

Прогностическое значение параметров дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса

Алексей Владимирович Яковлев^{1*}, Светлана Дмитриевна Маянская²,
Сергей Николаевич Шилов¹, Александр Трофимович Тепляков³,
Иван Валерьевич Ширинский⁴, Наталья Фаритовна Яковлева¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

³Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Реферат

Цель. Изучить отдельные функциональные параметры дыхания в различные фазы сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и оценить их влияние на клиническое течение заболевания.

Методы. В исследование были включены 86 мужчин с синдромом обструктивного апноэ во сне. Всем пациентам при включении в исследование были выполнены полисомнография, эхокардиография, определение уровня мозгового натрийуретического пептида, тест 6-минутной ходьбы. Через 12 мес проспективного наблюдения ретроспективно, в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным (n=33) и благоприятным (n=53) клиническим течением. При проведении статистического анализа для оценки прогностической значимости исследованных параметров дыхания в отношении течения заболевания использовали методы логистической и линейной регрессии.

Результаты. Установлена достоверная роль следующих параметров дыхания в качестве предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности: индекса обструктивного апноэ/гипопноэ за весь ночной сон [отношение шансов (ОШ) в 1,04, p=0,002] и в фазу сна с быстрым движением глаз (REM-фазу) (ОШ 1,24, p=0,001); индекса дыхательных расстройств за весь период сна (ОШ 1,06, p=0,044) и в REM-фазе сна (ОШ 1,25, p=0,003). Для повторных госпитализаций была определена прогностическая роль индекса обструктивного апноэ/гипопноэ в REM-фазе сна (ОШ 1,07, p=0,044) и индекса дыхательных расстройств в REM-фазе сна (ОШ 1,13, p=0,040).

Вывод. Выявлено прогностическое значение для пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса индекса обструктивного апноэ/гипопноэ и индекса дыхательных расстройств за весь период сна и избирательно в REM-фазе, что позволяет рассматривать данные параметры в качестве независимых предикторов неблагоприятного клинического течения в этой группе больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, синдром обструктивного апноэ во сне, фаза сна с быстрым движением глаз, индекс апноэ/гипопноэ.

Для цитирования: Яковлев А.В., Маянская С.Д., Шилов С.Н. и др. Прогностическое значение параметров дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (5): 652–660. DOI: 10.17816/KMJ2020-652.

Predictive value of respiratory parameters in patients with obstructive sleep apnea and chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.V. Yakovlev¹, S.D. Mayanskaya², S.N. Shilov¹, A.T. Teplyakov³, I.V. Shirinsky⁴, N.F. Yakovleva¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

⁴Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study individual functional parameters of respiration in different phases of sleep in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and to assess their effect on the clinical course of the disease.

Methods. The study included 86 men with OSA [with an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 per hour]. Upon inclusion in the study, all patients underwent a polysomnographic study and echocardiography, the level of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined, a six-minute walk test was performed. After 12 months of prospective observation, the patients were divided into 2 groups according to the clinical course of chronic heart failure: with unfavorable ($n=33$) and favorable ($n=53$) clinical course. The prognostic significance of the studied parameters of respiration to the course of the disease was assessed by using logistic and linear regression.

Results. A significant role of the following respiratory parameters as predictors of chronic heart failure progression was established: obstructive apnea-hypopnea index for the entire night sleep [odds ratio (OR) 1.04, $p=0.002$] and in the phase of rapid eye movement sleep (REM) (OR 1.24, $p=0.001$); the index of respiratory disorders for the entire sleep period (OR 1.06, $p=0.044$) and in REM sleep phase (OR 1.25, $p=0.003$). For hospital readmission, the predictive role was determined for obstructive apnea/hypopnea index for REM phase (OR 1.07, $p=0.044$) and index of respiratory disorders for REM phase (OR 1.13, $p=0.040$).

