

Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна

Е. А. Полонский, Н. Н. Зыбина, О. В. Тихомирова, И. П. Ломова

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявление значимых лабораторных маркеров развития атеросклероза (АС) сонных артерий (СА) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ (СОАС).

Материалы и методы. Обследовано 152 пациента мужского пола, у 84 из которых, по данным полисомнографии (ПСГ), диагностирован СОАС. Диагностику АС СА проводили методом триплексного сканирования (ТС). Комплекс лабораторных исследований включал оценку показателей липидного обмена, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови.

Результаты. У пациентов с СОАС обнаружено статистически значимое увеличение комплекса проатерогенных факторов: вЧСРБ, провоспалительных цитокинов, соотношения апобелков и коэффициента атерогенности по сравнению с пациентами без СОАС не смотря на отсутствие различий по выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий в этих группах.

Заключение. Развитие СОАС ассоциировано с выраженными нарушениями липидного обмена и активацией неспецифического воспаления, что определяет повышенный риск развития атеросклероза в данной группе пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром обструктивного апноэ сна, атеросклероз сонных артерий, дислипидемия, маркеры воспаления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of non-specific inflammation and atherosclerosis of carotid arteries in obstructive sleep apnea syndrome

E. L. Polonskiy, N. N. Zybyina, O. V. Tikhomirova, I. P. Lomova

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Purpose of study. Identification of significant laboratory markers for the development of atherosclerosis (AS) of the carotid arteries (CA) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials and methods. 152 male patients were examined, 84 of whom, according to polysomnography (PSG), were diagnosed with OSAS. Diagnosis of AS CA was performed by triplex scanning. The complex of laboratory studies included the assessment of lipid metabolism, the concentration of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum.

Results. In patients with OSAS, a statistically significant increase in the complex of proatherogenic factors was found: hsCRP, pro-inflammatory cytokines, ratio of apoproteins and atherogenic coefficient compared with patients without OSAS despite the absence of differences in the severity of atherosclerotic lesions of the carotid arteries in these groups.

Conclusion. The development of OSAS is associated with severe lipid metabolism disorders and activation of nonspecific inflammation, which determines an increased risk of atherosclerosis in this group of patients.

KEY WORDS: obstructive sleep apnea syndrome, carotid atherosclerosis, dyslipidemia, inflammatory markers.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодня окончательно сформировался взгляд на синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как на один из корригируемых факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний [1]. Так, по данным 18-летнего Висконсинского исследования, проведенного у 1522 мужчин и женщин, у пациентов с дыхательными расстройствами во сне чаще, чем у лиц без них, встречались артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) и инсульты. При этом отмечалась прямая зависимость частоты данных патологий от степени тяжести СОАС [2]. Однако до сих пор нет окончательного ответа на вопрос о том, связан ли СОАС с повышенным

риском развития атеросклероза (АС) сонных артерий (СА). Результаты многих исследований демонстрируют увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) СА при СОАС по сравнению с лицами без СОАС [3,4]. Meng S. с соавт. в 2009 году при обследовании 123 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) определили у 76 из них наличие СОАС. Толщина КИМ СА коррелировала у пациентов с ОКС с тяжестью СОАС [5]. Drager L. с соавт. в 2005 году пришли к выводу, что СОАС является независимым фактором риска АС СА [6]. В противоположность этому Kim J. с соавт. в 2017 году на основании изучения 206 взрослых с СОАС не выявили связи СОАС с утолщением КИМ

