИПАП-терапия, после подтверждения ее эффективности (достижения ИАГ<5) анализы крови оценивались через 3–4 ночи использования СИПАП-аппарата (среднее время использования прибора не менее 5 ч за каждую ночь).

Все приборы имели режим авто-СИПАП, который автоматически настраивает давление в ДП в течение ночи. Целесообразность автоматической настройки подаваемого давления в реальном времени обусловлена возможным изменением лечебного давления в зависимости от положения тела, фазы сна и стадии обструкции ВДП.

Методы статистики

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0, используя непараметрические методы сравнения. Проверка данных на нормальность распределения проводилась при помощи метода Колмогорова–Смирнова. Учитывая ненормальность распределения показателей, все параметры в табл. 1–5 и обсуждениях представлены в виде медиан с верхними и нижними квартилями. Сравнительный анализ групп больных проводился с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Анализ показателя в динамике проводился с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Для выявления корреляционных связей использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Характеристика групп пациентов

В исследование были включены 74 мужчины, обследованные в отделе гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, в период с 2013 по 2016 г.

Всем пациентам проводились анкетирование, ночная пульсоксиметрия, далее РМ, КРМ или ПСГ. По результатам данного обследования степень нарушения дыхания во время сна была использована как основной критерий для разделения больных на 2 группы:

- 1-я группа – 34 пациента с АГ без СОАС и с СОАС легкой степени тяжести (ИАГ<15 событий в час);
- 2-я группа – 40 больных АГ и с СОАС тяжелой степени (ИАГ>30 событий в час).

Статистически достоверно различались возраст, индекс массы тела, ИАГ и минимальное SpO₂.

Таблица 1. Общая характеристика наблюдаемых больных (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)	
Возраст, лет	44,5 [38,5; 52,5]	50 [44; 57]	0,02*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 [27,3; 32,0]	32,8 [29,9; 37,0]	0,01*
Систолическое артериальное давление (клиническое), мм рт. ст.	130 [120; 135]	135 [125; 145]	0,25
Диастолическое артериальное давление (клиническое), мм рт. ст.	75 [70; 85]	80 [75; 90]	0,37
Продолжительность АГ, годы	8 [5; 10]	8 [5; 14]	0,77
ИАГ, событий в час	4,8 [2,6; 7,9]	50,2 [37,8; 75,2]	0,01*
Минимальное SpO ₂ , %	87,5 [83,5; 90,0]	72 [64,5; 78]	0,01*

*Здесь и далее в табл. 2–5: достоверно значимые различия (p<0,05).

Таблица 2. Сравнение маркеров активации системы гемостаза у обеих групп (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Норма	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)		
Фибриноген, г/л	2,8 [2,5; 3,5]	3,3 [3,1; 3,6]	2–4	0,019*
Фактор Виллебранда, %	104 [68; 131]	106 [82; 155]	50–160	0,217
ИАП-1, ед/мл	10,4 [5,8; 20,9]	18,9 [9,4; 30,5]	7–43	0,061
D-димер, нг/мл	199,2 [176,2; 268,1]	227,4 [187,3; 291,5]	0–500	0,088
ТАП-ИАП-1, нг/мл	15,8 [13,6; 21,7]	21,9 [16,3; 25,0]	7–20	0,040*
ПАП, нг/мл	84,9 [59,5; 143,9]	137,5 [83,4; 195,8]	0–514	0,009*

Таблица 3. Сравнение вязкости цельной крови у обеих групп (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Норма	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)		
η1, сПз	5,5 [5,1; 6,0]	5,7 [5,2; 6,1]	4,07–5,30	0,23
η2, сПз	28,3 [26,5; 31,6]	31,6 [26,9; 36,7]	14–23	0,03*
η2/η1, ед	5,3 [4,9; 5,5]	5,6 [5,2; 5,8]	3,26–4,44	0,01*
ηпл, сПз	1,51 [1,45; 1,60]	1,56 [1,48; 1,61]	1,45–3,26	0,41
Гематокрит, %	52,6 [49,3; 55,1]	53,0 [51,0; 58,0]	44–53	0,63

Таблица 4. Динамика факторов свертывания крови на фоне СИПАП-терапии (n=40)

Показатель	Исходно	Через 3–4 ночи СИПАП	Норма	p
Фибриноген, г/л	3,3 [3,1; 3,6]	3,3 [3,1; 3,6]	2–4	0,61
Фактор Виллебранда, %	106 [82; 155]	113,0 [82,5; 168,5]	50–160	1,00
ИАП-1, ед/мл	18,9 [9,4; 30,5]	16,0 [12,4; 31,0]	7–43	0,40
D-димер, нг/мл	227,4 [187,3; 291,5]	232,4 [193,3; 350,6]	0–500	0,13
ТАП-ИАП-1, нг/мл	21,9 [16,3; 25,0]	19,8 [15,3; 22,8]	7–20	0,61
ПАП, нг/мл	137,5 [83,4; 195,8]	143,4 [95,4; 184,3]	0–514	0,24

