



Катестатин и провоспалительные цитокины как биомаркеры метаболического синдрома в сочетании с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного АПНОЭ сна у пациентов, перенесших COVID-19

Токарев С. А., Губарева И. В., Шван Л. Ю., Кочетков С. Г., Киселева Г. И., Габерман О. Е., Вуколова Ю. Ю., Пашенцева А. В., Савельева Н. В. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Токарев С. А., Губарева И. В., Шван Л. Ю., Кочетков С. Г., Киселева Г. И., Габерман О. Е., Вуколова Ю. Ю., Пашенцева А. В., Савельева Н. В. Катестатин и провоспалительные цитокины как биомаркеры метаболического синдрома в сочетании с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного АПНОЭ сна у пациентов, перенесших COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 105–112. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-105-112

✉ Для переписки:

Токарев

Сергей

Александрович

monopolist1996

@mail.ru

Токарев Сергей Александрович, ассистент кафедры внутренних болезней

Губарева Ирина Валерьевна, заведующая кафедрой внутренних болезней, доцент, д.м.н.

Шван Лина Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней

Вуколова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней

Кочетков Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Киселева Галина Ивановна, к.м.н., доцент

Габерман Ольга Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Пашенцева Анна Владимировна, доцент кафедры внутренних болезней, к.м.н.

Савельева Наталья Вячеславовна, ассистент кафедры внутренних болезней, к.м.н.

Резюме

Метаболический синдром (МС) — группа нарушений метаболического характера, имеющих ряд факторов повышения сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из компонентов, связанных с развитием метаболического синдрома, помимо нарушений углеводного обмена, дислипидемии и абдоминального ожирения. В настоящее время детерминирована причинно-следственная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и МС, представленная тем, что при СОАС возникает гипоксия интермиттирующего характера, а также фрагментация сна. Перенесенная коронавирусная инфекция четко ассоциируется с увеличением параметров липидограммы, а также величины среднего систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) за сутки, количеством осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ.

Цель: изучить особенности уровня катестатина и провоспалительных цитокинов у больных с метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материалы и методы: в исследование включены 88 пациентов, мужского пола, с МС и АГ. В зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе коронавирусной инфекции, пациенты были разделены на 2 группы: количество исследуемых в 1 группе (n=51), во второй группе (n=37). Все пациенты с АГ 1–3 степени, с достигнутым целевым уровнем артериального давления (АД). Возраст исследуемых составил 30–70 лет. Всем пациентам были проведены: сбор жалоб и анамнеза, оценка индекса массы тела (ИМТ); определение липидного спектра, глюкозы крови, скорости клубочковой фильтрации. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определены катестатин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Проведены инструментальные исследования: кардиореспираторное мониторирование.

Результаты: при оценке традиционных факторов риска выявлено: прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и стадией АГ (r=0,90; p=0,0355), также взаимосвязь между ИМТ и эпизодами апноэ более 40 сек (r=0,89; p=0,0107).

При внутригрупповом корреляционном анализе данных выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь между индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и степенью АГ (r=0,86; p=0,0184).

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, катестатин, интерлейкины — 1, — 6, фибриноген, фактор некроза опухоли

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-105-112>

Catestatin and proinflammatory cytokines as biomarkers of metabolic syndrome in combination with arterial hypertension and obstructive sleep APNEA syndrome in COVID-19 patients

S. A. Tokarev, I. V. Gubareva, L. Yu. Shvan, S. G. Kochetkov, G. I. Kiseleva, O. E. Gaberman, Yu. Yu. Vukolova, A. V. Pashentseva, N. V. Savelyeva
Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Tokarev S. A., Gubareva I. V., Shvan L. Yu., Kochetkov S. G., Kiseleva G. I., Gaberman O. E., Vukolova Yu. Yu., Pashentseva A. V., Savelyeva N. V. Catestatin and proinflammatory cytokines as biomarkers of metabolic syndrome in combination with arterial hypertension and obstructive sleep APNEA syndrome in COVID-19 patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 105–112. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-105-112

✉ **Corresponding author:**

Sergey A. Tokarev
monopolist1996
@mail.ru

Sergey A. Tokarev, Assistant of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0009-0006-3715-9973

Irina V. Gubareva, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Medicine, Associate Professor; ORCID: 0000-0003-1881-024X