Conclusion. The prognostic value of the obstructive apnea-hypopnea index and the index of respiratory disorders for the entire night sleep and in the phase of REM sleep was revealed for patients with OSA and chronic heart failure with preserved ejection fraction, which allows considering these parameters as independent predictors of an unfavorable clinical course in this group of patients.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), obstructive sleep apnea, rapid eye movement sleep, apnea-hypopnea index.

For citation: Yakovlev A.V., Mayanskaya S.D., Shilov S.N. et al. Predictive value of respiratory parameters in patients with obstructive sleep apnea and chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (5): 652–660. DOI: 10.17816/KMJ2020-652.

Актуальность. Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) характеризуется комплексом специфических респираторных расстройств в период сна, запускающим вторичные негативные сердечно-сосудистые и нейроэндокринные механизмы, способствующие формированию абдоминального ожирения и развитию сердечно-сосудистых осложнений. На данный момент накоплены данные крупных клинически контролируемых проспективных исследований, демонстрирующих взаимосвязь СОАС с артериальной гипертензией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также повышенным риском внезапной сердечной смерти в ночной период времени [1,2].

Актуальность проблемы СОАС определяется его весьма широкой распространённостью, частота выявления, по данным различных авторов, достигает 5–7% взрослой популяции [3,4]. Точные данные по эпидемиологии СОАС

в Российской Федерации отсутствуют, но, принимая во внимание высокую распространённость основных факторов риска этого синдрома — избыточного веса, курения, патологии щитовидной железы, можно прогнозировать достаточно высокую его распространённость в российской популяции.

Ключевые звенья патогенеза СОАС — перегрузка правых отделов сердца вследствие периодического повышения внутрибрюшного давления в период апноэ с формированием лёгочной гипертензии на фоне интермиттирующей ночной гипоксемии с последующей гиперактивацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием эндотелиальной дисфункции и гипоксической вазоконстрикцией мелких лёгочных артерий, активацией N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [5,6]. По-видимому, имен-

но эти факторы инициируют появление и прогрессирование глобальной дисфункции правого желудочка и лёгочной гипертензии с формированием на определённом этапе хронического лёгочного сердца.

Механизм формирования дисфункции левых отделов сердца при СОАС главным образом опосредован вторичной артериальной гипертензией с формированием гипертрофии миокарда левых отделов сердца, диастолической дисфункции с исходом в хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ). Таким образом, по мере прогрессирования СОАС и характерного для него каскада нейрогуморальных патогенетических механизмов наиболее вероятно формирование на определённом этапе ХСНсФВ с элементами диастолической дисфункции как правых, так и левых отделов сердца с соответствующими клиническими проявлениями [7].

У значительного количества пациентов с ХСН наличие СОАС правомочно рассматривать как важный коморбидный фон, исходя из того, что нарушения дыхания во сне у этих пациентов не являются единственной причиной формирования ХСН. Расстройства дыхания во сне, по данным разных авторов, встречаются в 50–80% случаев при сердечной недостаточности, при этом распространённость СОАС у пациентов с ХСН составляет около 18%, что значительно превышает общепопуляционные показатели [8].

К специфическим паттернам патологического дыхания, характерного для пациентов с ХСН, относят центральное апноэ во сне, патофизиологическую основу которого составляет дыхание Чейна–Стокса [9]. Есть множество указаний на ассоциацию с повышенным сердечно-сосудистым риском и неблагоприятным клиническим течением ХСН при появлении центрального апноэ во сне [10].

С другой стороны, элементы центрального апноэ достаточно часто описывают у пациентов с выраженным СОАС, что сочетается у этих пациентов с типичными обструктивными эпизодами. По данным опубликованных результатов исследований, неблагоприятное клиническое течение и смертность пациентов с ХСН при наличии центрального апноэ во сне коррелировало с такими электрофизиологическими параметрами полисомнографического исследования, как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс центрального апноэ, количество микропробуждений в час, а также процентное соотношение поверхностных стадий сна к общему времени сна. Однако речь в этих работах идёт

о ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) и выраженной клинической картиной ХСН — 3–4-й функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA — от англ. New York Heart Association) [11]. Исследования структуры сна и различных паттернов дыхания, включающие пациентов с ХСНсФВ, весьма немногочисленны, а представленные в публикациях результаты противоречивы.

Наиболее точным методом диагностики СОАС служит полисомнография, которая позволяет не просто выявить патологические респираторные события, но и соотнести их с истинной продолжительностью и структурой сна. Так, благодаря специфической полисомнографической картине можно выделить фазу быстрого сна (или иначе сон с быстрым движением глаз, REM-сон — от англ. rapid eyes movement), отграничив её от остального периода сна — фазы медленного сна (неREM-сон). Особый интерес у исследователей был всегда связан именно с REM-сном, для которого характерны, наряду с быстрым движением глаз, подавление другой моторной активности, падение тонуса скелетных мышц, сердечная и дыхательная аритмия, сопровождающиеся появлением низкоамплитудной десинхронизированной активности на электроэнцефалограмме. В результате такого исследования оценивают основной количественный показатель дыхательных расстройств — ИАГ, а также есть возможность регистрации микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями, которые учитывают при подсчёте индекса дыхательных расстройств (ИДР).

В литературе есть данные об увеличении частоты дыхательных расстройств в REM-фазе сна, а также их особой прогностической значимости в аспекте развития сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. Это связывают со снижением тонуса большинства мышц, а также дополнительной гиперактивацией симпатической нервной системы, что и создаёт фон для усугубления дыхательных расстройств и негативных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Ряд исследователей считают доказанным факт повышения давления в лёгочной артерии при развитии обструктивного апноэ во время REM-фазы сна независимо от степени артериальной гипоксемии [14].

Прогностическая роль патологических паттернов дыхания в различные фазы ночного сна у пациентов с СОАС и ХСНсФВ недостаточно исследована. Практическая значимость дальнейших исследований определяется возмож-

ностью более точной стратификации рисков у этой когорты пациентов и выработкой персонализированных подходов к терапии с более агрессивной и ранней лечебной стратегией в группе повышенного риска.

Цель. Изучить отдельные функциональные параметры дыхания в различные фазы сна у пациентов с СОАС и ХСНсФВ и оценить их влияние на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом клинической больницы г. Новосибирска «РЖД-Медицина» (протокол №28 от 16.04.2018). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Участниками исследования были мужчины, соответствующие представленным ниже критериям включения:

1) среднетяжёлая и тяжёлая формы СОАС (с ИАГ ≥ 15 в час);

2) артериальная гипертензия, включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной гипотензивной терапии;

3) абдоминальное ожирение, окружность талии ≥ 92 см, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Критерии исключения:

1) первичная лёгочная гипертензия;

2) тромбоз эмболия лёгочной артерии в анамнезе;

3) тяжёлое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких;

4) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трёхстворчатого или аортального клапана ≥ 2 -й степени);

5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;

6) ишемическая болезнь сердца;

7) хроническая форма фибрилляции предсердий;

8) ХСН со сниженной и промежуточной ФВ (ФВ $< 50\%$);

9) патология щитовидной железы, выраженная почечная и/или печёночная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ < 30 мл/мин/м²);

8) отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СОАС всем пациентам проводили полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab 2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивали по ИАГ, в исследовании включали пациентов со среднетяжёлой ($15 \leq \text{ИАГ} < 30$ в час) и тяжёлой ($\text{ИАГ} \geq 30$ в час) формами СОАС. Также оценивали уровень

средней ночной сатурации ($\text{SpO}_2\text{ср.}$), индекс десатурации, индекс центрального апноэ во сне, ИДР с оценкой указанных параметров за весь период сна и избирательно в REM-фазе сна. Всем включённым в исследование пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы. Определение содержания NT-proBNP в сыворотке крови в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия) на анализаторе «Multiskan FC» (КНР).

В исследование были включены 86 мужчин со среднетяжёлой и тяжёлой формами СОАС (с ИАГ ≥ 15 в час), средний возраст $54 \pm 1,5$ [31,0; 78,0] года. У всех включённых в исследование пациентов диагностировано абдоминальное ожирение (объём талии > 92 см), ИМТ у всех превышал 30 кг/м², все страдали артериальной гипертензией, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной гипотензивной терапии на момент включения в исследование у пациентов были достигнуты целевые уровни АД. У 33,7% больных ($n=29$) диагностирована ХСН ФК I (по NYHA), у 39,5% ($n=34$) — ХСН ФК II (по NYHA), в остальных случаях ($n=23$) дистанция теста 6-минутной ходьбы была выше 550 м. При этом уровень NT-proBNP во всех случаях превышал референсные значения > 125 пг/мл.

Через 12 мес проспективного наблюдения ретроспективно, в зависимости от характера течения ХСН, пациенты были разделены на две группы. В первую группу ($n=33$) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН, во вторую группу ($n=53$) — пациенты с благоприятным течением патологии. Критериями неблагоприятного течения ХСН считали развитие новых случаев ХСН или прогрессирование по тесту 6-минутной ходьбы (с переходом в более тяжёлый класс по NYHA), а также развитие клинически значимых нарушений сердечного ритма за период наблюдения (12 мес).

Эхокардиографию проводили всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США).

По коморбидной патологии и факторам риска группы пациентов были сопоставимы (табл. 1).

С помощью полисомнографии исследовали следующие параметры нарушения дыхания в ночной период сна: индекс обструктивного апноэ/гипопноэ за весь период сна (ИАГ_{Гобс.}); индекс обструктивного апноэ/гипопноэ в REM-фазе сна (ИАГ_{Гобс.REM}); индекс центрального апноэ/гипопноэ; ИДР за весь период сна; ИДР в REM-фазе сна; $\text{SpO}_2\text{ср.}$; индекс де-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Первая группа (n=33)	Вторая группа (n=53)	p-value
Возраст, годы	52 [33; 71]	50 [31; 78]	0,717
Индекс массы тела, кг/м ²	36,1 [30,1; 74,8]	36,8 [30,06; 77,2]	0,268
ХСН ФК I (NYHA), n (%)	8 (24,2)	21 (39,6)	0,142
ХСН ФК II (NYHA), n (%)	15 (45,5)	19 (35,8)	0,069
NT-proBNP, пг/мл	338 [168; 678]	278 [177; 815]	0,024
Тест 6-минутной ходьбы, м	416 [318; 634]	527 [318; 640]	0,014
САДср., мм.рт.ст.	132 [128; 138]	134 [128; 136]	0,376
ДАДср., мм.рт.ст.	88 [75; 94]	88 [78; 95]	0,431
ХОБЛ, n (%)	9 (27,3)	13 (24,5)	0,345
Курение, n (%)	12 (36,4)	15 (28,3)	0,877
Дислипидемия, n (%)	17 (51,5)	23 (43,4)	0,453
Сахарный диабет, n (%)	6 (18,2)	9 (17,0)	0,120

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; САДср. — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАДср. — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

сатурации за весь период сна; индекс десатурации в REM-фазе сна.

Все вычисления проводили с помощью пакета программ R, версия 4.0.2. Для изучения связи предикторов с дихотомическими исходами использовали логистическую регрессию. Для оценки связи предикторов с непрерывными исходами применяли линейную регрессию. Использовали некорригированные модели и модели, корригированные по возрасту и ИМТ. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициентов для непрерывных исходов и как отношение шансов (ОШ) для дихотомических исходов. Критический уровень значимости p-value для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты. По основным структурно-функциональным эхокардиографическим параметрам, таким как размеры камер сердца и их объём, ФВ левого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, индекс работы миокарда правого желудочка, систолическое давление в правом желудочке, толщина передней стенки правого желудочка, группы пациентов на этапе включения были сопоставимы.

По результатам проведённого регрессионного анализа была установлена достоверная роль следующих параметров дыхания как предикторов прогрессирования ХСН по тесту 6-минутной ходьбы: ИАГобс., ИАГобс.REM, ИДР, ИДР в REM-фазе сна, которые были предикторами неблагоприятного течения ХСН, тогда как уровень SpO₂ср. и показатели выраженно-

сти центрального апноэ не выявили достоверных корреляций с характером клинического течения ХСН (табл. 2).

По результатам проведённого логистического регрессионного анализа была установлена достоверная роль следующих параметров дыхания как предикторов прогрессирования ХСН, оцениваемого по переходу в более тяжёлый класс по NYHA (табл. 3): ИАГобс., ИАГобс.REM, ИДР, ИДР в REM-фазе сна, ИД в REM-фазе сна являлись предикторами неблагоприятного течения ХСН, тогда как уровень SpO₂ср. и индекс центрального апноэ/гипопноэ не выявили достоверных корреляций с характером клинического течения ХСН.

При анализе повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязи с исследуемыми параметрами достоверно было установлено прогностическое значение лишь для ИАГобс.REM и ИДР в REM-фазе сна. В отношении остальных параметров достоверных ассоциаций с повторными госпитализациями не выявлено (табл. 4).

Обсуждение. Прогностическая роль феномена гиперактиваций, как дополнительного диагностического критерия дыхательных расстройств в период ночного сна, гармонично вписывается в классическую патогенетическую модель сердечно-сосудистого континуума развития ХСН, отражая роль гиперсимпатикотонии как одного из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска. В связи с этим такой показатель, как ИДР, учитывающий, помимо

Таблица 2. Средние значения исследуемых параметров в зависимости от прогрессирования хронической сердечной недостаточности (по тесту 6-минутной ходьбы)

Исследуемые параметры	β -Коэффициент, 95% ДИ, р без коррекции	β -Коэффициент, 95% ДИ, р, скорректированный по возрасту и ИМТ
Возраст	-0,01 (от -0,90 до 0,88, p=0,974)	-0,06 (от -0,92 до 0,80, p=0,889)
ИМТ	-1,36 (от -2,37 до -0,36, p=0,009)	-1,37 (от -2,38 до -0,35, p=0,009)
ИАГобс.	-1,16 (от -1,51 до -0,81, p<0,001)	-1,11 (от -1,49 до -0,74, p<0,001)
ИАГобс. в REM-фазе сна	-1,15 (от -1,48 до -0,82, p<0,001)	-1,11 (от -1,47 до -0,75, p<0,001)
Индекс центрального апноэ/гипопноэ	-1,79 (от -2,62 до -0,96, p=0,068)	-1,72 (от -2,54 до -0,91, p<0,001)
ИДР	-1,50 (от -1,93 до -1,08, p<0,001)	-1,46 (от -1,90 до -1,01, p<0,001)
ИДР в REM-фазе сна	-1,31 (от -1,73 до -0,89, p<0,001)	-1,25 (от -1,68 до -0,81, p<0,001)
SpO ₂ ср.	3,31 (от 0,95 до 5,68, p=0,071)	2,71 (от 0,29 до 5,12, p=0,028)
ИД в REM-фазе сна	-1,21 (от -1,67 до -0,75, p<0,001)	-1,13 (от -1,65 до -0,61, p<0,001)

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ИАГобс. — индекс обструктивного апноэ/гипопноэ за весь период сна; ИДР — индекс дыхательных расстройств; SpO₂ср. — уровень средней ночной сатурации; ИД — индекс десатурации.

Таблица 3. Средние значения исследуемых параметров в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования хронической сердечной недостаточности (по переходу в более тяжёлый класс по NYHA)

Исследуемые параметры	При отсутствии прогрессирования	При наличии прогрессирования	ОШ (95% ДИ, р)	ОШ (95% ДИ, р), анализ с коррекцией по возрасту и ИМТ
Возраст, годы	51,3 (10,1)	51,6 (8,8)	1,00 (0,96–1,05, p=0,861)	—
ИМТ, кг/м ²	37,1 (7,3)	39,6 (9,3)	1,04 (0,98–1,11, p=0,177)	—
ИАГобс., в час	33,7 (18,3)	48,2 (19,3)	1,04 (1,02–1,07, p=0,002)	1,04 (1,01–1,07, p=0,004)
ИАГобс. в REM-фазе сна, в час	33,3 (18,5)	49,6 (20,0)	1,24 (1,02–1,07, p=0,001)	1,14 (1,02–1,07, p=0,002)
Индекс центрального апноэ/гипопноэ, в час	13,9 (8,9)	18,3 (9,4)	1,05 (1,00–1,11, p=0,068)	1,05 (1,00–1,11, p=0,074)
ИДР, в час	10,0 (7,2)	12,5 (5,1)	1,06 (0,99–1,14, p=0,044)	1,06 (0,99–1,14, p=0,098)
ИДР в REM-фазе сна, в час	33,8 (15,4)	44,9 (14,7)	1,25 (1,02–1,08, p=0,003)	1,35 (1,01–1,08, p=0,005)
ИД, в час	17,2 (9,2)	19,4 (9,4)	1,03 (0,98–1,08, p=0,290)	1,02 (0,97–1,07, p=0,404)
SpO ₂ ср., %	91,9 (4,0)	91,7 (2,4)	0,99 (0,87–1,13, p=0,858)	1,01 (0,89–1,18, p=0,871)
ИД в REM-фазе сна, в час	35,8 (14,1)	49,5 (15,9)	1,06 (1,03–1,10, p<0,001)	1,06 (1,03–1,11, p=0,001)

Примечание: NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ИАГобс. — индекс обструктивного апноэ/гипопноэ за весь период сна; ИДР — индекс дыхательных расстройств; ИД — индекс десатурации; SpO₂ср. — уровень средней ночной сатурации.

собственно прекращения дыхательной активности, ещё и микропробуждения (arousal) как полисомнографический феномен, отражающий характерный переход в более поверхностную стадию сна в момент апноэ, может иметь дополнительное диагностическое и прогности-

ческое значение, что и было продемонстрировано в ходе проведённого исследования. При этом данный параметр, вероятно, не только отражает степень дыхательных расстройств при СОАС, но и в определённой степени служит показателем вегетативной нестабильности в целом, что,

Таблица 4. Средние значения исследуемых показателей в зависимости от наличия и отсутствия повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследуемые параметры	При отсутствии повторных госпитализаций	При наличии повторных госпитализаций	ОШ (95% ДИ, p)	ОШ (95% ДИ, p), анализ с коррекцией по возрасту и ИМТ
Возраст, годы	51,1 (9,7)	52,0 (9,5)	1,01 (0,96–1,06, p=0,679)	—
ИМТ, кг/м ²	38,1 (7,2)	37,8 (10,1)	1,00 (0,93–1,05, p=0,880)	—
ИАГобс., в час	37,7 (19,1)	42,8 (21,4)	1,01 (0,99–1,04, p=0,268)	1,02 (0,99–1,04, p=0,199)
ИАГобс. в REM-фазе сна, в час	38,1 (19,7)	47,6 (22,3)	1,07 (0,99–1,03, p=0,044)	1,08 (0,99–1,04, p=0,016)
Индекс центрального апноэ/гипопноэ, в час	15,2 (9,7)	16,3 (8,5)	1,01 (0,96–1,06, p=0,594)	1,01 (0,97–1,07, p=0,554)
ИДР, в час	10,3 (6,7)	12,3 (6,4)	1,07 (0,98–1,12, p=0,212)	1,08 (0,98–1,13, p=0,184)
ИДР в REM-фазе сна, в час	37,9 (16,0)	38,2 (16,4)	1,13 (0,97–1,03, p=0,040)	1,10 (0,97–1,03, p=0,046)
ИД, в час	16,8 (9,0)	20,8 (9,4)	1,05 (1,00–1,10, p=0,071)	1,05 (1,00–1,11, p=0,050)
SpO ₂ ср., %	92,1 (3,0)	91,2 (4,2)	0,93 (0,81–1,06, p=0,248)	0,92 (0,79–1,05, p=0,212)
ИД в REM-фазе сна, в час	40,2 (15,6)	43,0 (17,6)	1,01 (0,98–1,04, p=0,463)	1,01 (0,98–1,05, p=0,361)

Примечание. Значения указанных параметров указаны в виде средних величин, в скобках — ошибка средней; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ИАГобс. — индекс обструктивного апноэ/гипопноэ за весь период сна; ИДР — индекс дыхательных расстройств; ИД — индекс десатурации; SpO₂ ср. — уровень средней ночной сатурации.

несомненно, увеличивает прогностическую роль этого параметра.

Заслуживает отдельного внимания дифференцированная оценка дыхательных параметров в различные фазы сна. Особенности нейрогуморальных сдвигов, наблюдаемых в REM-стадии сна, с характерным дисбалансом вегетативной нервной системы в сторону превалирования симпатической составляющей, увеличения концентрации катехоламинов, следующими за этим соответствующими изменениями гемодинамики (учащением пульса, ростом АД) — всё это создаёт дополнительный фон для реализации сердечно-сосудистых рисков в эту стадию сна. Увеличение частоты острых коронарных событий и инсультов в предутренние часы, когда вклад REM-сна в структурный цикл сна максимален, давно известен в практической медицине.

С другой стороны, есть данные об усугублении обструктивных нарушений дыхания во сне при выраженных формах СОАС в REM-фазе сна по причине выраженного снижения мышечного тонуса [14]. Это может в определённой степени объяснять дополнительную прогности-

ческую значимость, выявленную при оценке исследуемых параметров дыхания в REM-фазе сна (ИАГ и ИДР в этой фазе).

Несколько неожиданным можно считать отсутствие корреляций с характером клинического течения ХСН параметров, характеризующих степень ночной гипоксемии, — уровня SpO₂ ср. и индекса десатурации. Именно в отношении степени ночной гипоксемии и показателя SpO₂ ср. ранее были получены наиболее убедительные данные в отношении их прогностического значения. Так, в одном из крупнейших исследований по этой проблеме [15] (10 701 включённый пациент, наблюдение в течение 5 лет) была выявлена достоверная корреляция показателя SpO₂ ср. с частотой внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН.

Наиболее сильными предикторами внезапной сердечной смерти в этом исследовании стали возраст >60 лет (ОШ 5,53), ИАГ >20 (ОШ 1,60), средняя сатурация за ночь <93% (ОШ 2,93) и минимальная сатурация за ночь <78% (ОШ 2,60, все значения p <0,0001). Вместе с тем, в данное исследование включали пациентов с выраженной структурной патологией миокарда — ише-

мической болезнью сердца и кардиомиопатиями, существенная доля которых имела ХСН со сниженной ФВ, что не могло не отразиться на результатах исследования. Вполне вероятно, что в когорте более сохранных пациентов, с менее выраженными структурными изменениями и сохранной ФВ, прогностическое значение уровня ночной гипоксемии будет выражено в меньшей степени, уступая первые позиции показателям, непосредственно характеризующим нарушения динамики дыхания при СОАС, — ИАГ и ИДР, что и было продемонстрировано.

Вероятный патогенетический механизм формирования диастолической дисфункции правых и левых отделов сердца с исходом в ХСНсФВ — постепенное развитие вторичной артериальной гипертензии для левых отделов и хронической лёгочной гипертензии для правых отделов сердца. По данным опубликованных по данной проблеме работ регистрировалась прямая зависимость между ИАГ и степенью артериальной гипертензии при СОАС [5].