СА [7]. Точный механизм возникновения ССЗ при апноэ во сне не известен, хотя есть данные, что СОАС связан с группой провоспалительных и протромботических факторов, которые важны для развития АС [5]. В обзоре эпидемиологических исследований Bounhoure J. P. с соавт. (2005) приводят данные о том, что СОАС связан с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов [8]. Периодическая гипоксия при СОАС может вызывать воспалительные процессы в СА с повышением уровня провоспалительных цитокинов, хотя данные литературных источников не являются однозначными. СОАС следует рассматривать как хроническое воспалительное заболевание низкой степени тяжести. [9]. В то же время хорошо известно, что АС также представляет собой хроническое неспецифическое воспалительное заболевание артериальной стенки с отложением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в интиму артерий, вызывающее несколько важных неблагоприятных сосудистых событий, включающих ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт и заболевание периферических артерий [10]. По данным 52 проспективных исследований, в которых приняли участие 246669 участников без ССЗ в анамнезе, маркеры воспаления, в частности СРБ, позволяют прогнозировать сердечно-сосудистый риск [11]. Наиболее широко используется в современной клинической практике высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), уровень которого, в сыворотке крови воспроизводимо предсказывает риск инсульта [12]. Более высокий уровень вЧСРБ в сыворотке крови может быть маркером наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА и ассоциирован с утолщением КИМ [4, 13, 14, 15]. Одним из сывороточных воспалительных маркеров, предложенных в качестве инструмента для оценки риска у пациентов с атеросклеротическим поражением СА, является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [12]. Уровень ИЛ-6 в плазме коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, ригидностью артерий и величиной субклинического АС [9]. Его повышение ассоциировано с бессимптомным стенозом СА [14,15,16]. Провоспалительным медиатором при остром и хроническом воспалении является также интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) [17, 18].

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о связи провоспалительных маркеров как с АС, так и с СОАС, при этом данные о непосредственном вкладе СОАС в развитие АС противоречивы.

Целью нашего исследования было выявление значимых лабораторных маркеров развития АС у пациентов с СОАС.

Материалы и методы

Была обследована группа из 152 мужчин, у которых имелись факторы риска цереброваскулярной патологии: гипертоническая болезнь (ГБ), увеличение массы тела и ожирение, СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемия. Все они были обследованы в отделении клинической неврологии ФГБУ «Всероссийский

центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России. У большинства из них была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I–III стадий на основании критериев предложенных Шмидтом Е. В. и соавт. [19]. Диагностику СОАС проводили при помощи полисомнографии (ПСГ), применяя критерии американской академии медицины сна (AASM) 2020 года [20]. Ночное полисомнографическое исследование проводилось в условиях лаборатории сна на приборе Nicolet one с регистрацией электроэнцефалограммы в 6 отведениях, электроокулограммы, электромиограммы, положения тела в постели, ороназального потока воздуха, дыхательных движений брюшной и грудной стенок, уровня насыщения крови кислородом (сатурации) и ЭКГ. Продолжительность исследования составляла 8 часов.

До начала исследования никому из пациентов диагноз СОАС не выставлялся. После анализа ПСГ общую группу разделили на основную – с наличием СОАС ($n=84$) и группу сравнения – без СОАС ($n=68$). Важнейшим показателем для диагностики СОАС является индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), который рассчитывали делением количества апноэ и гипопноэ на общее время сна в часах [21]. ИАГ от 5 до 14,9 указывал на наличие СОАС легкой степени, от 15 до 29,9 – СОАС средней степени, ≥ 30 – СОАС тяжелой степени [22].

В зависимости от наличия гипоксии во сне (падение сатурации ниже 90%) пациентов разделили на две подгруппы: с ночной гипоксией и без ночной гипоксии.

Диагностика АС СА проводилась методом ультразвукового дуплексного сканирования, которое было выполнено 147 пациентам. Для этой цели использовали диагностическую ультразвуковую систему APLIO 300 (модель TUS – A 300 фирмы Toshiba). Признаками макроангиопатии сонных артерий мы считали наличие АСБ в просвете артерий и/или патологическое утолщение КИМ $>0,9$ мм [23,24]. АС изменения СА были разделены на три типа. Первый тип – диффузный: КИМ $>0,9$ мм, с нарушением его структуры. Второй тип – локальный: наличие АСБ. Третий тип – смешанный: АСБ с утолщением КИМ.

Комплекс лабораторных исследований включал оценку показателей липидного обмена с определением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности (КА), аполипопротеидов А и В (апоА и апоВ), измерение концентрации вЧСРБ, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10). Биохимические исследования были выполнены в отделе лабораторной диагностики ФГБУ «ВЦЭРМ имени А. М. Никифорова» МЧС России на анализаторах UniCel DxС 600 (Beckman Coulter, США) и Immulite 2000 (Siemens, США). Определение цитокинов проводили методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор Бест».