Lina Yu. Shvan, Assistant of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-9525-987X

Yulia Yu. Vukolova, Assistant of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-0844-6870

Sergey G. Kochetkov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-4794-1305

Galina I. Kiseleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3383-3733

Olga E. Gaberman, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0003-1099-2413

Anna V. Pashentseva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-0162-1349

Natalia V. Savelyeva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0001-6523-3268

Summary

Metabolic syndrome (MS) is a group of metabolic disorders with a number of factors that increase cardiovascular risk. Arterial hypertension is one of the components associated with the development of metabolic syndrome, in addition to disorders of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and abdominal obesity. Currently, a causal relationship between OSA and MS has been determined, represented by the fact that intermittent hypoxia occurs in OSA, as well as fragmentation of sleep. The transferred coronavirus infection is clearly associated with an increase in the parameters of the lipidogram, as well as the value of the average SAD and DAD per day, the number of complications from the cardiovascular system in patients with hypertension.

The aim was to study the characteristics of the level of catestatin and proinflammatory cytokines in patients with metabolic syndrome in combination with arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome in patients who underwent COVID-19.

Materials and methods: The study included 88 male patients with MS and hypertension. Depending on the presence or absence of a history of coronavirus infection, patients were divided into 2 groups: the number of subjects in group 1 (n= 51), in the second group (n=37). All patients with grade 1–3 hypertension, with the achieved target blood pressure level. The age of the subjects was 30–70 years. All patients underwent: collection of complaints and anamnesis, assessment of body mass index (BMI); determination of the lipid spectrum, blood glucose, glomerular filtration rate. The ELISA method determined catestatin, interleukins 1, 6, and tumor necrosis factor alpha. Instrumental studies were carried out: cardiorespiratory monitoring.

Results: when assessing traditional risk factors, it was revealed: a direct relationship between the level of IL-6 and the stage of hypertension ($r=0.90$; $p=0.0355$), as well as the relationship between BMI and episodes of apnoea for more than 40 seconds ($r=0.89$; $p=0.0107$).

Intra-group correlation analysis of the data revealed a direct statistically significant relationship between IAG and degree of AH ($r=0.86$; $p=0.0184$)

Keywords: metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, catestatin, interleukins — 1, — 6, fibrinogen, tumor necrosis factor

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Метаболический синдром (МС) – группа нарушений метаболического характера, имеющих ряд факторов повышения сердечно-сосудистого риска (ССР). Артериальная гипертензия (АГ) является одним из компонентов, связанных с развитием МС, помимо нарушений углеводного обмена, дислипидемии и абдоминального ожирения. В настоящее время детерминирована причинно-следственная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и МС, представленная тем, что при СОАС возникает гипоксия интермиттирующего характера, а также фрагментация сна. Это служит основой для снижения чувствительности к инсулину, усилению активности симпатической нервной системы и воспалению системного характера [3, 4, 8].

В то же время, МС является фактором независимого происхождения для развития СОАС, поскольку гипергликемия без соответствующей коррекции способствует десенсибилизации каротидных телец и глоточной мускулатуры, предрасполагая к нарушению дыхания во время сна, поэтому данное влияние между СОАС и МС является двусторонним [41].

АГ, в особенности неконтролируемая, остается актуальной проблемой в странах разного экономического и социального уровня. Учитывая непрекращающееся развитие уже имеющихся методов диагностики и лечения, в настоящее время, процент контроля артериального давления (АД) оставляет желать лучшего даже у людей с диагностированной АГ, получающих антигипертензивную терапию (АГТ). Почти миллиард человек по всему миру живут с диагнозом «неконтролируемая АГ», это способствует повышению вероятности развития ассоциированных клинических состояний и сердечно-сосудистого риска. [1, 2].

В течение последнего десятилетия был выделен перечень общих факторов, предрасполагающих к неконтролируемому течению АГ. Среди них: низкая приверженность к назначенному лечению, несоблюдение рекомендаций по диете, повышенное потребление соли, наличие вредных привычек (употребление алкоголя и курение), сниженная физическая активность или её отсутствие, избыточный вес или ожирение [4, 6]. Также выявлена связь с другими факторами, например, полом, возрастом, продолжительностью АГ и наличием коморбидных состояний.