Таблица 5. Динамика вязкости цельной крови на фоне СИПАП-терапии (n=40)

Показатель	Исходно	Через 3–4 ночи СИПАП	Δ%	Норма	p
η1, сПз	5,7 [5,2; 6,1]	5,3 [5,0; 5,9]	-7 [-12; -2]	4,07–5,30	0,001*
η2, сПз	31,6 [26,9; 36,7]	27,8 [25,0; 32,6]	-11 [-20; -5]	14–23	0,001*
η2/η1, ед	5,6 [5,2; 5,8]	5,2 [5,0; 5,7]	-3 [-10; 1]	3,26–4,44	0,014*
ηпл, сПз	1,56 [1,48; 1,61]	1,50 [1,47; 1,56]	-1 [-3; 0]	1,45–3,26	0,017*
Гематокрит, %	53 [51; 58]	51,5 [49,3; 53,8]	-5 [-6; -1]	44–53	0,002*

Сравнивались исходные уровни маркеров активации системы гемостаза у обеих групп пациентов.

В группе с тяжелой степенью СОАС по сравнению с группой с легкой степенью СОАС и без него наблюдаются статистически значимо повышенные уровни фибри-

ногена и комплексов ТАП-ИАП-1 и ПАП. Стоит отметить, что в данной группе больных выявлено превышение нормального уровня комплекса ТАП-ИАП-1, что отражает ингибирование фибринолитической активности у данных пациентов. Показатели же остальных маркеров

активации системы гемостаза были в пределах нормальных значений.

Сравнивались также исходные показатели вязкости цельной крови у данных групп больных.

В группе с тяжелой степенью СОАС отмечаются достоверно более высокие уровни агрегации эритроцитов и вязкости крови при низких скоростях сдвига.

Стоит отметить, что в обеих группах наблюдается превышение нормы агрегации эритроцитов, вязкости крови при низких и высоких скоростях сдвига, что может являться следствием АГ, избыточной массы тела и гипоксии в случае с исследуемыми с СОАС легкой степени.

Для выявления краткосрочного влияния СИПАП-терапии на каскад коагуляции и вязкости цельной крови у больных с тяжелой степенью СОАС (n=40) были исследованы показатели исходно и после 3–4 ночей эффективной СИПАП-терапии.

В динамике маркеров системы гемостаза после 3–4 ночей СИПАП-терапии статистически достоверных изменений не было получено. Данные результаты, вероятно, связаны с короткой продолжительностью СИПАП-терапии, а также длительными периодами полураспада маркеров активации системы гемостаза.

Исходно в группе с тяжелой степенью СОАС показатели гематокрита и вязкости цельной крови были выше нормы. Данные результаты, вероятно, обусловлены компенсаторной реакцией на ночную гипоксемию и гиперкапнию, что схоже с увеличением гематокрита у людей, про-

живающих в высокогорье в условиях хронической гипоксии [51]. После 3–4 ночей эффективной СИПАП-терапии выявлялось статистически достоверное снижение вязкости крови при низких и высоких скоростях сдвига, агрегации эритроцитов и гематокрита. В отношении гематокрита были достигнуты нормальные показатели.

Таким образом, можно утверждать, что даже краткосрочная СИПАП-терапия может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие снижения гематокрита до нормальных уровней и параметров вязкости цельной крови.

Вывод

В группе больных с тяжелой степенью СОАС по сравнению с группой с легкой степенью и без СОАС были выявлены более высокие уровни параметров вязкости цельной крови, маркеров активации системы гемостаза (ПАП, ТАП-ИАП-1), фибриногена и гематокрита с превышением нормальных значений комплекса ТАП-ИАП-1 и гематокрита.

Эффективная СИПАП-терапия в течение 3–4 ночей в группе с тяжелым СОАС продемонстрировала достоверное снижение гематокрита и всех основных параметров вязкости цельной крови, тогда как маркеры активации системы гемостаза остались без достоверных изменений.

В дальнейшем данная работа будет продолжена с увеличением числа исследуемых в каждой группе и оценкой показателей вязкости цельной крови и маркеров системы гемостаза после 3 мес эффективной СИПАП-терапии.

