



Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна

И. Я. ЦЕЙМАХ, Я. Н. ШОЙХЕТ, А. Е. ЦЕЙМАХ

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние расстройств дыхания, связанных со сном, на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с системным воспалением у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.

Материалы и методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании проведен анализ факторов тромбогенного риска, маркеров воспаления и инсулинорезистентности у 65 больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, 26 из которых получали в комплексном лечении неинвазивную вентиляцию легких (основная группа).

Результаты. Показатели содержания в крови гомоцистеина и фрагментов протромбина 1 + 2 находятся в тесной зависимости от продолжительности ночной гипоксемии, концентраций С-реактивного белка, С-пептида, эндотелиального сосудистого фактора роста и могут корректироваться применением CPAP-терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, гомоцистеин, эндотелиальный сосудистый фактор роста

Для цитирования: Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н., Цеймах А. Е. Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 24-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31>

The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea

I. YA. TSEYMAKH, YA. N. SHOYKHET, A. E. TSEYMAKH

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effect of sleep-related breathing disorders on the activation of blood coagulation reactions associated with systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea.

Subjects and methods. An open prospective comparative study analyzed thrombogenic risk factors, markers of inflammation and insulin resistance in 65 patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea, 26 of them received non-invasive ventilation as a part of their therapy (main group).

Results. The blood levels of homocysteine and prothrombin fragments 1+2 are closely associated with the duration of nocturnal hypoxemia, concentrations of C-reactive protein, C-peptide, and endothelial vascular growth factor and can be managed with CPAP therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, homocysteine, endothelial vascular growth factor

For citations: Tseymakh I.Ya., Shoykhet Ya.N., Tseymakh A.E. The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 24-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31>

Для корреспонденции:
Цеймах Ирина Яковлевна
E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence:
Irina Ya. Tseymakh
Email: irintsei@mail.ru

Распространенность синдрома обструктивно-апноэ сна (СОАС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) варьирует от 10 до 66% [11, 17, 18]. Современные исследования свидетельствуют, что коморбидный СОАС у больных ХОБЛ является независимым фактором риска госпитализаций и смерти от всех причин [5, 7, 14]. Артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения занимают одно из ведущих мест среди причин неблагоприятных исходов у пациентов этой категории [5, 13, 15]. В формировании состояния предрасположенности к артериальным

и венозным тромбоэмболическим осложнениям у больных ХОБЛ, пациентов с СОАС играют роль как эндогенные факторы, так и внешние механизмы повреждения, важнейшими из которых являются гипоксемия и окислительный стресс, системное воспаление и связанная с ним инсулинорезистентность [5, 10, 15]. Среди эндогенных факторов риска обращается внимание на гипергомоцистеинемию [2, 3, 6]. Проблема профилактики артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей и гипоксемией тесно связана с

поиском адекватных маркеров состояния предрасположенности к тромбозам (тромбогенного риска), изучением влияния на эти показатели и клинические исходы лечебных методов.

Цель исследования: изучить механизмы влияния расстройств дыхания, связанных со сном, на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с системным воспалением у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС.

Материалы и методы

В открытом проспективном сравнительном исследовании 65 больных ХОБЛ в сочетании с СОАС проведена оценка влияния связанных со сном расстройств дыхания и СРАР-терапии на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с механизмами системного воспаления и инсулинорезистентности. Критериями включения в исследование были: возраст более 30 лет; согласие пациента на участие в исследовании; диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с рекомендациями GOLD (2011); обострение ХОБЛ, перенесенное в течение последних 6 нед., потребовавшее госпитализации и (или) назначения системных глюкокортикостероидов, антибиотиков; наличие СОАС средней или тяжелой степени. К основным критериям исключения отнесены: острая респираторная инфекция в течение предшествующей 1 нед.; пневмония в течение 3 предшествовавших месяцев; бронхиальная астма; дыхательная недостаточность с необходимостью проведения длительной кислородотерапии и (или) механической вентиляции легких. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 6 от 31.05.2011 г.).

В основную группу включено 26 человек, давших согласие на применение в комплексном лечении длительной СРАР-терапии и получавших это лечение в период участия в исследовании. Группу сравнения составили 39 человек, не получавших кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Все пациенты обеих групп на момент включения в исследование находились в фазе ремиссии ХОБЛ, принимали препараты регулярной терапии в соответствии с рекомендациями GOLD [1].