СОАС является одним из факторов, способствующих развитию гипертонии, в том числе – неконтролируемого течения. У пациентов с АГ СОАС распространен в 25–75% случаев, однако, согласно полученным данным исследований последних лет, может достигать 84% у пациентов с резистентной АГ, а также достигать 100% у пациентов с рефрактерной АГ [9, 10, 11].

Взаимосвязь между АГ и СОАС интерпретируется следующими патогенетическими механизмами: отрицательное внутригрудное давление в сочетании с периодической повторяющейся гипоксией во время сна активируют хеморецепторы, расположенные в почках, надпочечниках и периферических сосудах. Повышается тонус симпатической

нервной системы (СНС), активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [17, 19, 33]. На фоне гипоксемии, хронического воспаления, а также прогрессирующей эндотелиальной дисфункции, вышеперечисленные процессы определяют увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Также имеются данные о мышечной симпатической активности у пациентов с СОАС, полученные в результате исследования в 2007 г. [37]. Доказано повышение тонуса СНС при эпизодах апноэ. А также замечено сохранение повышения симпатической активности при пробуждении, что характеризует данное состояние как фоновое для сохранения повышенного АД в дневное время.

Доказано, что ангиотензин-II и проренин повышают выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и одновременно понижает продукции интерлейкин-10 (ИЛ-10) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и ростральном вентральном латеральном отделе продолговатого мозга, и дополнительно повышая участие провоспалительных цитокинов в увеличении симпатического вазомоторного тонуса и развитии АГ.

Катестатин представляет собой пептид из 21 аминокислотного фрагмента, который образуется в результате посттрансляционного расщепления гормона-предшественника хромогранина А. Основной функцией пептида является отрицательная регуляция высвобождения катехоламинов через механизм неконкурентного и обратного антагонизма в отношении нейрональных никотиновых холинергических рецепторов. Катестатина является мощным регулятором артериального давления, поскольку способен оказывать прямое сосудорасширяющее действие, активирует высвобождение гистамина из тучных клеток и стимулирует выработку оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках. Доказано, что блокировка положительного инотропизма вызвана прямой β -адренергической стимуляцией изопrenalином, осуществляется катестатином [5, 8].

Избыточная продукция катехоламинов токсична для миокарда, способствует старению и воспалению кардиомиоцитов, продукцию молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагами и опосредованно приводит к дисфункции кардиомиоцитов.

Новая пандемия неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызвана пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19), поскольку общей основой их патогенеза является хронический провоспалительный статус. Вирус SARS-Cov-2 обладает выраженной кардиотропностью, обеспечивающейся как механизмом инфицирования, опосредованным рецепторами ангиотензин превращающего фермента-2 (АПФ2), так и способностью повреждать миокард за счет системного воспаления, гиперцитокинемии, гиперкоагуляции и дисбаланса доставки/потребление кислорода. Эти патологические

процессы особенно значимы у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), повышающими как риск тяжелого течения COVID-19, так и летального исхода.

В настоящее время установлена взаимосвязь катестатина с ССЗ, оценено его использование как маркера диагностики АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на ранней стадии данного

заболевания, и это служит переходной ступенью к анализу катестатина как биомаркера МС.

Цель нашего исследования – изучить особенности уровня катестатина и провоспалительных цитокинов у больных с метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе терапевтического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина». Для однородности выборки обследованы 88 пациентов мужского пола. Возраст поступивших составил от 30 до 70 лет.

В основе работы лежит анализ полученных клинических и лабораторных результатов исследования пациентов, находящихся на стационарном обследовании и лечении. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для включения пациентов в исследование использовались основные критерии Международной Федерации по сахарному диабету (IDF – International Diabetes Federation), 2005г: [39] Основной критерий: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии: повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л); пониженный уровень ХС ЛПВП ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин); АГ (уровень систолического АД > 130 мм рт.ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт.ст.); повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2 типа (кроме того, использовался тест с нагрузочной пробой, для выявления нарушения толерантности к глюкозе, НТГ). Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Исследуемые были разделены на группы: 1 группа (n= 51) – пациенты с АГ, МС и COVID-19 в анамнезе, 2 группа (n=37) – пациенты с АГ и МС, без COVID-19 в анамнезе.

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Пациенты были сопоставимы по гендерному признаку, сопоставимы по по возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ).