В литературе есть также указания на прямые корреляции ИАГ и выраженности лёгочной гипертензии при тяжёлых формах СОАС, а отдельные авторы считают доказанным факт повышения давления в лёгочной артерии при развитии обструктивного апноэ во время REM-фазы сна независимо от степени артериальной гипоксемии [5], что согласуется с полученными в исследовании данными о высокой прогностической роли показателя ИДР во время REM-фазы сна, превосходящего по прогностической значимости все остальные исследуемые параметры.

При анализе центральных расстройств дыхания во сне в ходе исследования корреляции с характером клинического течения ХСН не достигли достоверного уровня. Доказательная база для центрального апноэ во сне, главным дыхательным паттерном которого бывает дыхание Чейна–Стокса, ограничивается в основном когортой пациентов с ХСН и сниженной ФВ [7]. По-видимому, и распространённость этого вида дыхательных расстройств, и его патогенетическая роль у категории пациентов с ХСНсФВ менее значима, что согласуется с доступными данными литературы [7,9].

Безусловно, для уточнения прогностической роли отдельных показателей дыхания в период ночного сна и более детального исследования патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СОАС перспективной представляется оценка данных параметров в динамике при более продолжительном наблюдении за этой когортой пациентов.

Полученные результаты позволяют оценивать изученные маркёры в качестве независимых предикторов неблагоприятного клинического течения заболевания и в перспективе использовать их при стратификации клинического риска и определения лечебной тактики у этих пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса прогностическое значение имеют следующие параметры дыхания в период ночного сна: общий индекс обструктивного апноэ/гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ в REM-фазе сна, общий индекс дыхательных расстройств и индекс дыхательных расстройств в REM-фазе сна.

2. Эти параметры, характеризующие тяжесть синдрома обструктивного апноэ во сне, могут быть рассмотрены в качестве независимых предикторов неблагоприятного клинического течения в этой группе больных.

Участие авторов. А.В.Я. — идея написания статьи и основная работа над текстом; С.Д.М. — научное руководство (работа с полученными данными); С.Н.Ш. — научное руководство (дизайн исследования); А.Т.Т. — лабораторная часть и работа над текстом; И.В.Ш. — статистическая обработка полученных результатов; Н.Ф.Я. — работа с данными, статистическая обработка, литературный обзор.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 139: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
2. Mentz R.J., Fiuza M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Failure Clin.* 2014; 10: 243–250. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001.
3. Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur. Respir. Mon.* 2010 (50): 51–68. DOI: 10.1183/1025448x.00025909.
4. Peppard P.E., Yooung T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; (177): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
5. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir. Physiol.* 2000; 119 (2–3): 189–197. DOI: 10.1016/s0034-5687(99)00114-0.
6. Frantz R.P., Farber H.W., Bادهch D.B. et al. Benzal Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *CHEST.* 2018; 154: 126–135. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.009.

7. Kasai T., Bradley T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (2): 119–127. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.627.
8. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C. et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 103–111. DOI: 10.1016/s0735-1097(13)60738-x.
9. Bitter T., Westerheide N., Prinz C. et al. Cheyne–Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 61–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq327.
10. Patrick J., Hanly S., Naneed S., Zuberi Khokhar. Increased mortality associated with Cheyne–Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 272–276. DOI: 10.1164/ajrcm.153.1.8542128.
11. Sekizuka H., Osada N., Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2013; 22: 104–109. DOI: 10.1016/j.hlc.2012.08.006.
12. Chami H.A., Baldwin C.M., Silverman A. et al. Sleepiness, quality of life, and sleep maintenance in REM versus non-REM sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 997–1002. DOI: 10.1164/rccm.200908-1304oc.
13. Mokhlesi B., Finn L.A., Hagen E.W. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and hypertension: results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 1158–1167. DOI: 10.1164/rccm.201406-1136oc.
14. Weitzenblum E., Krieger J., Apprill M. et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 345–349. DOI: 10.1164/ajrccm/138.2.345.
15. Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (7): 610–616. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.