Статистические методы

Полученные в исследовании клинические результаты обрабатывали с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 13.3). Лицензия AXA009K287210FAACD-B.

Описательные статистики количественных показателей рассчитывали по традиционному набору характеристик: среднее значение и стандартное отклонение – М (SD), медиана и межквартильный интервал – Me [Q25; Q75]. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах. Сопоставление частотных (%) характеристик проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критериев Фишера, Пирсона. Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна – Уитни, медианного хи-квадрата и модуля ANOVA. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена, т. к. распределение исследуемых показателей не соответствовало нормальному [25]. Статистически значимыми мы считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе обследованных ($n = 152$) СОАС был диагностирован у 84 пациентов (55 %). СОАС легкой степени выявлен у 38 человек (45 %), СОАС средней степени – в 30 случаях (36 %), СОАС тяжелой степени – в 16 случаях (19 %). Пациенты с СОАС и без СОАС значимо не отличались по возрасту. Средний возраст пациентов с СОАС составил 64 (8,1), без СОАС – 62,9 (8,2), ($p = 0,25$).

При сравнении частоты встречаемости факторов риска сосудистой патологии у пациентов с СОАС и без СОАС АГ была выявлена соответственно в 73 случаях (87 %) и 58 случаях (85 %) ($p = 0,78$). Статистически значимых различий по частоте различных степеней АГ в группах с СОАС и без СОАС найдено не было. Не было обнаружено отличий по наличию дислипидемии (КА > 3) ($p = 1,0$), НТГ ($p = 0,41$), СД 2 типа ($p = 0,8$). Не различалась частота повышения индекса массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²: соответственно в 65 (77 %) случаях и 46 (72 %) случаях ($p = 0,2$). Увеличение окружности талии (ОТ) более 94 см в группе с СОАС зафиксировано в 62 случаях (75 %), в группе без СОАС – 38 (59 %) случаев ($p = 0,021$).

В группах пациентов с СОАС и без СОАС не было выявлено статистически значимых различий по частоте разных типов поражения сосудистой стенки СА. Первый тип поражения СА был представлен у пациентов с СОАС в 16 (19 %) случаях, без СОАС – в 10 (16 %) случаях ($p = 0,67$). Второй и третий типы поражения СА встречались, соответственно: в 22 (27 %) и 14 (22 %) случаях ($p = 0,57$) и в 35 (42 %), и 30 (47 %) случаях ($p = 0,41$). Частота множественных АСБ и стенозов СА ≥ 50 % не различались ($p = 0,87$ и $p = 0,66$). Отсутствие поражения СА регистрировалось приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,63$).

Таблица 1
Сравнительные характеристики состояния СА и центрального ожирения в группах СОАС и без СОАС

Показатель (норма)	Пациенты без СОАС (n=68)	Пациенты с СОАС (n=84)	p
ОТ, см (<94)	98 [88; 106]	103 [94; 110]	0,007
КИМ, мм ($\leq 0,9$)	1,0 [0,88; 1,1]	1,1 [0,9; 1,1]	0,750
Кол-во АСБ	1 [0; 2,5]	1 [0; 2]	0,520
Процент стеноза СА	30,0 [0; 40]	30,0 [0; 40]	0,920

Примечание: ОТ – окружность талии; КИМ – толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; АСБ – атеросклеротические бляшки; СА – сонные артерии.

Таблица 2
Параметры состояния сонных артерий, антропометрии и артериального давления в зависимости от тяжести СОАС

Показатель (норма)	Пациенты с СОАС		
	СОАС легкой степени (n=38)	СОАС средней степени (n=30)	СОАС тяжелой степени (n=16)
Возраст	66,5 [60; 72]	63,0 [59; 66]	64,5 [56; 70]
ОТ, см (<94)	98,5 [94; 107]	102,5 [92; 112]	106,0 [103; 120] Δ
ИМТ, кг/м ² (<25)	27,3 [24,4; 29,4]	28,4 [25,3; 32,3] ■	30,5 [28; 34,5] ΔΔ
САД, мм.рт.ст (<140)	140 [130; 160]	140 [130; 155]	140 [130; 167]
ДАД, мм.рт.ст (<90)	82,5 [80; 90]	87,5 [80; 90]	87,5 [80; 90]
КИМ, мм ($\leq 0,9$)	1,0 [0,9–1,2]	0,9 [0,8–1,1]	1,0 [0,9; 1,2]
Количество АСБ	1 [0; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 3]
Процент стеноза СА	27,5 [0; 40]	30,0 [20; 35]	25,0 [0; 40]

