

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77

АССОЦИАЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА С ЭРИТРОЦИТАРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, МИЕЛОИДНЫМИ И ЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА

А.А. Иващенко¹, А.Л. Калинин²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель: выявление взаимосвязи между основными показателями обмена железа и эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у пациентов с нарушениями сна (обструктивное апноэ сна (ОАС), хроническая инсомния (ХИ), синдром беспокойных ног (СБН)). **Материалы и методы:** 118 пациентов, из них 60 мужчин (50,8%) и 58 женщин (49,2%), Me возраста — 47 лет (Q1–Q3: 35–61), Me ИМТ — 25,81 кг/м² (Q1–Q3: 22,72–29,40) с обструктивным апноэ сна, хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног в их различной комбинации. Всем пациентам проведено полисомнографическое исследование, исследование общего анализа крови (ОАК), биохимических показателей обмена железа. **Результаты:** при оценке связи показателя «Ферритин» и показателей «Гемоглобин», «Гематокрит (%)», «Эритроциты», «Лимфоциты, абс.» была установлена умеренная прямая связь ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,013$ соответственно). При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,026$; $p = 0,028$; $p = 0,01$ соответственно). При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,012$ соответственно). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,049$). **Заключение:** у пациентов с нарушениями сна выявлена статистически значимая связь между основными параметрами обмена железа и показателями «красной» крови, содержанием нейтрофилов и лимфоцитов. Впервые показано, что у пациентов с нарушениями сна изменение содержания нейтрофилов и лимфоцитов может быть связано не только с изменениями самого сна, но и с состоянием обмена железа. Комплексные взаимоотношения обмена железа, функции эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у больных с нарушениями сна могут оказывать воздействие на развитие как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний через механизмы поддержания хронического воспаления, гипоферемии, ферроптоза, нетоза и ряда других механизмов.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, хроническая инсомния, синдром беспокойных ног, нейтрофилы, лимфоциты, иммунитет.

Для цитирования: Иващенко А.А., Калинин А.Л. Ассоциация обмена железа с эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у больных с нарушениями сна. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2024;5(1):68-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77.

Автор, ответственный за переписку: Александр Леонидович Калинин, akalinkin@sleeplab.ru.

ASSOCIATION OF IRON METABOLISM WITH ERYTHROCYTE PARAMETERS, MYELOID AND LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS

A.A. Ivaschenko¹, A. L. Kalinkin²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University Clinic, Moscow, Russia

Objective: to identify the relationship between the main indicators of iron metabolism and erythrocyte parameters, myeloid and lymphoid cells in patients with sleep disorders in patients with sleep disorders (obstructive sleep apnea (OSA), chronic insomnia (CI), restless legs syndrome (RLS)). **Materials and methods:** 118 patients, 60 men (50.8%) and 58 women (49.2%), Me age — 47 years (Q1–Q3: 35–61), Me BMI — 25.81 kg/m² (Q1–Q3: 22.72–29.40) with obstructive sleep apnea (OSA), chronic insomnia, restless legs syndrome in their various combinations. All patients underwent a polysomnographic study, blood cell count, biochemical parameters of iron metabolism were assessed. **Results:** when assessing the relationship

between «Ferritin» and «Hemoglobin», «Hematocrit (%)», «Erythrocytes», «Lymphocytes, abs.», a moderate direct relationship was established ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.013$, respectively). When assessing the relationship between «RDW (%)», «Neutrophils total, %», «Neutrophils, abs.» and «%TS», a moderate inverse relationship was established ($p = 0.026$; $p = 0.028$; $p = 0.01$, respectively). When assessing the relationship between «RDW (%)», «Neutrophils total, %» and «Serum iron», a moderate inverse relationship was established ($p = 0.003$; $p = 0.012$, respectively). When assessing the relationship between «Lymphocytes, %» and «Serum iron», a weak direct relationship was established ($p = 0.049$). **Conclusions:** in patients with sleep disorders, a statistically significant relationship was revealed between the main parameters of iron metabolism and indicators of «red» blood, the content of neutrophils and lymphocytes. It was shown for the first time that in patients with sleep disorders, changes in the content of neutrophils and lymphocytes may be associated not only with changes in sleep itself, but also with the state of iron metabolism. The complex relationships of iron metabolism, the function of erythrocytes, neutrophils and lymphocytes in patients with sleep disorders can affect the development of both infectious and non-infectious diseases through the mechanisms of maintaining chronic inflammation, hypoferrinemia, ferroptosis, netosis and other mechanisms.

Keywords: obstructive sleep apnea, chronic insomnia, restless legs syndrome, neutrophils, lymphocytes, immunity.

For citation: Ivaschenko A.A., Kalinkin A.L. Association of iron metabolism with erythrocyte parameters, myeloid and lymphoid cells in patients with sleep disorders. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):68-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77.

Corresponding author: Alexander L. Kalinkin, akalinkin@sleeplab.ru.

Введение

Нарушения сна представляют собой группу гетерогенных патологических состояний, которые часто сочетаются между собой, усиливая негативные влияния как на сам сон, так и на развитие практически любого заболевания. Механизмы, которые влекут за собой развитие различных патологических процессов, ассоциированных с нарушениями сна, связаны с интермиттирующей гипоксией, гипер-, гипоканией, нарушением вегетативного баланса, с увеличением симпатической активности в ночное время, колебаниями внутригрудного давления и рядом других процессов. Однако, по всей видимости, одна из главных функций сна (если не самая главная) — это обеспечение иммунного ответа. Сон и иммунитет связаны двунаправленно. Активация иммунной системы изменяет сон, а сон в свою очередь влияет на врождённую и адаптивную часть защитной системы нашего организма. Стимуляция иммунной системы микробными инфекциями запускает воспалительную реакцию, которая в зависимости от её величины и продолжительности может вызывать увеличение продолжительности и интенсивности сна, а также его нарушение. При отсутствии инфекционного заражения сон, по-видимому, способствует воспалительному гомеостазу за счёт регуляции выработки различных медиаторов воспаления, например, таких как цитокины. Это мнение подтверждается данными о том, что длительный дефицит сна (например, короткая продолжительность сна, нарушения сна) может привести к хроническому системному воспалению и связан с различными заболеваниями, имеющими воспалительный компонент, такими как диабет, атеросклероз и нейродегенерация [1]. При наличии же воспаления, как инфекционного, так и асептического характера, всегда вовлекаются механизмы ответственные за регуляцию обмена железа. Железо является ключевым химическим эле-

ментом, обеспечивающим жизненно важные биохимические реакции в организме человека. Как недостаток, так и избыток железа влияет на развитие многих неинфекционных заболеваний, а функция железа в обеспечении иммунного ответа в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию является главенствующей. Нарушение обмена железа играет существенную роль и в развитии ряда нарушений сна, например, синдрома беспокойных ног [2].

Цель исследования — в связи с этим представляется интересным и важным рассмотреть взаимовлияние нарушений сна, обмена железа и показателей «красной» и «белой» крови.

Эффекты сна и его депривации на содержание нейтрофилов и лимфоцитов рассматривались в нескольких работах, однако преимущественно у здоровых лиц [3–8]. Их взаимосвязь до сих пор остается спорной, к тому же исследований, посвящённых корреляции между нарушениями сна, параметров общего анализа крови, соотношением в различных комбинациях гранулоцитов/моноцитов/лимфоцитов в аспекте обмена железа, практически нет. В настоящее время соотношение нейтрофилов/лимфоцитов рассматривается не только с точки зрения потенциального развития инфекционного процесса, но и в качестве биомаркеров неинфекционных заболеваний, например, как биомаркер фибрилляции предсердий у больных с обструктивным апноэ сна (ОАС) [9]. Исследования соотношения различных компонентов лейкоцитарной формулы становятся трендом в выявлении новых биомаркеров и в развитии самих дыхательных нарушений. Соотношение моноцитов и эозинофилов рассматривается как диагностический биомаркер синдрома «перекреста» (сочетание хронической обструктивной болезни легких и синдрома ОАС) и как предиктор обострения заболевания [10].

Цель исследования: выявление взаимосвязи между основными показателями обмена железа и эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у пациентов с нарушениями сна (ОАС, хронической инсомнией (ХИ), синдромом беспокойных ног (СБН)).

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено в центре медицины сна Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. Первоначально в исследование были включены 156 пациентов с наиболее часто встречающимися видами нарушений сна: синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног. Диагноз нарушений сна устанавливался на основании международной классификации нарушений сна [11]. На данном этапе исследования мы не разделяли пациентов по отдельным видам нарушений сна в связи с тем, что включённые в исследование нарушения сна часто сочетаются и имеют несколько аналогичных патогенетических механизмов негативного воздействия на организм, например, повышенную симпатическую активность в ночное время.

Критерии включения пациентов в исследование:

Пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет.

Жалобы на храп, остановки дыхания во сне, либо трудности с засыпанием, поддержанием сна, ранее пробуждение, либо императивными позывами к движению ногами, возникающими во время отдыха или усиливающиеся в состоянии покоя, возникающие вечером или ночью и исчезающие или уменьшающиеся во время движения. Указанные жалобы могли находиться в любой комбинации.

Результаты полисомнографического исследования.

Результаты общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и биохимического анализа крови показателей обмена железа.

Критерии исключения пациентов из исследования:

Уровень С-реактивного белка > 5 мг/л.

Тяжёлые заболевания сердца, печени, почек или эндокринной системы.

Наличие злокачественных опухолей, заболеваний крови или аутоиммунных заболеваний.

Перенесённые инфекционные заболевания (в том числе вирусная или бактериальная инфекция) в течение месяца до обследования.

Методы обследования включали оценку жалоб больных, оценку клинического состояния и состояния ЛОР-органов, общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровня ферритина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), трансферрина, % насыщения трансферрина железом (НТЖ). Полисомнографическое исследование проводилось на диагностической системе Embla N7000. Данные полисомнографического исследования регистрировались с помощью программного обеспечения RemLogic 4.0.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Статистический анализ проводился с использованием программ MS Excel и StatTech v. 4.0.6.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

После исключения пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л для статистического анализа были использованы данные 118 пациентов, из них 60 мужчин (50,8%) и 58 женщин (49,2%), Me возраста — 47 лет (Q1–Q3: 35–61), Me ИМТ — 25,81 кг/м² (Q1–Q3: 22,72–29,40).

Клинико-демографические данные, виды нарушений сна, показатели анализов крови представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст, Ме	47	35 – 61	118	20	87
ИМТ, Ме	25,81	22,72 – 29,40	107	16,71	43,83
Гемоглобин (г/л), $M \pm SD$	142,92 \pm 11,87	140,11 – 145,72	71	118,00	168,00
Гематокрит (%), $M \pm SD$	42,71 \pm 3,46	41,90 – 43,52	72	35,60	50,50
Эритроциты ($10^{12}/л$), $M \pm SD$	4,74 \pm 0,43	4,64 – 4,84	72	3,79	5,54
MCV (фл), $M \pm SD$	90,33 \pm 5,24	89,10 – 91,56	72	82,00	115,80
RDW (%), $M \pm SD$	12,93 \pm 0,85	12,69 – 13,17	52	11,10	15,30
RDW-SD (фл), Ме	43,20	41,60 – 46,05	23	38,40	66,00
MCH (пг/кл), $M \pm SD$	30,17 \pm 1,31	29,86 – 30,47	72	26,30	33,20
MCHC (г/дл), $M \pm SD$	33,45 \pm 1,37	33,13 – 33,77	73	27,10	37,00
Тромбоциты ($10^9/л$), $M \pm SD$	250,58 \pm 49,70	238,98 – 262,17	73	117,00	377,00
Лейкоциты ($10^9/л$), $M \pm SD$	6,38 \pm 1,56	6,01 – 6,74	73	3,35	11,34
Нейтрофилы общ, %, $M \pm SD$	53,04 \pm 8,89	50,12 – 55,96	38	34,70	75,10
Нейтрофилы сегм, %, $M \pm SD$	51,43 \pm 9,04	47,99 – 54,87	29	31,70	65,00
Лимфоциты, %, Ме	35,20	30,10 – 39,90	69	15,30	57,20
Моноциты, %, $M \pm SD$	8,22 \pm 2,03	7,73 – 8,72	67	4,00	14,10
Эозинофилы, %, $M \pm SD$	2,46 \pm 1,38	2,12 – 2,81	64	0,00	7,30
Базофилы, %, Ме	0,70	0,43 – 0,98	66	0,00	4,00
Нейтрофилы, абс. ($10^9/л$), Ме	3,22	2,50 – 3,99	47	1,64	6,73
Нейтрофилы сегм., абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	3,60 \pm 1,07	3,05 – 4,15	17	1,64	5,33
Лимфоциты, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	2,30 \pm 0,69	2,13 – 2,47	69	0,85	4,68
Моноциты, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	0,52 \pm 0,17	0,48 – 0,56	66	0,20	1,07
Эозинофилы, абс. ($10^9/л$), Ме	0,13	0,08 – 0,21	63	0,00	0,47
Базофилы, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	0,04 \pm 0,02	0,04 – 0,05	64	0,00	0,10
СОЭ (мм/час), Ме	6,00	3,25 – 11,00	58	1,00	20,00
Ферритин (мкг/л), Ме	88,95	48,75 – 156,68	108	4,00	557,00
ОЖСС (мкмоль/л), Ме	56,85	51,27 – 61,70	96	41,10	115,60
Железо (мкмоль/л), $M \pm SD$	18,64 \pm 7,20	17,31 – 19,98	114	2,56	41,60
ЛЖСС (мкмоль/л), $M \pm SD$	38,78 \pm 13,52	35,89 – 41,66	87	12,20	108,20
Трансферрин (г/л), Ме	2,62	2,34 – 2,80	111	1,84	4,23
%НТЖ, Ме	29,00	20,90 – 38,33	92	3,00	59,30
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме	1,70	1,27 – 2,55	99	0,40	10,70
T4 свободный (пмоль/л), Ме	13	12 – 15	94	1	23
СРБ (мг/л), Ме	1,00	0,41 – 1,94	118	0,00	5,00
Креатинин (мкмоль/л), Ме	84	71 – 92	69	51	137,8
HbA1c (%), Ме	5,40	5,10 – 5,60	91	4,40	8,80

Таблица 2

Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%
Пол	ж	58	49,2
	м	60	50,8
СОАС	нет	71	60,2
	да	47	39,8
Хроническая инсомния	нет	45	38,1
	да	73	61,9
СБН	нет	96	81,4
	да	22	18,6

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Ферритин» и группы показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ферритин (мкг/л) – Гемоглобин (г/л)	0,467	Умеренная	< 0,001*
Ферритин (мкг/л) – Гематокрит (%)	0,402	Умеренная	< 0,001*
Ферритин (мкг/л) – Эритроциты ($10^{12}/л$)	0,385	Умеренная	0,001*
Ферритин (мкг/л) – MCV (фл)	0,048	Нет связи	0,699
Ферритин (мкг/л) – RDW (%)	-0,428	Умеренная	0,003*
Ферритин (мкг/л) – RDW-SD (фл)	-0,175	Слабая	0,447
Ферритин (мкг/л) – MCH (пг/кл)	0,157	Слабая	0,205
Ферритин (мкг/л) – MCHC (г/дл)	0,097	Нет связи	0,431
Ферритин (мкг/л) – Тромбоциты ($10^9/л$)	-0,166	Слабая	0,177
Ферритин (мкг/л) – Лейкоциты ($10^9/л$)	0,079	Нет связи	0,520
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы общ, %	-0,304	Умеренная	0,076
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы сегм, %	-0,264	Слабая	0,166
Ферритин (мкг/л) – Лимфоциты, %	0,289	Слабая	0,020*
Ферритин (мкг/л) – Моноциты, %	0,061	Нет связи	0,630
Ферритин (мкг/л) – Эозинофилы, %	-0,007	Нет связи	0,959
Ферритин (мкг/л) – Базофилы, %	0,138	Слабая	0,279
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы, абс ($10^9/л$)	-0,160	Слабая	0,299
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы сегм, абс ($10^9/л$)	-0,147	Слабая	0,573
Ферритин (мкг/л) – Лимфоциты, абс ($10^9/л$)	0,308	Умеренная	0,013*
Ферритин (мкг/л) – Моноциты, абс ($10^9/л$)	0,226	Слабая	0,075
Ферритин (мкг/л) – Эозинофилы, абс ($10^9/л$)	0,006	Нет связи	0,965
Ферритин (мкг/л) – Базофилы, абс ($10^9/л$)	0,148	Слабая	0,255
Ферритин (мкг/л) – СОЭ (мм/час)	-0,224	Слабая	0,100

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Ферритин» и показателей общего анализа крови (табл. 3).

При оценке связи показателя «Ферритин» и показателей «Гемоглобин», «Гематокрит (%)», «Эритроциты», «Лимфоциты, абс.» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,013$ соответственно). При оценке связи показателя «RDW (%)» и показателя «Ферритин» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Ферритин» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,02$).

В последующих таблицах представлены только те показатели, которые продемонстрировали статистически значимую связь между данными общего анализа крови и показателями обмена железа.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Сывороточное железо» и показателей общего анализа крови (табл. 4).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,012$ соответственно). При оценке связи

показателя «МСН» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p < 0,001$). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,049$).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 5).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ, %» и показателя «ЛЖСС» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p = 0,016$; $p = 0,017$ соответственно). При оценке связи показателей «МСН», «Лимфоциты, %» и показателя «ЛЖСС» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,02$ соответственно).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Трансферрин (г/л)» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 6).

При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость показателя «Лимфоциты, %» от показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» описывается уравнением парной линейной регрессии:

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Сывороточное железо (мкмоль/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Железо (мкмоль/л) – RDW (%) (r_{xy})	-0,410	Умеренная	0,003*
Железо (мкмоль/л) – МСН (пг/кл) (r_{xy})	0,399	Умеренная	< 0,001*
Железо (мкмоль/л) – Нейтрофилы общ, % (r_{xy})	-0,407	Умеренная	0,012*
Железо (мкмоль/л) – Лимфоциты, % (r_{xy})	0,245	Слабая	0,049*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ЛЖСС (мкмоль/л) – RDW (%) ρ	0,418	Умеренная	0,016*
ЛЖСС (мкмоль/л) – МСН (пг/кл) ρ	-0,427	Умеренная	0,003*
ЛЖСС (мкмоль/л) – Нейтрофилы общ, % ρ	0,440	Умеренная	0,017*
ЛЖСС (мкмоль/л) – Лимфоциты, % ρ	-0,321	Умеренная	0,030*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

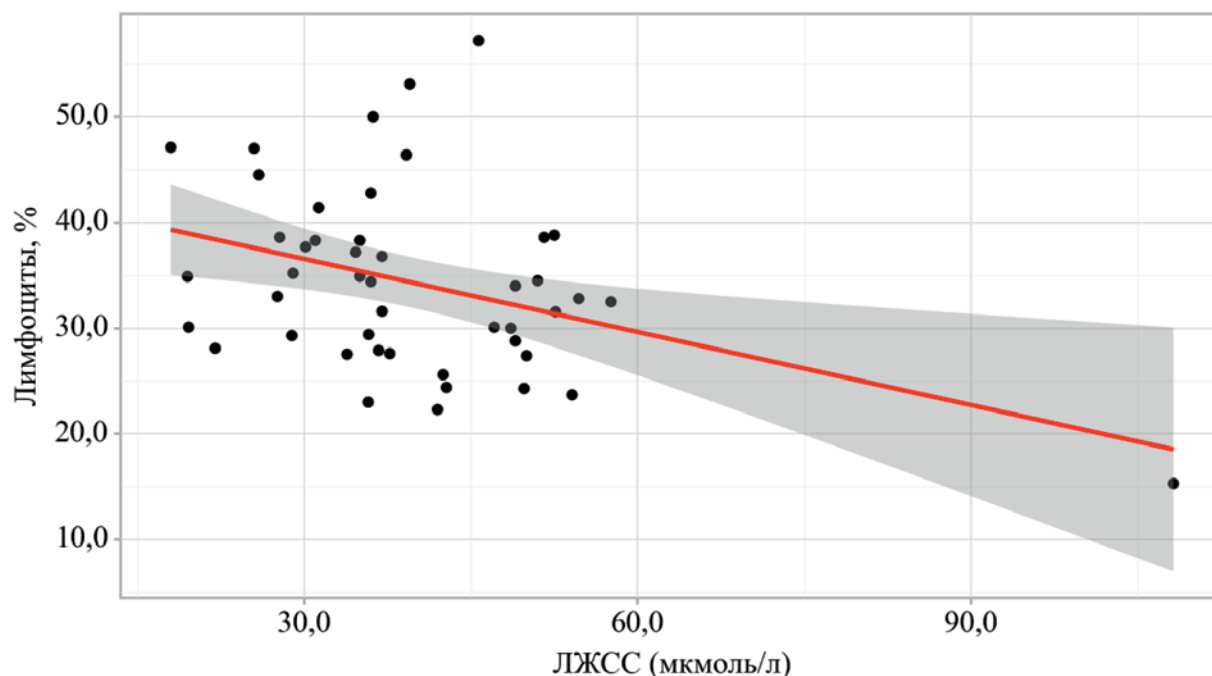


Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Лимфоциты, %» от показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)».

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Трансферрин (г/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Трансферрин (г/л) – MCV (фл)ρ	-0,347	Умеренная	0,004*
Трансферрин (г/л) – RDW (%)ρ	0,294	Слабая	0,040*
Трансферрин (г/л) – MCH (пг/кл)ρ	-0,381	Умеренная	0,001*
Трансферрин (г/л) – Нейтрофилы общ., %ρ	0,361	Умеренная	0,028*
Трансферрин (г/л) – Лимфоциты, %ρ	-0,270	Слабая	0,030*
Трансферрин (г/л) – Нейтрофилы, абс. (10*9/л)ρ	0,386	Умеренная	0,009*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «%НТЖ» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
%НТЖ – RDW (%) (r_{xy})	-0,351	Умеренная	0,026*
%НТЖ – MCH (пг/кл) (r_{xy})	0,548	Заметная	< 0,001*
%НТЖ – Нейтрофилы общ., % (r_{xy})	-0,401	Умеренная	0,028*
%НТЖ – Нейтрофилы, абс. (10*9/л)ρ	-0,418	Умеренная	0,010*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

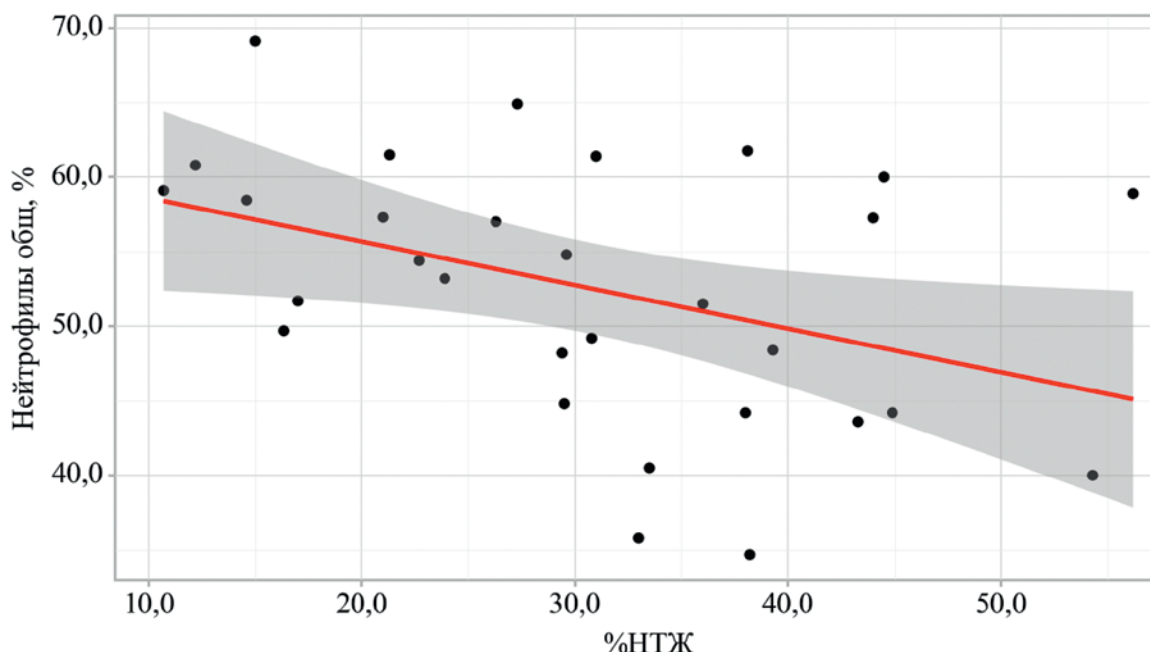


Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Нейтрофилы общ., %» от показателя «%НТЖ».

При оценке связи показателей «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателей «Трансферрин» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p=0,028$; $p=0,009$ соответственно). При оценке связи показателей «MCV», «МСН» и показателя «Трансферрин (г/л)» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p=0,004$; $p=0,001$). При оценке связи показателя «RDW» и показателя «Трансферрин» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p=0,04$), а при оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Трансферрин» была установлена слабой тесноты обратная связь ($p=0,03$).

Нами был проведён корреляционный анализ взаимосвязи показателя «%НТЖ» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 7).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p=0,026$; $p=0,028$; $p=0,01$ соответственно). При оценке связи показателя «МСН» и показателя «%НТЖ» была установлена заметной тесноты прямая связь ($p<0,001$).

При оценке связи показателя «Нейтрофилы общ., %» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость показателя «Нейтрофилы общ., %» от показателя «%НТЖ» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Нейтрофилы общ., \%}} = -0,292 \times X_{\text{\%НТЖ}} + 61,526$$

При увеличении показателя «%НТЖ» на 1 следует ожидать уменьшение показателя «Нейтрофилы общ., %» на 0,292. Полученная модель объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии показателя «Нейтрофилы общ., %» (рис. 2).

$$Y_{\text{Лимфоциты, \%}} = -0,231 \times X_{\text{ЛЖСС (мкмоль/л)}} + 43,478$$

При увеличении показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» на 1 следует ожидать уменьшение показателя «Лимфоциты, %» на 0,231. Полученная модель объясняет 15,3% наблюдаемой дисперсии показателя «Лимфоциты, %» (рис. 1).

Обсуждение

Высокая распространённость дефицита железа в РФ, особенно у женщин, является значимой проблемой системы здравоохранения [12]. Не меньшую проблему составляет и широкая распространённость различных видов нарушений сна как во всем мире, так и в РФ [13]. Высокая распространённость в популяции и нарушений сна, и дефицита железа предполагает их высокую сочетаемость. В данной работе исследуется взаимосвязь между параметрами обмена железа и эритроцитарными показателями, значениями лейкоцитарной формулы у больных с наиболее распространёнными видами нарушений сна.

Результаты нашего исследования показывают, что из всех показателей обмена железа, только ферритин продемонстрировал наличие статистически значимой положительной связи

с показателями гемоглобина и количеством эритроцитов, хотя с учётом огромной потребности в формировании 200 миллиардов эритроцитов, требующих два квадриллиона атомов железа ежедневно [14], было бы естественно предположить, что и другие параметры обмена железа должны были продемонстрировать наличие связи. Вероятное объяснение этому факту: ферритин отражает общий пул железа в организме, а другие анализируемые показатели больше отражают различные звенья транспортировки железа и его доступности, которые в меньшей степени могут повлиять на общее содержание гемоглобина и эритроцитов. Более «чувствительным» параметром из эритроцитарных показателей к изменению показателей обмена железа оказался RDW (%), характеризующий степень разброса эритроцитов по объёму, то есть степень анизоцитоза. RDW (%) продемонстрировал связь с 3 из 5 показателей обмена железа. Ещё большую связь с показателями обмена железа продемонстрировал MCH, отражающий среднее содержание гемоглобина в эритроците. Связь отмечена у 4 из 5 показателей.

Однако предметом нашего исследования преимущественно была оценка взаимосвязи между параметрами обмена железа и содержанием различных видов лейкоцитов. И здесь продемонстрирована статистически значимая связь практически между всеми показателями обмена железа и содержанием нейтрофилов, а также лимфоцитов. Данный факт может свидетельствовать о том, что иммунный ответ у больных с нарушениями сна может зависеть как от самих нарушений сна, так и от особенностей обмена железа, что подтверждается данными L. Nie et al., которые выявили связь частоты различных видов инфекций с наличием хронической инсомнии [15].

Потребность в железе различных видов лейкоцитов еще малоизучена. Считается, что предшественники нейтрофилов имеют более высокие базовые потребности в железе, чем предшественники моноцитов, а ограничение в доступности железа не нарушает клеточный цикл предшественников моноцитов [16]. В нашем исследовании мы также не обнаружили связи между содержанием моноцитов и параметрами обмена железа.

На доступность железа и его спрос влияют гипоксия, воспаление и инфекция, а также генетический или пищевой дефицит железа и реакция на аномальный эритропоэз. Все эти факторы в той или иной степени присутствуют и при

нарушениях сна. Например, системное воспаление, оцениваемое с помощью индексов NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (соотношение тромбоциты/лимфоциты), MLR (соотношение моноциты/лимфоциты), системный воспалительный индекс (SII) (— тромбоциты x нейтрофилы/лимфоциты) статистически достоверно выше у больных с ИБС в сочетании с СОАС по сравнению с лицами с ИБС без СОАС [17], что может оказывать воздействие на метаболизм железа, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, которая является патогенетической сущностью обструктивного апноэ сна.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы анализировали данные пациентов с различными нарушениями сна в их различной комбинации, но, с другой стороны, это больше отражает реальную клиническую практику. В дальнейших исследованиях мы планируем сравнить параметры обмена железа у больных с «изолированными» нарушениями сна. Во-вторых, в выборку исследования входили пациенты разных возрастных групп, и несмотря на то, что большинство факторов, влияющих на иммунную систему, были исключены из дизайна исследования, мы не исключили хронические заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и гиперлипидемия, которые могут повлиять на окончательные результаты.

