

## Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна

Осипова О.А.<sup>1,2</sup>, Гостева Е.В.<sup>1,3</sup>, Жернакова Н.И.<sup>1</sup>, Шепель Р.Н.<sup>2</sup>, Пономаренко Т.Н.<sup>1</sup>, Иншакова К.Ю.<sup>1</sup>, Драпкина О.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород;

<sup>2</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России".

Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко". Воронеж, Россия

**Цель.** Оценить особенности суточного профиля артериального давления (АД) и системного воспаления у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия обструктивного апноэ сна (ОАС).

**Материал и методы.** Проведено одномоментное когортное исследование, в которое было включено 132 больных ИБС в возрасте 62,3±6,9 лет. В зависимости от наличия ОАС все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=60) — без ОАС, 2 группа (n=72) — с ОАС. Системное воспаление оценивали с помощью индексов — NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (соотношение тромбоциты/лимфоциты), MLR (соотношение моноциты/лимфоциты), системный воспалительный индекс (SII) — тромбоциты×нейтрофилы/лимфоциты. Проводили мониторинг АД с оценкой среднесуточных значений, циркадного ритма, вариабельности.

**Результаты.** Установлено, что пациенты с ОАС имели более высокие цифры ночного АД (p<0,05), вариабельность в течение суток (p<0,05). У пациентов 2-й группы патологический профиль АД выявлен в 66,7% случаев, 1-й группы — в 36,7%. Используемые индексы, свидетельствующие о системном воспалении, у пациентов с ОАС были достоверно выше, чем в группе без ОАС — NLR на 18,8% (p<0,01), PLR на 22,5% (p<0,01), MLR на 19,0% (p<0,01), SII на 41,0% (p<0,001).

**Заключение.** Установлено, что пациенты с ИБС при наличии ОАС имеют более выраженное системное воспаление, чаще имеют патологический суточный профиль АД ("non-dipper", "night-peaker"), вариабельность АД, более высокие значения среднесуточного, дневного и ночного АД по сравнению с пациентами без ОАС.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, обструктивное апноэ сна, системное воспаление.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 23/08-2023

Рецензия получена 25/09-2023

Принята к публикации 11/10-2023



**Для цитирования:** Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И., Шепель Р.Н., Пономаренко Т.Н., Иншакова К.Ю., Драпкина О.М. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705. EDN FFJJAW

### 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea

Osipova O.A.<sup>1,2</sup>, Gosteva E.V.<sup>1,3</sup>, Zhernakova N.I.<sup>1</sup>, Shepel R.N.<sup>2</sup>, Ponomarenko T.N.<sup>1</sup>, Inshakova K.Yu.<sup>1</sup>, Drapkina O.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belgorod National Research University. Belgorod; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow;

<sup>3</sup>N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

**Aim.** To evaluate 24-hour blood pressure (BP) profile and systemic inflammation in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the presence of obstructive sleep apnea (OSA).

**Material and methods.** This cross-sectional cohort study included 132 patients with CAD aged 62,3±6,9 years. Depending on OSA, all patients were divided into 2 groups: group 1 (n=60) — without OSA,

group 2 (n=72) — with OSA. Systemic inflammation was assessed using neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), Systemic immune-inflammation index (SII) — platelets×neutrophils/lymphocytes. Blood pressure was monitored with assessment of average daily values, circadian rhythm, and variability.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova\_75@inbox.ru

[Осипова О.А.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Жернакова Н.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Шепель Р.Н. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Пономаренко Т.Н. — к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-4056-0765, Иншакова К.Ю. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4047-1221, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Results.** Patients with OSA had higher nighttime blood pressure values ( $p<0,05$ ) and 24-hour variability ( $p<0,05$ ). In group 2 patients, a pathological blood pressure profile was detected in 66,7% of cases, while in group 1 — in 36,7%. The systemic inflammation indices were significantly higher in patients with OSA than in the group without OSA — NLR by 18,8% ( $p<0,01$ ), PLR by 22,5% ( $p<0,01$ ), MLR by 19,0% ( $p<0,01$ ), SII by 41,0% ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** We established that patients with coronary artery disease and OSA have more pronounced systemic inflammation, more often have a pathological 24-hour BP profile ("non-dipper", "night-peaker"), BP variability, higher values of average 24-hour, daytime and nighttime BP compared with patients without OSA.

**Keywords:** hypertension, coronary artery disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation.

**Relationships and Activities:** none.

Osipova O.A.\* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E.V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Zhernakova N.I. ORCID: 0000-0001-7648-

0774, Shepel R.N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Ponomarenko T.N. ORCID: 0009-0007-4056-0765, Inshakova K.Yu. ORCID: 0000-0003-4047-1221, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
osipova\_75@inbox.ru

**Received:** 23/08-2023

**Revision Received:** 25/09-2023

**Accepted:** 11/10-2023

**For citation:** Osipova O.A., Gosteva E.V., Zhernakova N.I., Shepel R.N., Ponomarenko T.N., Inshakova K.Yu., Drapkina O.M. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705. EDN FFJJAW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВ — индекс времени, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MLR — monocyte lymphocyte ratio (количественное соотношение моноцитов и лимфоцитов), NLR — neutrophil/lymphocyte ratio (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов), PLR — platelet/lymphocyte ratio (количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов), SII — Systemic immune-inflammation index (системный воспалительный индекс).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне, приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока и оказывает влияние на тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний.
- При ОАС перемежающаяся гипоксия приводит к повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и ОАС имеют патологический суточный ритм артериального давления ("dipper", "night-peaker").
- Системное воспаление при ОАС проявляется увеличением индексов, характеризующих воспаление (PLR, NLR, MLR, SII).

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Obstructive sleep apnea (OSA), the most common form of sleep-disordered breathing, results in reduced or absent airflow and influences the severity of cardiovascular disease.
- In OSA, intermittent hypoxia leads to increased levels of circulating inflammatory markers.

#### What might this study add?

- Patients with stable coronary artery disease and OSA have an abnormal circadian BP profile ("dipper", "night-peaker").
- Systemic inflammation in OSA is manifested by an increase in inflammation indices (PLR, NLR, MLR, SII).

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире, а артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет и курение являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Росстата ежегодная смертность от ИБС среди населения России составляет 27% [1]. Распространенность стенокардии, как самой часто встречающейся формы ИБС в популяции, увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5-7% среди женщин в возрасте 45-64 лет до 10-12% среди женщин

в возрасте 65-85 лет, и с 4-7% среди мужчин в возрасте 45-64 лет до 12-14% среди мужчин в возрасте 65-85 лет [1].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне — характеризуется повторяющимся частичным или полным закрытием верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока [2]. Распространенность ОАС в популяции, по данным Mahajan SK, et al. (2022) оценивается до 17% среди мужчин и 9% среди женщин в возрасте 50-70 лет [3]. Распространенность ОАС среди лиц старших

возрастных групп достигает 30% у мужчин и 20% у женщин [4]. За последние годы проведены крупномасштабные эпидемиологические исследования, изучающие взаимосвязь между апноэ во сне и сердечно-сосудистыми исходами [5]. Была показана тесная взаимосвязь ОАС и стабильной ИБС, в связи с этим ОАС стали рассматривать как дополнительный значимый фактор риска ССЗ [3]. Колебания внутригрудного давления, вызванные затрудненным дыханием, создают значительную механическую нагрузку на сердце и крупные сосуды, а перемежающаяся гипоксия при ОАС приводит к повышенной симпатической активации, эндотелиальной дисфункции, резкому повышению артериального давления (АД), метаболическим нарушениям, повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров и гиперкоагуляции, что в перспективе может индуцировать поражение коронарных артерий и способствовать развитию полиморбидности [6, 7].

Механизмы, объясняющие связь между ОАС и ССЗ, до конца не изучены. Предполагается, что к факторам, которые обуславливают механизмы эту связи, относятся устойчивая симпатическая активация, которая приводит к повышению систолического АД (САД), нарушениям свертывающей системы крови, окислительно-восстановительных факторов, которые как следствие вызывают воспалительный и иммунный ответы, способствуя, тем самым, активации эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов, что приводит к повреждению эндотелия и его дисфункции [8, 9].

Распространенность ОАС среди пациентов с АГ составляет 30-83% [10]. Была продемонстрирована линейная зависимость между средним уровнем АД в течение 24 ч и индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) независимо от сопутствующих факторов, включая возраст, ожирение, пол [11]. В последние годы активно изучается взаимосвязь тяжести проявления ОАС и АГ. В 2020г в клиническом исследовании с участием 4500 человек с ОАС, было показано, что наличие даже легкой формы ОАС увеличивает вероятность наличия АГ на 78% по сравнению с лицами без ОАС. В этом анализе взаимосвязи между легкой формой ОАС и АГ авторы приходят к выводу, что гипертония начинается у пациентов с ОАС с пятью событиями апноэ в час [12]. Полученные в этом исследовании результаты изменили понятие традиционных пороговых значений тяжести ОАС и позволили выдвинуть новые научные задачи в рамках изучения данной категории больных. Результаты метаанализа 2018г, объединяющего 26 оригинальных исследований с участием >51 тыс. человек, подтвердили зависимость доза-реакция между АГ и легкой формой ОАС — отношение шансов (ОШ) =1,184, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,093-1,274 ( $p<0,05$ ), умеренным ОАС — ОШ

=1,316, 95% ДИ: 1,197-1,433 ( $p<0,05$ ) и тяжелым ОАС — ОШ =1,561, 95% ДИ: 1,287-1,835 ( $p<0,05$ ) [13].

Характерная для ОАС фрагментация сна еще больше увеличивает симпатическую активацию и ослабляет тонус блуждающего нерва, приводя к увеличению частоты сердечных сокращений и АД, что в целом способствует развитию АГ с преобладанием недостаточного снижения САД или диастолического АД (ДАД) <10% (профиль "non-dipper"). По этой причине частота выявления ОАС увеличивается до 70-85% у пациентов с резистентной к лечению АГ и достигает ≥90% у лиц с рефрактерной гипертонией [14]. По данным российских авторов, обнаруживается и обратная связь, ~20-30% больных АГ имеют ОАС [15]. Вместе с тем, особенности суточного профиля АД и системного воспаления у больных со стабильной стенокардией при ассоциации с ОАС недостаточно изучены. В связи с этим цель настоящего исследования — оценить особенности суточного профиля АД и системного воспаления у больных ИБС в зависимости от наличия ОАС.

## Материал и методы

На базе городской поликлиники № 18 (г. Воронеж) и областной клинической больницы святителя Иоасафа (г. Белгород) с 05.2021 по 05.2023гг обследовано 132 пациента в возрасте  $62,3 \pm 6,9$  лет, из них 37 (28%) женщин, 95 (72%) мужчин. Критерии включения: 1) стабильная стенокардия функционального класса (ФК) 2-3; 2) АГ 1-2 ст., 2 стадии, риск 3-4; 3) ОАС средней ст.; 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: 1) возраст <45 лет; 2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по NYHA (New-York Heart Association); 3) инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; 4) острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в предыдущие 6 мес.; 5) применение иммуномодулирующей терапии; 6) тяжелые поражения печени, почек; 7) онкозаболевания в анамнезе.

Диагноз АГ выставляли в соответствии с рекомендациями 2020г [16], ИБС — в соответствии с рекомендациями 2020г [1]. ОАС диагностировали при наличии клинических критериев А или Б и критерия С (ИАГ): А — чрезмерная дневная сонливость, необъясняемая другими факторами; Б — не <2-х из следующих критериев, необъясняемых другими факторами (сильный и ежедневный храп, ощущение удушья во время сна, невозстанавливающий сон, дневная усталость); С — ИАГ ≥5. Уровень тяжести ОАС оценивали по частоте возникновения респираторных событий: легкая степень — 5-15 событий в час; умеренная — 15-30 событий в час; тяжелая ≥30 событий в час [17, 18].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на аппарате "Кардиотехника — 04-АД-3(М) (Инкарт, Россия) с оценкой среднесуточного уровня САД и ДАД, суточного профиля АД, вариабельности АД, величины и скорости утреннего подъема АД. Об АГ свидетельствовали дневные значения АД ≥135/85 мм рт.ст., ночные