Возраст больных основной группы и группы сравнения составил $55,5 \pm 2,1$ и $57,1 \pm 1,5$ года соответственно ($p > 0,1$). Преобладали пациенты в возрастной группе от 50 до 70 лет (73,1% в основной группе и 82,1% в группе сравнения). Мужчин было 24 (92,3%) в основной группе и 39 (100,0) – в группе сравнения, $p > 0,1$. Курящие составили в основной группе 18 (69,2%) человек и в группе сравнения – 22 (56,4%), $p > 0,1$; куривших в прошлом в основной группе был 1 (3,8%) человек и в группе сравнения – 5 (12,8%) человек, $p > 0,1$. Индекс курящего человека – $36,8 \pm 4,4$ пачки-лет в основной группе и $31,5 \pm 5,0$ пачки-лет в группе сравнения

($p > 0,1$). Ожирение наблюдалось у 22 (84,6%) человек основной группы и у 35 (89,7%) – группы сравнения ($p > 0,1$). Индекс массы тела составил в основной группе $36,2 \pm 1,3$ кг/м², в группе сравнения – $35,1 \pm 1,1$ кг/м² ($p > 0,1$); отношение окружностей талии и бедер составило в основной группе $1,06 \pm 0,02$, в группе сравнения – $1,09 \pm 0,02$ ($p > 0,1$). При сравнении показателей гликемии и липидного обмена в изучаемых группах больных отмечено, что показатели утренней гликемии натощак в основной группе больных были выше, чем в группе сравнения, составив $6,8 \pm 0,4$ и $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). До начала лечебного периода сывороточные уровни триглицеридов составили в основной группе $2,36 \pm 0,52$ ммоль/л, в группе сравнения – $1,57 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,1$); липопротеинов низкой плотности в основной группе – $2,81 \pm 0,29$ ммоль/л, в группе сравнения – $2,68 \pm 0,21$ ммоль/л ($p > 0,1$); липопротеинов высокой плотности – в основной группе – $1,13 \pm 0,13$ ммоль/л, в группе сравнения – $1,46 \pm 0,12$ ммоль/л ($p > 0,1$).

Распределение больных по степени тяжести obstructивных нарушений функции дыхания не имело статистически значимых различий в изучаемых группах, преобладала тяжелая степень бронхиальной обструкции – 16 (61,5%) человек в основной группе и 18 (46,2%) человек в группе сравнения, $p > 0,1$. При оценке симптомов и риска обострений в соответствии с классификацией GOLD (2017 г.) к группе В (выраженные симптомы и низкий риск обострений) относились 10 (38,5%) человек основной группы и 16 (41,0%) человек группы сравнения ($p > 0,1$), к группе С (невыраженные симптомы и высокий риск обострений) – 1 (3,8%) человек основной группы и 1 (2,6%) человек группы сравнения ($p > 0,1$), к группе D (выраженные симптомы и высокий риск обострений) – 15 (57,7%) человек основной группы и 22 (56,4%) человека группы сравнения ($p > 0,1$).

Основная группа и группа сравнения не имели отличий по распространенности коморбидных заболеваний: гипертоническая болезнь – у 25 (96,2%) человек и у 35 (89,7%) человек соответственно; $p > 0,1$; стенокардия напряжения – у 9 (34,6%) человек и у 9 (23,1%) человек, $p > 0,1$; пароксизмальная фибрилляция предсердий – у 4 (15,4%) человек и у 8 (20,5%) человек, $p > 0,1$; сахарный диабет 2-го типа – у 7 (26,9%) человек и у 14 (35,9%) человек, $p > 0,1$. Легочная артериальная гипертензия диагностирована у 6 (23,1%) больных основной группы и у 7 (17,9%) пациентов группы сравнения ($p > 0,1$), хроническая сердечная недостаточность – у 16 (61,5%) и у 28 (71,8%) пациентов соответственно ($p > 0,1$).

Диагностика СОАС осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней, связанных со сном, второго пересмотра (ICSD-2), на основании рекомендаций Американской академии медицины

сна (AASM, 2009) [5, 8]. Степень тяжести СОАС уточнялась по индексу апноэ – гипопноэ сна (ИАГ). СОАС средней степени тяжести диагностировался при ИАГ ≥ 15 и < 30 в час, СОАС тяжелой степени тяжести – при ИАГ ≥ 30 в час. В сравниваемых группах преобладали больные с тяжелой степенью СОАС, составившие в основной группе 22 (84,6%) человека, в группе сравнения – 27 (69,2%), $p > 0,1$; пациенты со средней степенью тяжести СОАС составили 4 (15,4%) человека в основной группе и 12 (30,8%) человек в группе сравнения соответственно ($p > 0,1$).

Для определения референсных значений показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и активации гемокоагуляционных реакций была сформирована контрольная группа из 37 здоровых некурящих человек. Средний возраст людей в контрольной группе составил $50,4 \pm 1,9$ года, мужчин – 26 (70,3%) человек.

Определялись показатели системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов, активации гемокоагуляции и фибринолиза в группах больных и контроле. Определение показателей системного воспаления С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Для оценки сывороточного содержания показателя инсулинорезистентности С-пептида применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа («Roche Diagnostics», Швейцария). Оценивались показатели дисфункции эндотелия сосудов: плазменное содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия); исследование плазменного уровня эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) проводилось с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Оценивались показатели тромбогенного риска, к которым относятся гипергомоцистеинемия, увеличение плазменного содержания индикатора активности фактора Ха и образования тромбина в кровотоке – фрагментов протромбина 1 + 2 [2, 3, 16]. Уровень гомотеина (ГЦ) в сыворотке крови определялся твердофазным методом иммуноферментного анализа (Siemens, Германия); фрагменты протромбина 1 + 2 (F1 + 2) – твердофазным методом иммуноферментного анализа (Usen Life Science Inc., Китай).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Sigmaplot 11,0. Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения групп количественные данные представлялись в виде среднего арифметического выборочной совокупности и стандартной ошибки среднего ($X \pm m$) независимо от характера распределения. При сравнении двух групп с нор-

мальными распределениями данных использовался t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна – Уитни для сравнения двух несвязанных групп, а при сравнении двух связанных выборок – критерий Вилкоксона. Сравнение частоты признаков между двумя группами осуществлялось с помощью z-критерия Фишера. Множественный регрессионный анализ использовался для оценки влияния нескольких независимых переменных величин на одну переменную величину отклика, результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R²), критерия Фишера (F) соответственно. Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Результаты исследования

Длительность лечебного периода в исследовании составила 6 нед. СРАР-терапия у больных основной группы проводилась с использованием аппаратов Somnolance (Weinmann, Германия), Auto Set Spirit (ResMed, Австралия). Применялись носоротовые маски Mirage (ResMed, США), Joyce Full Face (Weinmann, Германия). COMPLAINT больных основной группы, оцениваемый по доле количества ночей с использованием СРАР-терапии в общем количестве ночей за период наблюдения, составил $74,5 \pm 8,8\%$. Средняя продолжительность СРАР-терапии во время ночного сна составила $5,85 \pm 0,52$ ч. Применение СРАР-терапии на вторые-третьи сутки сопровождалось уменьшением индекса апноэ – гипопноэ сна с $53,4 \pm 4,7$ до $3,9 \pm 0,4$ события в час ($p < 0,001$); увеличением среднего показателя SaO₂ во время сна с $90,3 \pm 1,0$ до $94,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$); увеличением определяемого после пробуждения утреннего показателя SaO₂ с $90,1 \pm 1,5$ до $93,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$); уменьшением показателя раСО₂ утром после пробуждения с $49,0 \pm 3,0$ до $42,9 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Через 6 нед. участия в исследовании на фоне проведения СРАР-терапии ИАГ сохранялся на достигнутом после инициирования СРАР-терапии уровне – $4,2 \pm 0,9$ события в час ($p > 0,1$).

После проведения курса длительной СРАР-терапии у больных основной группы наблюдалось клинически значимое уменьшение степени дневной сонливости по шкале ESS – с $12,4 \pm 1,0$ до $3,8 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$), в группе сравнения оценка дневной сонливости по шкале ESS не имела статистически значимой разницы – $12,2 \pm 0,9$ и $12,9 \pm 0,8$ балла ($p > 0,1$).

Все больные в период включения в исследование находились в фазе непродолжительной ремиссии после перенесенного в течение предшествующих 6 нед. обострения ХОБЛ. При этом в обеих группах пациентов наблюдалось увеличение содержания в крови показателей дисфункции эндотелия сосудов ЭТ-1 и VEGF, маркеров тромбогенного риска ГЦ и фрагментов протромбина 1 + 2 (табл. 1). Уровни ЭТ-1, эндотелиального сосудистого фактора роста, ГЦ, фрагментов протромбина 1 + 2 были одинаково повышены в обеих группах больных.

В обеих изучаемых группах в начале наблюдения были повышены уровни показателей системного воспаления СРБ, ИЛ-8, ИЛ-6 в сравнении с контрольными значениями (табл. 2). Статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по указанным показателям не отмечалось.

Увеличение сывороточного содержания маркеров системного воспаления ассоциировались в обеих группах больных с увеличением показателя инсулинорезистентности С-пептида.

У больных основной группы, получавших СРАР-терапию, через 6 нед. отмечалось статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови (рис.).

Уровень VEGF в основной группе через 6 нед. наблюдения снизился больше, чем в группе сравнения, на $121,52 \pm 19,81$ и $17,46 \pm 0,85$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Сывороточное содержание ГЦ в основной группе снизилось к концу периода лечения больше, чем в группе сравнения, на $4,21 \pm 0,38$ и $1,03 \pm 0,25$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$).

В основной группе после проведения СРАР-терапии сывороточная концентрация ГЦ составила $6,95 \pm 0,79$ мкмоль/л и не отличалась от контрольных значений ($8,48 \pm 0,80$ мкмоль/л), $p > 0,1$. Плазменное содержание фрагментов протромбина 1 + 2 в основной группе через 6 нед. наблюдения снизилось на $7,64 \pm 3,17$ нг/мл, однако сохранялось повышенным ($108,27 \pm 6,08$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($90,2 \pm 3,76$ нг/мл), $p < 0,05$. В группе сравнения изменений этого показателя через 6 нед. не отмечалось.

После проведения СРАР-терапии в основной группе наблюдалось уменьшение содержания ФНО-α на $0,72 \pm 0,20$ пг/мл, в группе сравнения изменений не было. Отмечалось снижение уровня СРБ, более выраженное в основной группе, чем в группе сравнения, на $2,80 \pm 0,27$ и $0,83 \pm 0,21$ мг/л соответственно ($p < 0,001$). Определялось более выраженное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 в основной группе, чем в группе сравнения, на $2,87 \pm 0,22$ и $0,31 \pm 0,43$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Концентрация в крови ИЛ-6 через 6 нед. наблюдения снизилась в основной группе и группе сравнения на $1,650 \pm 0,0762$ и $0,426 \pm 0,134$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). В основной группе снижение сывороточного уровня С-пептида было более выражено, чем в группе сравнения, на $0,073 \pm 0,006$ и $0,028 \pm 0,006$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

На моделях множественного линейного регрессионного анализа проведена оценка причинно-след-

Таблица 1. Показатели тромбогенного риска и дисфункции эндотелия сосудов у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала терапии

Table 1. Indices of thrombotic risk and vascular endothelial dysfunction in patients with concurrent COPD and OSA before therapy

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	X	± m	X	± m	X	± m	
ЭТ-1, фмоль/мл	0,56	0,09	1,18 ³	0,14	1,22 ³	0,16	> 0,1
VEGF, пг/мл	268,70	67,32	423,17 ¹	41,40	475,81 ²	24,29	> 0,1
ГЦ, мкмоль/л	8,48	0,80	11,16 ¹	1,18	12,28 ³	0,72	> 0,1
F1+2, нг/мл	90,20	3,76	115,94 ²	6,34	133,03 ³	6,59	> 0,05

Примечание: здесь и в табл. 2 статистически значимые различия с контрольной группой: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,01$; ³ – $p < 0,001$

Таблица 2. Показатели системного воспаления и С-пептид у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала терапии

Table 2. Indicators of systemic inflammation and C-peptide in patients with concurrent of COPD and OSA before therapy

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	X	± m	X	± m	X	± m	
СРБ, мг/л	3,30	0,10	8,72 ³	0,39	9,29 ³	0,28	> 0,1
ФНО-α, пг/мл	3,01	0,60	3,37	0,14	3,94	0,23	< 0,05
ИЛ-8, пг/мл	4,74	0,68	6,40 ¹	0,32	6,68 ²	0,25	> 0,1
ИЛ-6, пг/мл	3,00	0,34	4,13 ³	0,02	4,29 ³	0,08	> 0,1
С-пептид, нг/мл	1,040	0,090	1,796 ³	0,089	1,939 ³	0,099	> 0,1

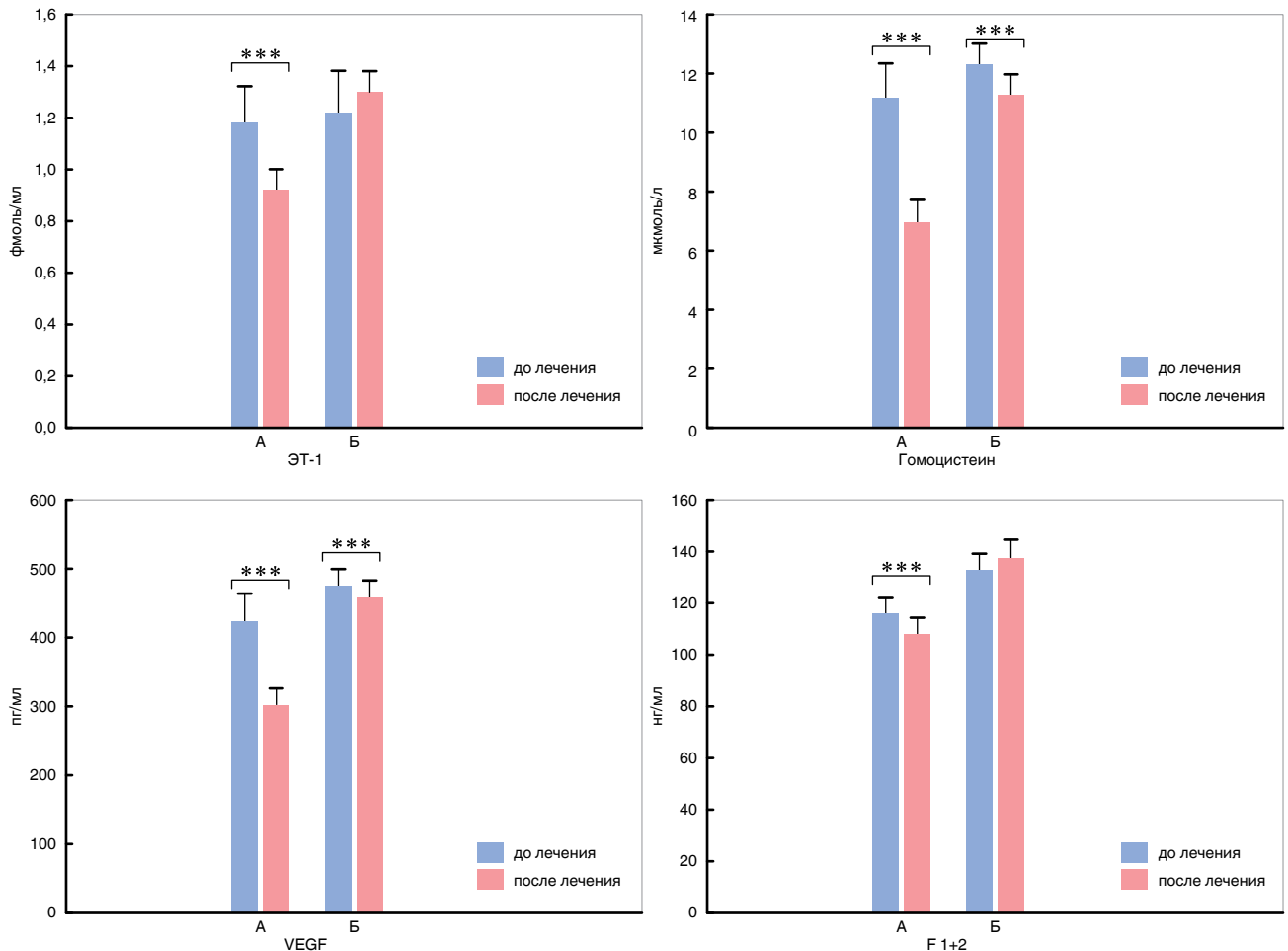


Рис. Динамика показателей дисфункции эндотелия и тромботического риска в основной группе – А и группе сравнения – Б. ЭТ-1 – эндотелин 1; VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; F1+2 – фрагменты протромбина 1+2. *** – $p < 0,001$

Fig. Changes in the indicators of endothelial dysfunction and thrombotic risk in main group A and comparison group B. ET-1 – endothelin 1; VEGF – endothelial vascular growth factor; F1+2 – fragments of prothrombin 1+2. *** – $p < 0.001$

ственной связи маркеров ночной гипоксемии, системного воспаления, инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия сосудов с уровнем ГЦ крови (табл. 3). Полученные результаты позволили установить комплексное влияние продолжительности ночной гипоксемии с показателем $SaO_2 < 89\%$ и концентрации в крови эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) на содержание в крови ГЦ, имеющее сильную связь (множественный коэффициент корреляции $R = 0,975$) и высокую степень специфичности влияния на показатель ГЦ (коэффициент детерминации $R^2 = 0,951$). Отмечены высокая степень связи и специфичность комплексного влияния на уровень ГЦ крови показателей СРБ, С-пептида и VEGF ($R = 0,986$; $R^2 = 0,973$).

На модели множественного линейного регрессионного анализа проведена оценка комплексного влияния показателей системного воспаления и дисфункции эндотелия сосудов на маркер тромбоза – фрагменты протромбина 1 + 2 (табл. 4). Установлено комплексное влияние сывороточного содержания СРБ и VEGF на плазменную кон-

центрацию фрагментов протромбина 1 + 2, оцениваемое как сильное и специфичное ($R = 0,890$; $R^2 = 0,792$).

Результаты исследования продемонстрировали наличие обратной связи между показателем системного воспаления ИЛ-6, маркером сосудистой эндотелиальной дисфункции VEGF, факторами тромботического риска ГЦ, F1+2 и продолжительностью ночной гипоксемии (табл. 5).

Заключение

Особенностью исследования явилось включение пациентов, не имеющих персистирующей тяжелой гипоксемии, тяжелой гиперкапнии. Вследствие сочетания ХОБЛ и СОАС у этих больных на передний план выступили механизмы транзиторной ночной гипоксемии и системного воспаления, обусловленные связанными со сном расстройствами дыхания.

Гипергомоцистеинемия рассматривается как маркер раннего атеросклероза, атеротромбоза

Таблица 3. Множественные линейные регрессионные анализы влияния факторов ночной гипоксемии, системного воспаления, инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови

Table 3. Multiple linear regression analyses of the effect of factors of nocturnal hypoxemia, systemic inflammation, insulin resistance and vascular endothelial dysfunction on blood homocysteine

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
Множественные линейные регрессионные анализы влияния продолжительности ночной гипоксемии с показателем SaO ₂ < 89% и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови		
продолжительность ночной гипоксемии с SaO ₂ < 89%	-0,00660 ± 0,00318	0,046
VEGF	0,0287 ± 0,00115	< 0,001
R = 0,975; R ² = 0,951; F = 346,424; p < 0,001		
Множественный линейный регрессионный анализ влияния маркеров системного воспаления, инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови		
СРБ	0,991 ± 0,100	< 0,001
С-пептид	2,009 ± 0,475	< 0,001
VEGF	0,00908 ± 0,00199	< 0,001
R = 0,986; R ² = 0,973; F = 672,679; p < 0,001		

Таблица 4. Множественный линейный регрессионный анализ влияния сывороточного содержания СРБ и VEGF на плазменный уровень фрагментов протромбина 1 + 2

Table 4. Multiple linear regression analysis of the effect of serum CRP and VEGF on the plasma level of prothrombin fragments 1+2