Таким образом, у больных с нарушениями сна параметры, характеризующие обмен железа, имеют связь не только с показателями «красной» крови, но и с содержанием нейтрофилов и лимфоцитов. Впервые показано, что у пациентов с нарушениями сна изменение содержания нейтрофилов и лимфоцитов может быть связано не только с изменениями самого сна, но и с состоянием обмена железа. Комплексные взаимоотношения обмена железа, функции эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у больных с нарушениями сна могут оказывать воздействие как на развитие инфекционных, так и неинфекционных заболеваний через механизмы хронического воспаления, гипоферемии, ферроптоза, нетоза и ряда других механизмов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325-1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
- Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):80. DOI: 10.1038/s41572-021-00311-z
- Ackermann K, Revell VL, Lao O, Rombouts EJ, Skene DJ, Kayser M. Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. *Sleep*. 2012;35(7):933-940. DOI: 10.5665/sleep.1954
- Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997;158(9):4454-4464. PMID: 9127011.
- Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohée D, et al. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1467-1470. DOI: 10.2147/vhrm.s3934
- Ingram LA, Simpson RJ, Malone E, Florida-James GD. Sleep disruption and its effect on lymphocyte redeployment following an acute bout of exercise. *Brain Behav Immun*. 2015;47:100-108. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.018
- Lasselin J, Rehman JU, Åkerstedt T, Lekander M, Axelsson J. Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun*. 2015;47:93-9. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.10.004
- Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun*. 2012;18(1):44-54. DOI: 10.1177/1753425910385962
- Yu B, Wei J, Zhao J, Fan H, Zhang W, Li X, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential biomarker for the occurrence of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea: A BIOMARKER OF AF IN OSA PATIENTS. *Sleep Med*. 2023;110:259-267. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.08.004
- Ali A, Abdelhafiz AS, Saleh MM, Salem H, Rakha MA, Ezzat S. Monocyte to eosinophil ratio as a diagnostic biomarker for overlap syndrome and predictor of disease exacerbation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023;37:3946320231216321. DOI: 10.1177/03946320231216321
- American Academy of Sleep Medicine, ed. International classification of sleep disorders. 3. Ed. 2014.
- Стуклов Н.И., Ковальчук М.С., Гуркина А.А., Кислый Н.Д. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста. *Клиническая медицина*. 2023;101(6):308-314. Stuklov N.I., Kovalchuk M.S., Gurkina A.A., Kislyy N.D. Epidemiology of iron deficiency in Russia: serum ferritin values depending on sex and age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(6):308-314. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314
- Калинкин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. *Невроно-мышечные болезни*. 2018;8(4):43-48. Kalinkin A.L. Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(4):43-48. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48
- Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034
- Nie L, Pan XL, Zhang XB, Zhang S, Rao JX, Su ZF. Research on the correlation of immunity in patients with chronic insomnia. *Front Psychiatry*. 2022;13:1034405. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1034405
- Frost JN, Wideman SK, Preston AE, Teh MR, Ai Z, Wang L, et al. Plasma iron controls neutrophil production and function. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabq5384. DOI: 10.1126/sciadv.abq5384
- Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И., Шепель Р.Н., Пonomarenko Т.Н., Иншакова К.Ю., и др. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3705. Osipova O.A., Gosteva E.V., Zhernakova N.I., Shepel R.V., Ponomarenko T.N., Inshakova K.Yu., et al. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3705. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3705

Информация об авторах

Иващенко Анна Андреевна, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2725-1570>, annaiv2002@mail.ru.

Калинкин Александр Леонидович, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, руководитель центра медицины сна, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Information about the authors

Anna A. Ivaschenko, Student of the Fundamental Medicine Faculty of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2725-1570>, annaiv2002@mail.ru.

Alexander L. Kalinkin, leading researcher of the Department of Age-Related Diseases, Head of the Sleep Medicine Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Получено / Received: 20.01.2024

Принято к печати / Accepted: 05.02.2024