Таблица 1

## Оптимальная фармакотерапия обследованных пациентов

Медикаментозная терапия	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Возраст, лет (M±SD)	61,8±6,7	63,6±5,7
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	48 (80)	59 (81,9)
Блокатор рецепторов ангиотензина II, n (%)	12 (20)	13 (18,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	53 (88,3)	66 (91,7)
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	36 (46)	32 (44,4)
Антитромбоцитарная терапия, n (%)	60 (100)	70 (97,2)
Нитраты, n (%)	16 (26,7)	17 (23,6)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	33 (55)	36 (50)

Таблица 2

## Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп больных

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Возраст, лет (M±SD)	61,8±6,7	63,6±5,7
Мужчины, n (%)	43 (71,7)	52 (72,2)
Женщины, n (%)	17 (28,3)	20 (27,7)
Кл. САД, мм рт.ст.	146 (134; 154)	152 (138; 163)
Кл. ДАД мм рт.ст.	89 (82; 98)	94 (88; 101)
АГ 1 степени, n (%)	52 (86,7)	60 (83,3)
АГ 2 степени, n (%)	8 (13,3)	12 (16,7)**
ХСН I-II ФК, n (%)	55 (91,7)	68 (94,4)*
Стенокардия 1 ФК, n (%)	7 (11,7)	6 (8,3)
Стенокардия 2 ФК, n (%)	53 (88,3)	66 (91,7)
Курение, n (%)	21 (35)	34 (47,2)**
Ожирение (в т.ч. абдоминальное), n (%)	51 (85,0)	67 (93,1)*
Наследственность, n (%)	46 (76,7)	58 (80,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (25;75)	28,3 (24,2; 32,8)	30,8 (26,4; 33,7)*
ОХС, ммоль/л, Ме (25;75)	5,2 (4,5; 5,8)	5,4 (4,6; 6,0)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (25;75)	2,0 (1,8; 2,4)	2,3 (1,8; 2,9)*
ТГ, ммоль/л, Ме (25;75)	2,3 (1,6; 2,9)	2,8 (2,1; 3,4)**
Глюкоза, ммоль/л, Ме (25;75)	5,4 (4,6; 6,0)	5,2 (4,8; 5,9)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (25;75)	88 (76; 95)	81 (72; 88)*
ФВ ЛЖ (%), Ме (25;75)	55 (52; 60)	53 (50; 59)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  и \*\* —  $p < 0,01$  между группами больных, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Кл. ДАД — клиническое диастолическое артериальное давление, Кл. САД — клиническое систолическое артериальное давление, Ме — медиана, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

≥120/70 мм рт.ст. По степени снижения АД в ночные часы выделяли 4 типа суточного ритма АД: нормальная степень ночного снижения АД ("dipper") — 10-20%, недостаточная степень ночного снижения АД ("non-dipper") <10%, повышенная степень ночного снижения АД ("over-dipper") >20%, устойчивое повышение ночного АД ("night reaker") <0. Для суждения о стабильности повышения АД оценивали индекс времени (ИВ), в течение которого наблюдалось повышение АД. У здоровых лиц верхние значения ИВ одинаковы для дневного и ночного времени и не >15%. Значения ИВ до 30% считали "возможно" повышенными, ИВ >30% — несомненным повышением АД. При ИВ >50% (днем и/или ночью) говорили о стабильной АГ. Пороговые значения вариабельности для САД в дневные, и в ночные часы составляют 15 мм рт.ст., для ДАД 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью. Вариабель-

ность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4-х пороговых значений [19].