Примечание: ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; КИМ – толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; АСБ – атеросклеротические бляшки; СА – сонные артерии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Δ – $p < 0,05$ при сравнении СОАС легкой и тяжелой степени;

ΔΔ – $p < 0,01$ при сравнении СОАС легкой и тяжелой степени;

■ – $p < 0,05$ при сравнении СОАС средней и тяжелой степени.

Сравнение количественных параметров, центрального ожирения и состояния СА в группах с СОАС и без СОАС показало наличие статистически значимых различий только по размерам ОТ (табл. 1).

Средние величины артериального давления (АД) в группах СОАС и без СОАС не отличались ($p = 0,15$).

Сравнение результатов количественных антропометрических показателей, систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и показателей состояния СА в подгруппах с разной степенью СОАС представлено в табл. 2.

Выявлена статистическая тенденция к повышению возраста в подгруппе легкого СОАС (ИАГ 5–14,9) ($p = 0,06$) по сравнению с подгруппой с СОАС средней тяжести (ИАГ 15–29,9). ИМТ у пациентов с тяжелым СОАС (ИАГ ≥ 30) статистически значимо превышал показатели подгруппы СОАС средней тяжести ($p = 0,02$) и подгруппы легкого СОАС ($p = 0,003$). ОТ в подгруппе тяжелого СОАС также был больше чем у пациентов с легким СОАС ($p = 0,01$). Показатели АД значимо не различались в подгруппах пациентов с СОАС различной тяжести, также

Таблица 3
Сравнительные характеристики липидного обмена и неспецифического воспаления в зависимости от тяжести СОАС

Показатели	СОАС легкой степени (n=38) 1 подгруппа	СОАС средней степени (n=30) 2 подгруппа	СОАС тяжелой степени (n=16) 3 подгруппа
ХС-ЛПВП, ммоль/л (1,03–2,00)	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,1] Δ
АпоА, г/л (0,73–2,1)	1,5 [1,2; 1,7]	1,4 [1,2; 1,6] ■	1,2 [1,2; 1,3] ΔΔ
АпоВ, г/л (0,46–1,42)	1,05 [0,79; 1,31]	1,12 [0,83; 1,35]	1,02 [0,85; 1,58]
АпоА/АпоВ, (>1,50)	1,4 [1,0; 1,7]	1,2 [1,0; 1,6]	1,1 [1,0; 1,4] Δ
ХС-ЛПНП, ммоль/л (2,50–4,00)	3,47 [2,68; 3,94]	3,18 [2,82; 3,83]	3,84 [3,12; 4,01]
ХС-ЛПОНП, ммоль/л (0,27–1,04)	0,6 [0,35; 0,8]	0,5 [0,5; 0,9]	0,7 [0,5; 1,0]
ТГ, ммоль/л (0,60–2,28)	1,2 [0,8; 1,3]	1,2 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 2,1]
КА <3	3,3 [2,7; 4,4]	3,6 [3,0; 4,5]	4,7 [3,7; 5,6]
ИЛ-1 β, пг/мл (0–11)	1 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 31,5] ■
ИЛ-6, пг/мл (0–10)	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1 [1; 3]
вЧСРБ, мг/л (0–14)	2,85 [0,95; 6,35]	2,25 [0,8; 3,95]	3,2 [2,2; 7,5]

Примечание: ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-А – аполипопротеин А1; Апо-А/Апо-В – соотношение аполипопротеина А1 к аполипопротеину В; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ИЛ-6 – интерлейкин-6.
Δ – $p < 0,05$ при сравнении 1 и 3 подгруппы;
ΔΔ – $p < 0,01$ при сравнении 1 и 3 подгруппы;
■ – $p < 0,05$ при сравнении 2 и 3 подгруппы.

Таблица 4
Показатели липидного обмена и неспецифического воспаления у пациентов с СОАС с наличием и отсутствием ночной гипоксии

Показатели	Пациенты с отсутствием гипоксии (n=22)	Пациенты с наличием гипоксии (n=62)	p
ХС-ЛПВП, ммоль/л (1,03–2,28)	1,2 [1,08; 1,4]	1,05 [0,9; 1,3]	0,074
КА (<3)	3,1 [2,3; 4,4]	3,7 [3,0; 5,2]	0,049
вЧСРБ, мг/л (0–14)	1,4 [0,6; 5,8]	2,7 [1,1; 7,1]	0,013
ИЛ-10, пг/мл (0–31)	6 [1; 10]	3 [1; 8]	0,050

Примечание: ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; КА – коэффициент атерогенности; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

как и количество АСБ, и процент стеноза СА. Отмечалась тенденция к большей толщине КИМ в подгруппе лёгкого СОАС по сравнению с СОАС средней степени тяжести ($p = 0,06$), что может быть следствием аналогичной тенденции к более старшему возрасту в этой группе. Средние значения ИМТ, ОТ и САД в подгруппах с легким, средним, и тяжелым СОАС были выше нормативных.

Сравнение качественных показателей между подгруппами СОАС не выявило статистически значимых различий по частоте встречаемости утолщения КИМ, различных типов АС поражения СА, множественных АСБ СА и стеноза СА $\geq 50\%$.

При сравнении данных лабораторного обследования пациентов с СОАС и без СОАС было найдено статистически значимое различие по уровню вЧСРБ, который считается маркером неспецифического сосудистого воспаления. Его уровень составил 2,5 [1,0; 6,8] мг/л в группе с СОАС и 1,4 [0,7; 5,0] мг/л в группе без СОАС ($p = 0,021$). В группе СОАС уровень вЧСРБ был повышен в 55 (74,3 %) случаях, против 34 (55,7 %) случаев в группе без СОАС ($p = 0,029$).

Сравнение количественных лабораторных показателей в группе СОАС, разделенной по значению ИАГ, представлено в табл. 3.

Сывороточный уровень ХС-ЛПВП был статистически значимо выше в подгруппе легкого СОАС по сравнению с пациентами с тяжелым СОАС ($p = 0,049$). Значение апоА в подгруппе с легким СОАС превышало его уровень в подгруппе с тяжелым СОАС ($p = 0,008$). В подгруппе с СОАС средней степени значение апоА было выше, чем у пациентов с тяжелым СОАС ($p = 0,022$). Соотношение апоА/апоВ было выше у пациентов с лёгким СОАС, по сравнению с пациентами с тяжелым СОАС ($p = 0,024$).

Отмечалась тенденция к более высоким значениям сывороточного уровня ХС-ЛПОНП ($p = 0,059$), и ТГ ($p = 0,058$) в подгруппе с тяжелым СОАС в сравнение с подгруппой СОАС средней тяжести.

Уровень ИЛ-1β в подгруппе тяжелого СОАС статистически значимо превышал значение в подгруппе СОАС средней тяжести ($p = 0,03$).

При сравнении подгруппы легкого СОАС с объединенной подгруппой среднего и тяжелого СОАС (ИАГ ≥ 15 , $n = 46$) обнаружены статистически значимо более высокие уровни ХС-ЛПВП ($p = 0,047$), апо-А ($p = 0,03$) при лёгком СОАС.

При сравнении подгруппы тяжелого СОАС с объединенной подгруппой СОАС легкой и средней степени тяжести (ИАГ = 5–29,9 $n = 68$), уровни ХС-ЛПОНП ($p = 0,018$), ТГ ($p = 0,017$), ИЛ-1β ($p = 0,009$), ИЛ-6 ($p = 0,03$) были выше при тяжелом СОАС. Значение КА также было выше при тяжёлом СОАС ($p = 0,037$).

Расчет ранговых корреляций Спирмена в объединенной подгруппе со средним и тяжелым СОАС показал отрицательные корреляции между толщиной КИМ и количеством дельта сна ($r = 0,41$; $p = 0,006$); количеством АСБ и временем бодрствования во сне ($r = 0,3$; $p = 0,07$), количеством АСБ и устойчивостью сна ($r = 0,4$; $p = 0,016$); процентом стеноза СА и латенцией первого пробуждения ($r = 0,31$; $p = 0,042$). Положительная корреляция получена между процентом стеноза СА и количеством апноэ во сне ($r = 0,31$; $p = 0,06$).

В группе СОАС ($n = 84$) ночная гипоксия была выявлена у 62 (74 %) человек, отсутствовала у 22 (26 %) пациентов. В группе с ночной гипоксией достоверно выше были значения ИМТ (28,4 [26,0; 32,6] / 26,4 [22; 28,3]) ($p = 0,002$) и ОТ (105 [95; 115] / 95 [86; 102]) ($p = 0,004$).

При сравнении обеих групп по количественным показателям состояния сонных артерий, таким, как: толщина КИМ, количество АСБ, степень стеноза СА, линейная средняя скорость кровотока СМА (ЛСК СМА), статистически значимых различий обнаружено не было.

Сравнительный анализ количественных параметров лабораторных показателей у пациентов с наличием либо отсутствием ночной гипоксии представлен в *таблице 4*.

В группе пациентов с СОАС и наличием ночной гипоксии (десатурацией менее 90 % во сне) мы обнаружили тенденцию к более низкой концентрации противовоспалительного ИЛ-10 ($p = 0,05$) в сыворотке крови, статистически значимое повышение уровня вЧСРБ, КА по сравнению с лицами без гипоксии во сне. Уровень ХС-ЛПВП в крови имел тенденцию к более высоким значениям у пациентов без гипоксии ($p = 0,074$).

Обсуждение

Результаты проведенных нами исследований указывают на увеличение уровня маркеров неспецифического воспаления и дислипидемии у мужчин с СОАС, зависящие от его тяжести, нарушения структуры сна, наличия гипоксии во сне. Обнаружено увеличение уровня проатерогенных (в том числе ТГ и ЛПОНП) и снижение уровня антиатерогенных липидных фракций, достоверно ассоциированных с тяжестью СОАС и гипоксией во сне. Изменение соотношения апоБелков у пациентов с СОАС можно рассматривать в качестве факторов риска развития АС, так как повышение апоВ белка рассматривается как независимый маркер повреждения эндотелия. У пациентов с СОАС и ночной гипоксией нами обнаружено статистически значимое увеличение уровня вЧСРБ и более низкий уровень противовоспалительного ИЛ-10. Эти результаты коррелируют с литературными данными о том, что системное воспаление, дисфункция эндотелия, повышенная экспрессия СРБ и цитокинов в крови, могут играть важную роль в развитии АС СА при СОАС [10, 15]. То же касается и нарушения соотношения проатерогенных и антиатерогенных липидных фракций, которое было обнаружено нами у пациентов с более тяжелыми формами СОАС. Известно, что ХС-ЛПОНП является фактором риска атеросклеротических ССЗ. Это показано по результатам когортного исследования, в которое было включено 30 378 участников в возрасте от 35 до 64 лет [26]. ТГ также считаются независимым фактором риска ССЗ [27]. По данным исследования ARIC, толщина КИМ общей СА у мужчин оказалась отрицательно связана с повышением уровня ХС-ЛПВП и положительно – с повышением ХС-ЛПНП и ТГ в крови у мужчин и женщин [28].

Анализ состояния СА в нашем исследовании не показал значимых статистических различий у пациентов основной группы и группы сравнения ни по частоте развития АС СА, ни по тяжести поражения сосудистой стенки СА.