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
СРБ	-5,475 ± 2,076	< 0,011
VEGF	0,280 ± 0,0334	< 0,001
R = 0,890; R ² = 0,792; F = 108,831; p < 0,001		

Таблица 5. Множественный линейный регрессионный анализ влияния показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска на продолжительность ночной гипоксемии с показателем SaO₂ < 89%

Table 5. Multiple linear regression analysis of the effect of systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk on the duration of nocturnal hypoxemia with SaO₂ < 9%

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
ИЛ-6	-51,238 ± 12,382	< 0,001
VEGF	-14,043 ± 6,583	0,001
ГЦ	0,802 ± 0,231	0,040
F1 + F2	-1,301 ± 0,535	0,020
R = 0,667; R ² = 0,445; F = 6,816; p < 0,001		

и венозных тромбоэмболических осложнений [2, 4, 7, 9, 12].

У больных ХОБЛ в сочетании с СОАС показатели содержания в крови ГЦ и фрагментов протромбина 1 + 2 находятся в тесной зависимости от продолжительности ночной гипоксемии, показателей С-реактивного белка, С-пептида и эндотелиального сосудистого фактора роста.

СРАР-терапия позволяет корректировать связанные со сном расстройства дыхания. Это ассоциируется со значительным снижением уровня ГЦ в крови, уменьшением плазменного содержания маркера тромбинемии фрагментов протромбина 1 + 2, что указывает на возможный потенциал использования этого лечебного метода в профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белевский А. С., ред. пер. с англ. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). М.: [Электронный ресурс]. Российское респираторное общество; 2014. Доступно на: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf [Дата обращения 10 мая, 2019].
- Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. и др. (под науч. ред. А. П. Момота). Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2011. - 138 с.
- Синьков С. В., Заболотских И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2017. - 336 с.
- Чучалин А. Г., Цеймах И. Я., Момот А. П., Мамаев А. Н., Карбышев И. А., Строзенко Л. А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 12. - С. 18-23.
- Barbe F, Pépin J.-L. et al. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715. Available at: <https://books.ersjournals.com/content/obstructive-sleep-apnoea> [accessed on 10 May, 2019].
- Carroll B. J., Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? // *Vascular Medicine*. - 2018. - Vol. 23, № 4. - P. 388-399.
- Du W., Liu J., Zhou J., Ye D., OuYang Y., Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - № 13. - P. 665-674.
- Epstein L. J., Kristo D., Strollo P. J. Jr., Friedman N., Malhotra A., Patil S. P., Ramar K., Rogers R., Schwab R. J., Weaver E. M., Weinstein M. D. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.* - 2009. - Vol. 5, № 3. - P. 263-276.
- Fimognari F. L., Loffredo L., Di Simone S., Sampietro F., Pastorelli R., Monaldo M., Violi F., D'Angelo A. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2009. - Vol. 9. - P. 654-659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
- Garcia-Ortega A., Manas E., Lopez-Reyes R., Selma M. J., Garcia-Sanchez A., Oscullo G., Jimenez D., Martinez-Garcia M. A. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 53, № 2. pii: 1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018.
- Gunduz C., Basoglu O. K., Tasbakan M. S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms // *Clin. Respir. J.* 2018. - Vol. 12, № 1. - P. 105-112. DOI: 10.1111/crj.12493.
- Li K., Zhang J., Qin Y., Wei Y.-X. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Hindawi BioMed Research International. [Electronic resource]; 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/7234528> [accessed on 20 August, 2019].
- Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review // *Thromb. Haemost.* - 2015. - Vol. 114, № 5. - P. 958-963. DOI: 10.1160/TH15-03-0188.
- Marin J. M., Soriano J. B., Carrizo S. J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 182, № 3. - P. 325-331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
- Mejza F., Lamprecht B., Niżankowska-Mogilnicka E., Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment // *Pneumonol. Alergol. Pol.* - 2015. - Vol. 83, № 6. - P. 485-494. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0078.
- Ota S., Wada H., Abe Y., Yamada E., Sakaguchi A., Nishioka J., Hatada T., Ishikura K., Yamada N., Sudo A., Uchida A., Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1 + 2 indicate high risk of thrombosis // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. - 2008. - Vol. 14. - P. 279-285.
- Sanders M. H., Newman A. B., Haggerty C. L. et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2003. - Vol. 167, № 1. - P. 7-14. DOI: 10.1164/rccm.2203046.