Процедуру проводили натощак в утренние часы с 8:00 до 10:00, использовали цельную кровь (с этилендиаминтетрауксусной кислотой). Анализатор SYSMEX XT 2000i/SYSMEX XE 2100. Концентрацию лейкоцитов определяли кондуктометрическим способом с использованием метода гидродинамической фокусировки. Дифференцировку лейкоцитов на субпопуляции — проточной цитометрией с использованием полупроводникового лазера. В случае необходимости применяли световую микроскопию. При необходимости дополнительно проводили ручной подсчет лейкоцитарной формулы с подсчетом молодых форм нейтрофилов (в т.ч. точным подсчетом палочкоядерных нейтрофилов) и количественной оценкой всех патологических форм лейкоцитов (при их



Таблица 3

## Результаты СМАД в изучаемых группах больных (Me (Q25; Q75))

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	142 (132; 150)	148 (134; 157)*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	89 (78; 102)	93 (85; 103)*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	145 (130; 158)	154 (139; 160)
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	92 (80; 105)	96 (86; 105)
Средненочное САД, мм рт.ст.	132 (122; 142)	142 (130; 150)
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	84 (76; 98)	90 (84; 100)
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	10 (12; 13)	13 (9; 16)*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	10 (8; 13)	12 (10; 15)*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	10 (8; 11)	11 (8; 12)*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	8 (7; 10)	11 (10; 13)**
ИБ САД (%)	65 (58; 86)	78 (64; 85)*
ИБ ДАД (%)	70 (64; 82)	82 (74; 86)*
Dipper, чел. (%)	38 (63,3)	24 (33,3)**
Non-dipper, чел. (%)	20 (33,3)	36 (50)*
Night-peaker, чел. (%)	2 (3,3)	12 (16,7)**
Over-dipper, чел. (%)	—	—

Примечание: \* —  $p < 0,05$  и \*\* —  $p < 0,01$  между группами больных; Me — медиана, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени.

наличии). Количество тромбоцитов определяли методом Фонио (микроскопия окрашенного мазка).

Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов. Рассчитывали индексы: системный воспалительный индекс (SI) =  $\text{тромбоциты} \times \text{нейтрофилы} / \text{лимфоциты}$ ; NLR (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов):  $\text{NLR} = \text{N} / \text{L}$ ; PLR, соотношение абсолютного количества тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L), по формуле:  $\text{PLR} = \text{P} / \text{L}$ , MLR соотношение абсолютного количества моноцитов (M) и лимфоцитов (L), по формуле:  $\text{MLR} = \text{M} / \text{L}$ .

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 2016. Оценивали нормальность распределения непрерывных данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Для их сравнения применяли независимый выборочный T-критерий. Непрерывные переменные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25, Q75]. Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Значение  $p < 0,05$  считалось порогом статистической значимости.

## Результаты

В зависимости от наличия синдрома ОАС все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=60) — без ОАС, 2 группа (n=72) — с ОАС. В соответствии с рекомендациями [1, 16] все больные получали идентичную антигипертензивную и противоишемическую, гиполипидемическую

и антитромбоцитарную терапию. Терапию нитратами получали 16 (26,7%) пациентов. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторов и тиазидоподобных диуретиков было сбалансированным между двумя группами. Блокаторы кальциевых каналов несколько чаще получали пациенты 1 группы, однако статистически значимых различий между группами не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 1). Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 2.

При сравнительном анализе установлено, что пациенты 2 группы по сравнению с 1 группой на 20,4% чаще имели АГ 2 ст. ( $p < 0,01$ ), на 7,7% — ХСН I-II ФК ( $p < 0,05$ ), на 8,7% — ожирение (в т.ч. абдоминальное) ( $p < 0,05$ ), на 25,8% чаще курили ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2 группы достоверно выше были показатели индекса массы тела — на 8,8% ( $p < 0,05$ ), уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — на 15,0% ( $p < 0,05$ ), триглицеридов — на 21,7% ( $p < 0,01$ ), глюкозы плазмы натощак — на 13,0% ( $p < 0,05$ ) и ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации — на 8,0% ( $p < 0,05$ ). По остальным клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным параметрам группы были сопоставимы между собой.

Результаты СМАД представлены в таблице 3.