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0, с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Всем пациентам были проведены общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; измерение биохимических показателей крови с определением общего ХС (ммоль/л), ХС-ЛПНП (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), глюкозы крови (ммоль/л), фибриногена (г/л), расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²) модификации 2009 г. (ИЛ) – 1, 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6, пг/мл) сыворотки крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа «Интерлейкин –1, 6 ИФА-БЕСТ». Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови определяли катестатин (нг/мл).

Проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование профиля кардиореспираторного мониторирования, степень тяжести СОАС была рассчитана согласно индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), где при легкой степени ИАГ составляет 5–14 эпизодов/ч, при среднетяжелой – 15–29, тяжелая – 30 эпизодов/ч и более.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30–70 лет, диагноз «метаболический синдром» «гипертоническая болезнь» I–III стадии (по классификации ESC 2018г) различного риска сердечно-сосудистых осложнений с достигнутым уровнем артериального давления I–III степени, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: диагностированная вторичная форма АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, врожденные и приобретенные гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность, отсутствие подписанного информированного согласия.

Осуществлялась оценка формы распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие её нормальному закону распределения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика групп пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1. Группы исследуемых были

однородны по возрасту, степени, стадии и длительности артериальной гипертензии, сопоставимы по индексу массы тела, уровню систолического

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Признак	Группа 1 (n= 51)	Группа 2 (n=37)	p
Количество участников, n	51	37	0,395
Возраст, годы	49,06 ± 9,52	46,73 ± 9,77	0,266
Степень АГ	2,51 ± 0,50	2,49 ± 0,51	0,831
Стадия АГ	1,88 ± 0,56	1,84 ± 0,50	0,735
Длительность АГ, в годах	3,78 ± 5,17	4,12 ± 4,7	0,268
ИМТ, кг/м ²	30,59 ± 4,10	31,05 ± 3,43	0,585
Избыточная масса тела, n	21	17	
Ожирение 1 ст, n	15	10	0,417
Ожирение 2 ст, n	8	6	
Ожирение 3 ст, n	7	4	
САД ср., мм рт.ст.	118,56 ± 9,13	127,33 ± 11,45	0,074
ДАД ср., мм рт.ст.	81,00 ± 5,77	78,33 ± 6,66	0,349
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94,56 ± 15,99	99,69 ± 11,79	0,105
ХС общий, ммоль/л	4,83 ± 1,64	5,35 ± 0,99	0,097
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,34 ± 0,96	3,38 ± 1,10	0,878
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,28	1,10 ± 0,26	0,077
Триглицериды, ммоль/л	2,17 ± 1,79	2,22 ± 2,30	0,926
Индекс атерогенности	3,62 ± 1,08	4,14 ± 1,60	0,359
Глюкоза, ммоль/л	5,48 ± 0,45	6,27 ± 2,38	0,527
Катестатин, нг/мл	8,30 ± 4,07	10,17 ± 5,29	0,067
Фибриноген, г/л	3,07 ± 0,28	3,01 ± 0,25	0,463
ИЛ-1, нг/мл	9,78 ± 6,29	7,4 ± 2,86	0,062
ИЛ-6, нг/мл	9,00 ± 8,88	9,87 ± 13,20	0,720
Всего нарушений дыхания, эпиз./ч	83,02 ± 74,43	66,77 ± 38,69	0,240
Всего апноэ, эпиз./ч	52, 65 ± 65,43	36,85 ± 28,41	0,184
Всего гипопноэ, эпиз./ч	29, 65 ± 23,04	29,91 ± 23,38	0,960
ИАГ, ед.	13, 92 ± 10, 91	11,06 ± 6,56	0,165

Рисунок 1.
Индекс апноэ-гиппноэ (эпиз./ч) в зависимости от степени ожирения
(0-избыточная масса тела, 1- Ожирение I ст., 2 – Ожирение II ст., 3 – Ожирение III ст.)