- Soler X., Gaio E., Powell F. L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2015. - Vol. 12, № 8. - P. 1219-1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
- Belevskiy A.S., eds. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni lyogkikh. Peresmotr 2014.* (Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Review of 2014). Moscow, (Epub.), Rossiyskoye Respiratornoye Obschestvo Publ., 2014. Available: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf (Accessed 10.05.2019).
- Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. (A.P. Momot, eds.), *Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti.* [Modern methods for recognizing the state of thrombotic readiness]. Barnaul, Izd-vo Alt. Un-ta Publ., 2011, 138 p.
- Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. *Diagnostika i korrektsiya rasstroystv sistemy gemostaza.* [Diagnosis and management of hemostasis system disorders]. 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2017, 336 p.
- Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshv I.A., Strozenko L.A. Thrombogenic risk factors in patients with the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 12, pp. 18-23. (In Russ.)
- Barbe F, Pépin J.-L. et al. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph. (Epub.), 2015, doi: 10.1183/2312508X.erm6715. Available: <https://books.ersjournals.com/content/obstructive-sleep-apnoea> (Accessed 10.05.2019).
- Carroll B.J., Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vascular Medicine*, 2018, vol. 23, no. 4, pp. 388-399.
- Du W., Liu J., Zhou J., Ye D., OuYang Y., Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, no. 13, pp. 665-674.
- Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J.Jr., Friedman N., Malhotra A., Patil S.P., Ramar K., Rogers R., Schwab R.J., Weaver E.M., Weinstein M.D. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.*, 2009, vol. 5, no. 3, pp. 263-276.
- Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S., Sampietro F., Pastorelli R., Monaldo M., Violi F., D'Angelo A. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009, vol. 9, pp. 654-659. doi: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
- Garcia-Ortega A., Manas E., Lopez-Reyes R., Selma M.J., Garcia-Sanchez A., Oscullo G., Jimenez D., Martinez-Garcia M.A. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 2, pii: 1800893, doi: 10.1183/13993003.00893-2018.
- Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 105-112. doi: 10.1111/crj.12493.
- Li K., Zhang J., Qin Y., Wei Y.-X. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Hindawi BioMed Research International. Epub., 2017. Available: <https://doi.org/10.1155/2017/7234528> (Accessed 20.08.2019).
- Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 114, no. 5, pp. 958-963. doi: 10.1160/TH15-03-0188.
- Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 3, pp. 325-331. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
- Mejza F., Lamprecht B., Niżankowska-Mogilnicka E., Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2015, vol. 83, no. 6, pp. 485-494. doi: 10.5603/PiAP.2015.0078.
- Ota S., Wada H., Abe Y., Yamada E., Sakaguchi A., Nishioka J., Hatada T., Ishikura K., Yamada N., Sudo A., Uchida A., Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1+2 indicate high risk of thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2008, vol. 14, pp. 279-285.
- Sanders M.H., Newman A.B., Haggerty C.L. et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 1, pp. 7-14. doi: 10.1164/rccm.2203046.
- Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 8, pp. 1219-1225. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Цеймах Ирина Яковлевна

старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии и хирургии.

E-mail: irintsei@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович

заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии.

Тел.: +7 (385) 268-50-23.

E-mail: starok100@mail.ru

Цеймах Александр Евгеньевич

аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО.

Тел.: +7 (385) 268-43-96.

E-mail: alevtsei@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,
40, Lenin Ave., Barnaul,
Altrai Kray, 656038.

Irina Ya. Tseymakh

Senior Researcher of Pulmonology and Surgery Laboratory.

Email: irintsei@mail.ru

Yakov N. Shoykhet

Head of Intermediate Level Surgery and Hospital Surgery Department named after I.I. Neymark with Surgery Training Course.

Phone: +7 (385) 268-50-23.

Email: starok100@mail.ru

Aleksandr E. Tseymakh

Postgraduate Student of Oncology, Radiation Therapy and X-ray Diagnostics Department with Professional Development Training.

Phone: +7 (385) 268-43-96.

Email: alevtsei@rambler.ru

Поступила 15.08.2019

Submitted as of 15.08.2019