При сравнительном анализе результатов СМАД установлено, что пациенты с ОАС при сопоставимых среднесуточных и среднедневных значениях САД и ДАД имели более высокие цифры средненочного САД на 7,6% ( $p < 0,05$ ) и ДАД на 7,1% ( $p < 0,05$ ). Пациенты 2 группы имели более высокую

Таблица 4

Исследование системное воспаление в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Количество лейкоцитов, тыс./мкл	5,76 (4,92; 6,62)	6,21 (4,60; 7,26)
Количество тромбоцитов, тыс./мкл	240 (210; 266)	285 (219; 307)
Количество нейтрофилов, тыс./мкл	3,23 (2,53; 4,01)	3,72 (2,50; 4,39)
Количество лимфоцитов, тыс./мкл	1,96 (1,65; 2,51)	1,90 (1,20; 1,81)
Количество моноцитов, тыс./мкл	0,42 (0,32; 0,51)	0,47 (0,35; 0,58)
СОЭ (мм/ч)	11 (4; 22)	12 (5; 21)
Индекс NLR	1,65 (1,01; 2,43)	1,96 (1,38; 3,66)**
Индекс PLR	122,4 (83,7; 161,2)	150,0 (49,9; 255,8)**
Индекс MLR	0,21 (0,13; 0,31)	0,25 (0,19; 0,48)**
Индекс SII	396 (212; 646)	558 (302; 1123)***

Примечание: \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — между группами больных, Me — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NLR — соотношение количества нейтрофилов/лимфоцитов, PLR — соотношение тромбоцитов/лимфоцитов, MLR — соотношение моноцитов/лимфоцитов, Индекс SII — соотношение количества тромбоцитов×нейтрофилов/лимфоцитов.

вариабельность как в дневные часы — САД (13,0%,  $p < 0,05$ ), ДАД (10,0%,  $p < 0,05$ ), так и в ночные — САД (12,0%,  $p < 0,05$ ), ДАД (37,5%,  $p < 0,01$ ). В обеих группах у пациентов имелась стабильная АГ (ИБ  $> 50\%$ ), однако ИБ САД (16,7%,  $p < 0,05$ ) и ДАД (14,6%,  $p < 0,05$ ) во второй группе был достоверно выше.

Особый интерес представляют результаты оценки степени ночного снижения АД. Так, пациенты 2 группы в 66,7% случаев (48 чел.) имели патологический профиль, из них "non-dipper" (75%) и "night-peaker" (25%) в отличие от группы 1 — 36,7% (22 чел.) из которых "non-dipper" (93,8%) и "night-peaker" (6,2%), что свидетельствует о более неблагоприятном течении АГ у лиц с коморбидностью ИБС и ОАС.

Результаты исследования системного воспаления в обеих группах пациентов представлены в таблице 4.

По результатам общего анализа крови установлено, что количество лейкоцитов, в т.ч. лейкоцитарная формула, и тромбоцитов находились в пределах нормальных значений в обеих изучаемых группах. В то же время, используемые в настоящее время индексы, свидетельствующие об системном воспалении, у пациентов с ОАС были достоверно выше, чем в группе без ОАС — NLR (на 18,8%,  $p < 0,01$ ), PLR (на 22,5%,  $p < 0,01$ ), MLR (на 19,0%,  $p < 0,01$ ), SII (на 41,0%,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

При ОАС первоначальное расширение сосудов, вызванное гипоксией, сменяется их сужением, что оказывает опосредованное влияние на эндотелиальную функцию, включая системное воспаление, повышение продукции эндотелина и снижение выработки оксида азота. Повторяющиеся эпизоды остановки дыхания из-за коллап-

са верхних дыхательных путей во время сна у лиц с ОАС повышают риск развития АГ, а также связаны с повреждением органов-мишеней и развитием ССЗ. Прекращение эпизода апноэ или гипопноэ при ОАС вызывает острое и преходящее повышение АД. В нашем исследовании установлено влияние наличия коморбидности ОАС, у пациентов со стабильной ИБС, на повышение среднесуточного и среднедневного значения АД, а также выраженную высокую вариабельность в дневные и ночные часы САД и ДАД по сравнению с пациентами без наличия ОАС.