и диастолического артериального давления, скорости клубочковой фильтрации, липидному сектору, уровню катестатина и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, а также ИАГ. При проведении корреляционного анализ всего массива данных получена статистически значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и стадией АГ ($r=0,90$; $p=0,0355$), других статистически значимых взаимосвязей между степенью выраженностью ожирения, степенью и стадией АГ, степенью ССР, уровня катестатина и ИАГ не выявлено, однако в группе 1 отмечается

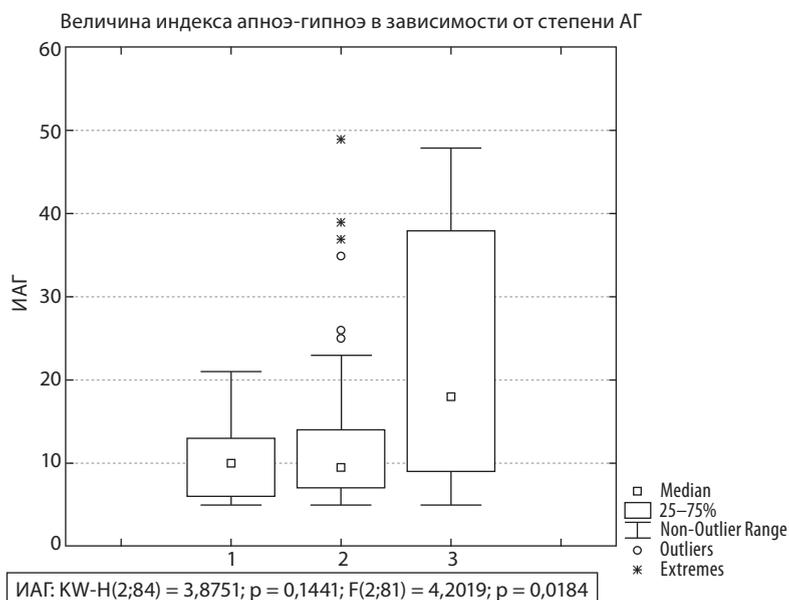
тенденция к понижению уровня катестатина при повышении ИМТ, а также увеличению ИАГ при повышении ИМТ в сравнении с группой 2 ($r=0,90$; $p=0,3124$) (Рисунок 1).

При проведении внутригруппового анализа в группе 2 данная тенденция сохраняется, а в группе 1 – выявлены статистически значимые взаимосвязи между ИМТ и эпизодами апноэ более 40 сек ($r=0,89$; $p=0,0107$).

Также в группе 1 между ИМТ и уровнем катестатина, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а не получено

Рисунок 2.

Индекс апноэ-гиппноэ (эпиз./ч) в зависимости от степени АГ у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией (группа 1)



статистически значимых различий ($p > 0,05$), однако сохраняется тенденция к уменьшению уровня катестатина в сравнении с группой 2, пациентами без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе.

Между уровнем катестатина, провоспалительных маркеров и степенью АГ не выявлены статистически значимые взаимосвязи, однако между ИАГ и степенью АГ обнаружена прямая взаимосвязь ($r = 0,86$; $p = 0,0184$) (Рисунок 2). Между ИМТ и стадией АГ взаимосвязей выявлено не было.

Обсуждение

В настоящее время вопрос иммуно-воспалительного и нейрогуморального взаимодействия является актуальным направлением для изучения специалистами в области механизмов развития МС и АГ. По мере увеличения числа исследований происходит переход от теоретической составляющей к формированию и внедрению новых, патофизиологически обоснованных, методов диагностики и лечения данных заболеваний [29].

Также стоит отметить роль избыточной массы тела и ожирения во взаимосвязи между АГ и СОАС, преимущественно неконтролируемого течения. Доказано, что ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ способствует повышению риска развития АГ, а ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ относится к факторам сердечно-сосудистого риска, повышению риска смертности от внезапных неблагоприятных коронарных событий, преимущественно в результате более тяжелого течения АГ [30, 31]. Показано, что при увеличении ИМТ последовательно отмечается увеличение тяжести СОАС [32–35], что подтверждается данными нашего исследования, более того, отмечается статистически значимая корреляция между количеством эпизодов длительностью более 40 секунд и ИМТ у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Исследователями доказана связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и увеличением ССР [40].

На данный момент множество научных работ также обозначают негативные тенденции в течении АГ при наличии СОАС. [29]. По данным

исследований последнего десятилетия доказано, что СОАС для рефрактерной АГ относится к одной из самых распространенных причин её развития [16, 17]. При сравнении с пациентами без СОАС, наличие данной патологии способствует повышению риска развития неконтролируемой АГ, по данным мета-анализа последних лет [13].