Из литературных данных известно, что степень поражения СА при СОАС связана со степенью его тяжести [3, 5]. Chen B. C. и соавт. утверждают, что увеличение толщины КИМ СА прямо пропорционально величине ИАГ [4]. Метаанализ данных за 1960–2012 годы показал, что, по результатам большинства исследований, у субъектов с СОАС наблюдается увеличение КИМ по сравнению с контролем, при этом КИМ положительно коррелировал с тяжестью заболевания [29]. При сравнении 120 лиц

с СОАС и 40 без СОАС, толщина КИМ СА оказалась значительно выше у пациентов с СОАС, достоверно коррелируя при этом, с величиной ИАГ ($p = 0,037$) [30]. Также имеются исследования о корреляции тяжести СОАС с образованием и прогрессированием АСБ СА [31, 32].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о независимом влиянии СОАС на формирование комплекса атерогенных сдвигов лабораторных показателей, которые являются маркерами риска развития АС. Отсутствие в нашем исследовании статистически значимых различий количественных и качественных показателей АС поражения СА у пациентов с СОАС и без СОАС может быть связано с преобладанием в нашей группе пациентов с СОАС легкой и средней степени тяжести. А также с наличием в обеих группах одинаковой распространенности других, не связанных с апноэ сосудистых факторов риска (АГ и СД).

Список литературы / References

1. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 10(353):2034–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>.
2. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008; 31(8): 1071–1078.
3. Altin R., Ozdemir H., Mahmutyazicioglu K. et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Clin. Ultrasound.* 2005; 33(2): 80–86. <https://doi.org/10.1002/jcu.20093>.
4. Chen B., Zhang W., Chen Y. et al. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with carotid atherosclerosis and the efficacy of continuous positive airway pressure treatment. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015; 95(34): 2791–2795.
5. Meng S., Fang L., Wang C.Q. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J. Int. Med. Res.* 2009; (37): 1343–1353 <https://doi.org/10.1177/1473-2300-0903-70-05-09>.
6. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Amer. J. of Resp. and Crit. Care Med.* 2005; 172(5):613–618. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-340OC>.
7. Kim J., Mohler E.R., Keenan B.T. et al. Carotid Artery Wall Thickness in Obese and Nonobese Adults With Obstructive Sleep Apnea Before and Following Positive Airway Pressure Treatment. *Sleep.* 2017; 40(9). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx126>.
8. Bounhoure J.P., Galinier M., Didier A. et al. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2005; 189 (3): 445–459.
9. Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 459. <https://doi.org/10.3390/ijms2003-0459>.
10. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016; 109(12):708–715. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.002>.
11. Kaptoge S., Angelantonio E.D., Pennells L. et al. The Emerging Risk Factors Collaboration C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(14):1310–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>.
12. Ammirati E., Moroni F., Norata G.D. et al. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators of Inflamm.* 2015; 2015(718329): 1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/718329>.
13. Willeit P., Thompson S.G., Agewall S. et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23 (2): 194–205. <https://doi.org/10.1177/2047-4873-1456-06-64>.
14. Debing E., Peeters E., Demanet C., de Waele M., van den Brande P. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a case-control study. *Vasc. and Endovasc. Surg.* 2008; 42 (2):122–127. <https://doi.org/10.1177/1538-5744-0730-74-06>.
15. Puz P., Lasek-Bal A., Ziaja D. et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch. of Med. Sci.* 2013; 9(2):254–260. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34533>.
16. Chapman C.M. L., Beilby J.P., McQuillan B. M. et al. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004; 35(7):1619–1624. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130857.19423.ad>.
17. Dewberry R., Holden H., Crossman D. et al. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; (20):2394–2400. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.11.2394>.
18. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011; 117(14):3720–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-237417>.
19. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1985; 85(9):1281–1288.