В рекомендациях Российского кардиологического общества (2020) в соответствии со стандартным протоколом диагностики АГ необходим, а также мониторинг АД на дому или СМАД. Благодаря методике СМАД возможна оценка не только средних значений САД и ДАД, но и суточной вариабельности АД, циркадного профиля АД с определением индивидуального статуса по степени ночного снижения АД.

В обеих группах пациентов выявлена стабильная АГ, однако при наличии у больных ОАС индекс вариабельности САД и ДАД значительно выше. В недавно проведенном исследовании Liu J, et al. (2022), было продемонстрировано, что ночное АД является более специфическим фактором, определяющим жесткость артерий у лиц с гипертензией. При этом мало известно о роли соотношения дневного и ночного АД, показателе циркадного паттерна АД, который является более специфическим определяющим фактором жесткости артерий у людей с недостаточным снижением АД в ночные часы [20]. В связи с этим полученные результаты повышенной вариабельности АД, повышенного ночного АД, патологических циркадных колебаний АД с паттерном "non-dipper" у лиц с ОАС также может свидетельствовать о прогрессировании артери-

альной жесткости [21]. Иными словами, ОАС может быть одним из факторов, predisposing к системному гемодинамическому атеротромботическому синдрому, рассматриваемому как взаимосвязь сосудистых заболеваний и вариабельности АД. В когортном исследовании Sleep (Wisconsin Sleep Cohort Study) (наблюдение в среднем 7,2 года) показано, что у лиц с ИАГ от 5 до 15 событий в час в 3 раза повышался риск развития паттерна "non-dipper" [22]. В настоящем исследовании в группе пациентов с ИБС и ОАС патологический тип ночного снижения АД регистрировался в 66,7%, из них "non-dipper" 75% и "night-peaker" 25%, в то время, как только при ИБС у 53,3%, из которых "non-dipper" 93,8% и "night-peaker" 6,2%, что, по нашему мнению, свидетельствует о более неблагоприятном течении АГ у лиц с коморбидностью ИБС и ОАС.

Кроме того, изучение вариабельности АД является частью оценки сердечно-сосудистого риска. На суточные изменения АД в большей степени влияет цикл бодрствование-сон. Как характер, так и степень вариабельности АД имеют прогностические значения [23]. Пациенты 2 группы имели более высокую вариабельность САД в течение суток ( $p < 0,05$ ), при этом вариабельность ДАД также наблюдалась в дневные часы ( $p < 0,05$ ), однако имела более выраженные показатели в ночные часы ( $p < 0,01$ ).

В проведенных исследованиях у пациентов с ОАС наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, интерлейкин-1, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , а также признаки активации лейкоцитов [24]. Появляется все больше доказательств того, что уровни нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов повышаются при ограничении сна и, что их соотношение независимо связано с тяжестью ОАС [25]. В кардиологии индекс PLR изучен у па-

циентов с сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом [26], а NLR недавно появился в качестве чувствительного маркера воспаления с прогностическими значениями при ИБС [27]. В нашем исследовании определена роль воспаления по специфическим индексам NLR, MLR, PLR и SII, которые показали, что наличие коморбидной патологии в виде ОАС у пациентов стабильной ИБС является синергистом активации иммуновоспалительных механизмов, которые, возможно, запускают патогенетический каскад регрессирования хронической сердечной недостаточности. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что ОАС может усугублять системное воспаление у пациентов с ИБС.