Целесообразно предположить, что у больных с АГ одной из важнейших проблем является избыточная масса тела или ожирение, а не СОАС. Однако эти два фактора связаны между собой патофизиологически, по принципу «порочного круга», поэтому определять первоочередность между ними неправомерно [30, 36]. Существует двусторонняя взаимосвязь между апноэ сна и ожирением: поскольку первое может быть предрасполагающим фактором для увеличения веса и ожирения, а второе приводит к сужению просвета верхних дыхательных путей за счет жировой клетчатки [27].

Проблема нарушений дыхания в течение сна, как фактор, не являющийся классическим модифицируемым фактором ССР, остается недооцененным, в рутинной клинической практике, в более чем в 75% случаев СОАС не диагностируется. [32].

Определение уровня катестатина и провоспалительных цитокинов как биомаркеров метаболического синдрома может вносить значительный вклад в диагностику и прогнозирование прогрессирования такого сочетания нозологий, как метаболический синдром с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна, включая наличие COVID-19 в анамнезе.

Выводы:

1. Снижение уровня катестатина у пациентов с МС, АГ, СОАС и COVID-19 ассоциировано с повышением ССР: выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных МС и АГ ($p > 0,05$). Получены корреляции между уровнем ИЛ-6 и стадией АГ ($r = 0,90$; $p = 0,0355$); а также между ИАГ и ИМТ ($r = 0,90$; $p = 0,3124$) в группе пациентов с АГ и МС, без COVID-19 в анамнезе. При увеличении ИМТ возрастает тяжесть СОАС, это ассоциировано с десенсибилизацией каротидных телец и глоточной мускулатуры. Получены статистически значимая взаимосвязь между ИМТ и эпизодами апноэ более 40 секунд. ($r = 0,89$; $p = 0,0107$).
2. В связи с повышением тонуса симпатической нервной системы и на фоне хронического воспаления, более выраженном при перенесенном COVID-19, отмечается прямая взаимосвязь ($r = 0,86$; $p = 0,0184$) между ИАГ и степенью АГ, что доказывает увеличение риска смертности от внезапных неблагоприятных коронарных событий у пациентов исследуемых групп.
3. Требуется проведение более крупных спланированных исследований с универсальным дизайном для подтверждения полученных нами результатов.

Литература | References

1. Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V. Catestatin as a novel marker of cardiovascular risk in systemic hypertension. *Russ J Cardiol.* 2018, 4 (156): 111–116. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-111-116.
Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(4):111–116. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-111-116.
2. Kingue S., Ngoue C. N., Menanga A. P., Jingi A. M., Noubiap J. J. N., Fesuh B. et al. Prevalence and risk factors of hypertension in urban areas of Cameroon: a nationwide population-based cross-sectional study. *J Clin Hypertens.* 2015;17(10):819–24. doi: 10.1111/jch.12604.
3. Cepeda, F. X., Virmondos, L., Rodrigues, S., Dutra-Marques, A. C. B., Toschi-Dias, E., Ferreira-Camargo, F. C., Hussid, M. F., Rondon, M. U., Alves, M. J., & Trombetta, I. C. (2019). Identifying the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire. *PLoS One*, 44, 48–5.
4. Gaines, J., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., & Bixler, E. O. (2018) Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 211–219. doi: 10.1016/j.smrv.2018.08.009.
5. Meshcheryakov Yu. V., Gubareva I. V., Gubareva E. Yu., Alekseeva A. Yu. Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3S):4492. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4492.
Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3S):4492. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4492.
6. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2018;12(8):579.e571–579.e573.
7. Peres, B. U., Allen, H. A. J., Fox, N., Laher, I., Hanly, P., Skomro, R., Almeida, F., & Ayas, N. T. (2019). Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 44, 48–57. doi: 10.1016/j.smrv.2018.12.004.
8. Ezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergienko I. V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
9. Floras J. S. Hypertension and sleep apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):889–897. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003.
10. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M. et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):705–712. doi: 10.1038/jhh.2015.15.
11. Tesfaye B., Haile D., Lake B., Belachew T., Tesfaye T., Abera H. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients on follow-up at Jimma University teaching and specialized hospital: cross-sectional study. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2017;8:21–9. doi: 10.2147/RRCC.S132126.
12. Ahmed A. M., Nur S. M., Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 2;10:1200952. doi: 10.3389/fmed.2023.1200952.
13. Martínez-García M. A., Navarro-Soriano C., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P. et al.; on behalf the Spanish Sleep Network. Beyond resistant hypertension. *Hypertension.* 2018;72:618–624. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.11170.
14. Dudenbostel T., Siddiqui M., Gharpure N., Calhoun D. A. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci.* 2017;3: e430. PMID: 29034321, PMCID: PMC5640321
15. Dudenbostel T., Siddiqui M., Oparil S., Calhoun D. A. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension.* 2016;67:1085–1092. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.06587.
16. Muxfeldt E. S., Margallo V., Costa L. M. S., Guimarães G., Cavalcante A. H., Azevedo J. C. M. et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65:736–742. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.04852.

17. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:153–158. doi: 10.1111/jch.12639.
18. Fattal D., Hester S., Wendt L. Body weight and obstructive sleep apnea: a mathematical relationship between body mass index and apnea-hypopnea index in veterans. *J Clin Sleep Med*. 2022 Dec;18(12):2723–2729. doi: 10.5664/jcsm.10190.
19. Litvin A. Yu., Mikhailova O. O., Elfimova E. M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):34–39. (in Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2015.10.34-39.
20. Khalyfa A., Zhang C., Khalyfa A. A. et al. Effect on intermittent hypoxia on plasma exosomal micro RNA signature and endothelial function in healthy adults. *Sleep*. 2016;39(12):2077–90. doi: 10.5665/sleep.6302.
21. Munoz-Hernandez R., Vallejo-Vaz A.J., Sanchez Armengol A. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015;10(3): e0122091. doi: 10.1371/journal.pone.0122091.
22. Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 22;20(3):459. doi: 10.3390/ijms20030459.
23. Jin Z. N., Wei Y. X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):333–43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
24. Dominguez-Garcia S., Castro C., Geribaldi-Doldan N. ADAM17/TACE: A key molecule in brain injury regeneration. *Neural Regen. Res*. 2019;14(8):1378–1379. doi: 10.4103/1673-5374.253517.
25. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (in Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
26. Solntseva T. D., Sivakova O. A., Chazova I. E. Clinical and diagnostic features of uncontrolled hypertension and including hypertensive crisis. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):21–28. (In Russ.) doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-21-28.
- Солнцева Т. Д., Сивакова О. А., Чазова И. Е. Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения. Системные гипертензии. 2023;20(1):21–28. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-21-28.
27. Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
28. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:634–647. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70102-0.
29. Kontis V. et al. Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25 × 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet Glob. Health* 3, e746-e757(2015). doi: 10.1016/s2214-109x(15)00179-5.
30. Walia H. K., Li H., Rueschman M., Bhatt D. L., Patel S. R., Quan S. F. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med*. (2014)10:835–43. doi: 10.5664/jcsm.3946.
31. Chazova I. E., Chikhladze N. M., Blinova N. V. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal*. 2023;(1):6–65. (In Russ.) doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65.
- Чазова И. Е., Чихладзе Н. М., Блинова Н. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). Евразийский Кардиологический Журнал. 2023;(1):6–65. doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65.
32. Hu X., Fan J., Chen S., Yin Y., Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):215–22. doi: 10.1111/jch.12472.
33. Pengo M. F., Ratneswaran C., Berry M., Kent B. D., Kohler M., Rossi G. P. et al. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(11):1180–4. doi: 10.1111/jch.12845.
34. Jehan S., Zizi F., Pandi-Perumal S. R., Wall S., Auguste E., Myers A. K., Jean-Louis G., McFarlane S. I. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29517065; PMCID: PMC5836788.
35. Iftikhar I. H., Valentine C. W., Bittencourt L. R. A., Cohen D. L., Fedson A. C., Gislason T. et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:2341–2350. Discussion, p. 2350. doi: 10.1097/hjh.0000000000000372.
36. Litvin A. Yu., Chazova I. E. Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41–47 (in Russ.) doi: 10.38109/2075-082X-2022-3-41-47.
- Литвин А. Ю., Чазова И. Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. Системные гипертензии. 2022;19(3):41–47. doi: 10.38109/2075-082X-2022-3-41-47.
37. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2005;2(3):47–49. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-4854.
38. Bunova S. S., Okhotnikova P. I., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A., Osipova O. A., Zhernakova N. I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2953. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2953.
- Бунова С. С., Охотникова П. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А., Осипова О. А., Жернакова Н. И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2953. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2953.