20. Berry R.B., Quan S.F., Abreu A.R. et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6 Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020 p.94
21. Sateia M. J. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders -third edition highlights and modifications. Chest. 2014; 146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
22. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999; 22 (5): 667–689.
23. Куликов В.П., Основы ультразвукового исследования сосудов. С. 235. М. «Видар-М» 2015. 392с.
Kulikov V. P. Fundamentals of ultrasound examination of blood vessels. P. 235. M. "Vidar-M" 2015. 392s.
24. Spence J.D. Measurement of intima-media thickness vs carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. Int J. Stroke 2006; 1(4):216–221. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2006.00068.x>.
25. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 384 с. Trukhacheva N. V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. - M.: GOETAR-Media, 2013. - 384 p.
26. Ren J., Grundy S.M., Liu J., et al. Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: the results of a 15-year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS). Atherosclerosis. 2010;211(1):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.020>.
27. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep. 2008; 10(5):386–390. <https://doi.org/10.1007/s11883-008-0060-9>.
28. Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V. et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. Am. J. Epidemiol. 2002; 155 (1): 38–47. <https://doi.org/10.1093/aje/155.1.38>.
29. Nadeem R., Harvey M., Singh M. et al. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. Int. J. Vasc. Med. 2013; 2013 (839582):1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/839582>.
30. Jiang Y.Q., Xue J.S., Xu J. et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment in treating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome associated with carotid arteriosclerosis. Exp. Ther. Med. 2017; 14(6):6176–6182. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5308>.
31. Kundel V., Trivieri M.G., Karakatsani N.A. et al. Assessment of atherosclerotic plaque activity in patients with sleep apnea using hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI): a feasibility study. Sleep Breath. 2018; 22(4):1125–1135. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1646-2>.
32. Kyliantreas I, Craig S, Nethononda R, Kohler M, Francis J, Choudhury R, Stradling J, Neubauer S. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea – a cardiovascular magnetic resonance study. Atherosclerosis. 2012; 222(2):483–489. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.036>

Статья поступила / Received 08.02.2022
Получена после рецензирования / Revised 18.02.2022
Принята в печать / Accepted 10.03.2022

Сведения об авторах

Полонский Евгений Львович, врач невролог отделения клинической неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна. E-mail: limbuss1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-0574-8064

Тихомирова Ольга Викторовна, д.м.н., доцент, зав. отделом клинической неврологии и медицины сна. E-mail: Olvitikhomirova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4722-0900

Зыбина Наталья Николаевна, д.б.н., проф., зав. отделом лабораторной диагностики. E-mail: zybinan@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5422-2878

Ломова Ирина Павловна, к.м.н., с.н.с. НИЛ цереброваскулярной патологии научно-исследовательского центра. E-mail: irpalo@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6411-1402

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Полонский Евгений Львович. E-mail: limbuss1@rambler.ru

About authors

Polonsky Evgeniy L., neurologist of Dept of Clinical Neurology, Dept of Clinical Neurology and Sleep Medicine E-mail: limbuss1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-0574-8064

Tikhomirova Olga V., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Clinical Neurology and Sleep Medicine. E-mail: Olvitikhomirova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4722-0900

Zybina Natalia N., Dr Bio Sci, professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: zybinan@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5422-2878

Lomova Irina P., PhD Med, senior research of Cerebrovascular Disease Laboratory. E-mail: irpalo@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6411-1402

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Polonsky Evgeniy L. E-mail: limbuss1@rambler.ru

Для цитирования: 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; (6): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-47-52>.

For citation: Polonsky E. L., Zybina N. N., Tikhomirova O. V., Lomova I. P. Biomarkers of non-specific inflammation and atherosclerosis of carotid arteries in obstructive sleep apnea syndrome. Medical alphabet. 2022; (6): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-47-52>





К 100-летию со дня рождения
Академика
В.Д. Беляева

19 - 20 АПРЕЛЯ 2022 Г.

ВСЕРОССИЙСКАЯ МЕЖВЕДОМСТВЕННАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ОТ ТЕОРИИ САМОРЕГУЛЯЦИИ К МИРОВОЙ САМОИЗОЛЯЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКЕ И ПРАКТИКЕ»

ПОСВЯЩЕННАЯ 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В. Д. БЕЛЯЕВА

Документация по данному учебному мероприятию подана на аккредитацию в Комиссию по НМО.

Технический организатор:
ООО «ЭКСПО ПРЕСС»
По вопросам участия:
тел.: +7 (495) 617-36-79
E-mail: Lvov.m.g@inbox.ru
Львов Михаил Геннадьевич





РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ WWW.EXPODATA.INFO ОБЯЗАТЕЛЬНА!

КОНГРЕССНЫЙ ЦЕНТР «ПЕТРОКОНГРЕСС», г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ЛОДЬНОПОЛЬСКАЯ УЛ, 5