## Заключение

Резюмируя вышеизложенные данные, следует заключить, что при наличии ОАС — повторяющегося частичного или полного закрытия верхних дыхательных путей во время сна — у пациентов с хронической ИБС может иметь место более выраженное системное воспаление, что отражается в значимом увеличении индексов NLR, MLR, PLR и SII. При этом у данной категории больных формируется патологический суточный профиль АД ("non-dipper", "night-peaker") и повышенная вариабельность АД, более высокие значения среднесуточного, дневного, а также ночного АД. Полученные данные свидетельствуют об особенностях течения АГ и иммунного воспаления у пациентов со средней степенью тяжести ОАС, что диктует необходимость дальнейшего изучения ОАС в зависимости от тяжести проявления.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.2020.
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Am Rev Med. 1976;27:465-84. doi:10.1146/annurev.me.27.020176.002341.
3. Mahajan SK, Mahajan K, Sharma S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: An unholy nexus or a holy alliance? Lung India. 2022;39(5):460-5. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_597\_21.
4. Hamsheva DS. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna: sovremennoe sostoyanie problemy. Lechebnoe delo. 2014;1:4-15. (In Russ.) Шамшева Д. С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. Лечебное дело. 2014;1:4-15.
5. Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, et al. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 34):4189-200. doi:10.21037/jtd.2018.12.56.
6. Gorbunova MV, Babak SL, Maliavin AG. Cardiovascular and metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnea. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(1):12-21. (In Russ.) Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малиavin А. Г. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна. Архив внутренней медицины. 2018;8(1):12-21. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21.
7. Osipova OA, Gosteva EV, Belousova ON, et al. Metabolic risk factors in elderly patients depending on the presence of obstructive sleep apnea syndrome. Adv Geront. 2022;35(6):927-32. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н. и др. Метаболические факторы риска у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна. Успехи геронтологии. 2022;35(6):927-32. doi:10.34922/AE.2022.35.6.015.
8. Fan J, Wang X, Ma X, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2019;8(2):e010826. doi:10.1161/JAHA.118.010826.

9. Cowie MR, Linz D, Redline S, et al. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):608-24. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.048.
10. Bouzerda A. Risque cardiovasculaire et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Cardiovascular risk and obstructive sleep apnea*. *Pan Afr Med J*. 2018;29:47. doi:10.11604/pamj.2018.29.47.11267.
11. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):85-92. (In Russ.) Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малявин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):85-92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92.
12. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(6):889-98. doi:10.5664/jcsm.8354.
13. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. doi:10.7189/jogh.08.010405.
14. Mikhailova OO, Gogiberidze KO, Elfimova EM, et al. Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41-7. (In Russ.) Михайлова О. О., Гогиберидзе К. О., Елфимова Е. М. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):41-7. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-41-47.
15. Bikmetova AV. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: clinical relevance, interrelation with arterial hypertension, diagnostic and treatment principles. *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2011;(1):3-8. (In Russ.) Бикметова А. В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения. *Вятский медицинский вестник*. 2011;(1):3-8.
16. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. *Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine*. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. *Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС)*. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):34-45.
18. Alekseeva OV, Schneider NA, Demko IV, et al. Obstructive apnea/hypopnea syndrome of sleep: criteria of severity, pathogenesis, clinical manifestations and methods of diagnosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2016;140(1):91-7. (In Russ.) Алексеева О. В., Шнайдер Н. А., Демко И. В. и др. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;140(1):91-7.
19. Functional diagnostics: National guidelines/edited by N.F. Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 784 p. (National Guidelines Series). (In Russ.) Функциональная диагностика: национальное руководство/под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. (Серия "Национальные руководства"). ISBN: 978-5-9704-4242-5.
20. Liu J, Su X, Nie Y, et al. NARRAS investigators. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(8):1044-50. doi:10.1111/jch.14546.
21. Hoshida S, Kario K, Chia YC, et al. Characteristics of hypertension in obstructive sleep apnea: An Asian experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):489-95. doi:10.1111/jch.14184.
22. Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and non-dipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(6):795-800. doi:10.1093/sleep/31.6.795.
23. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-42. doi:10.2147/NSS.S148543.
24. Polonskiy EL, Zybina NN, Tikhomirova OV, Lomova IP. Biomarkers of non-specific inflammation and atherosclerosis of carotid arteries in obstructive sleep apnea syndrome. *Medical alphabet*. 2022;1(6):47-52. (In Russ.) Полонский Е. Л., Зыбина Н. Н., Тихомирова О. В., Ломова И. П. Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна. *Медицинский алфавит*. 2022;1(6):47-52. doi:10.33667/2078-5631-2022-6-47-52.
25. Fan Z, Lu X, Long H, et al. The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(2):22680. doi:10.1002/jcla.22680.
26. Ye G, Chen Q, Chen X, et al. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure: A Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9:10639. doi:10.1038/s41598-019-47143-2.
27. Altintas N, Çetinoğlu E, Yuceege M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3234-40.