Литература/References

- Gastaut H, Tassinari C, Duron B et al. Polygraphiques des manifestations episodique (hypnique et respiratoire) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 56–79.
- McGregor MI, Block AJ, Ball WS. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126–127: 279–95.
- Guilleminault C, Eldridge F, Dement W. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–8.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1 (8225): 862–5.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension Gianfranco. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
- Shahar E, Whitney C, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 163 (1): 19–25.
- Young T, Finn L, Peppard P et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31 (8): 1071–8.
- Lee J-E, Lee CH, Lee SJ et al. Mortality of Patients with Obstructive Sleep Apnea in Korea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9 (10): 997–1002.
- Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001; 24 (6): 721–5.
- Grote L, Hedner J, Peter J. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18 (6): 679–85.
- Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ et al. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens* 2013; 2013: Article ID 193010.
- Fren S, Tudorache V, Ardelean C et al. Sleep apnea syndrome – cause of resistance to treatment of arterial hypertension. *Pneumologia* 2011; 60 (4): 202–7.
- Logan A, Perlikowski S, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2271–7.
- Szyguta-Jurkiewicz B, Hudzik B, Nowak J et al. Sleep apnea syndrome in patients with chronic heart failure. *Wiad Lek* 2004; 57 (3–4): 161–5.
- Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19 (1): 99–113.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (8): 910–6.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110 (4): 364–7.
- Monahan K, Brewster J, Wang L et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012; 110 (3): 369–72.
- Jennum P, Soul A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in the Dannish population age 30–60. *J Sleep Res* 1992; 1: 240–4.
- Young T, Zaccaro D, Leder R et al. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A380.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46 (2): 85–90.
- Marin JM, Gascon JM, Carrizo S et al. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (2): 381–6.
- Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984–9.
- Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1053.
- Zhang W, Chen X, Ma L et al. Epidemiology of bronchial asthma and asthma control assessment in Henan Province. *China Translation Respir Med* 2014; 2: 5.
- Lindberg E, Elmasy A, Gislason T. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 2024–7.
- Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51 (Suppl. 2): S65–S70.
- Пальман АД. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней. Под ред. А.И.Синопальникова. М., 2007; с. 13–5. / Pal'man A.D. Sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne v klinike vnutrennikh boleznei. Pod red. A.I.Sinopal'nikova. M., 2007; s. 13–5. [in Russian]
- Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Галицин П.В. и др. Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. 2014; 11 (4): 26–30. / Aksenova A.V., Elfimova E.M., Galitsin P.V. et al. Role of the Pulse Oximetry in the cardiologist's practice. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 26–30. [in Russian]
- Шахматов И.И. и др. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. Бюллетень СО РАМН. 2010; 30 (2): 131–8. / Shakhmatov I.I. et al. Sostoianie sistemy gemostaza pri razlichnykh vidakh gipoksicheskogo vozdeystviia. *Biulleten' SO RAMN*. 2010; 30 (2): 131–8. [in Russian]
- Peng YH, Liao WC, Chung WS et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis/pulmonary embolism: a population-based retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014; 34: 340–5.
- Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22 (1): 21–7.
- Steiner S, Jax T, Evers S et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005; 104 (2): 92–6.
- Dikmeno lu N, Cifti Hi B, Ileri E et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006; 7 (3): 255–61.
- Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59 (9): 777–82.

36. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2039–42.
37. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K et al. Respiriology. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2006; 11 (1): 24–31.
38. Shimizu M, Kamio K, Haida M et al. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure. *To-kai J Exp Clin Med* 2002; 27 (4): 107–12.
39. Geiser T, Buck F, Meyer B et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002; 69 (3): 229–34.
40. El Solh AA, Akinnusi ME, Berim IG et al. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12 (4): 331–7.
41. Shitrit D, Peled N et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 94 (3): 544–7.
42. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26 (6): 1181–7.
43. Zamarrón C, Ricoy J, Riveiro A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung* 2008; 186 (3): 151–6.
44. Tazbirek M, Slowinska L, Skoczynski S et al. Short-term continuous positive airway pressure therapy reverses the pathological influence of obstructive sleep apnea on blood rheology parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 41 (4): 241–9.
45. Hui DS, Ko FW, Fok JP et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125 (5): 1768–75.
46. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2009; 77 (1): 25–31.
47. Zhang X, Yin K, Wang H et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116 (9): 1426–8.
48. von Känel R, Loredi J, Ancoli-Israel S et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 10 (3): 139–46.
49. Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
50. Агеева Н.В. Состояние периферической гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови у больных семейной гиперхолестеринемией при медикаментозном и экстракорпоральном методах лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. / Ageeva N.V. Sostoianie perifericheskoi gemodinamiki, mikrotsirkulatsii i reologicheskikh svoistv krovi u bol'nykh semeinoi giperkholesterinemiei pri medikamentoznom i ekstrakorporal'nom metodakh lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1998. [in Russian]
51. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L et al. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol* 2007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бугаев Тимофей Дмитриевич – врач-кардиолог ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клин. проблем атеротромбоза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. нарушения сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru