

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Мищенко Татьяна Андреевна

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА:
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Малишевский Михаил Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

Тюмень - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 ХСН эпидемиология, значение для здравоохранения	10
1.2 Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна	10
1.2.1 СОАГС, определение понятия.....	10
1.2.2 Распространенность СОАГС	11
1.2.4 СОАГС и качество жизни	13
1.3 СОАС и сердечная недостаточность	15
1.3.1 Механизмы формирования ХСН у пациентов с СОАС	16
1.3.2 СОАС и ремоделирование сердца, показатели центральной гемодинамики	17
1.3.3 СОАГС и натрийуретический пептид.....	20
1.4 СОАГС и СРАР-терапия	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	23
2.1 Организация и протокол исследования. Клиническая характеристика обследованных пациентов	23
2.2. Методы общеклинических исследований. Заполнение научной карты.....	33
2.3. Методы лабораторной и инструментальной диагностики	35
2.3.1 Биохимическое исследование	35
2.3.2 Инструментальные методы исследования	35
2.4 Аппарат и методика СРАР-терапии.....	38
2.5. Методы статистического анализа	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	40
3.1 Сравнительная характеристика клинического состояния у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС.....	40
3.2 Сравнительная характеристика качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС	50
3.3 Сравнительная характеристика показателей функции левого желудочка у пациентов с ХСН на фоне СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС	53

3.4 Оценка динамики показателей клинического состояния у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии	64
3.5 Качество жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии	73
3.6 Оценка динамики показателей функции левого желудочка у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии	75
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - распространённое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется высокой частотой развития инвалидности и неблагоприятным прогнозом. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди населения РФ составила 7% (7,9 млн. человек), при этом частота терминальной ХСН достигает 2% [1,2]. Декомпенсация ХСН является одной из основных причин госпитализаций в стационары кардиологического профиля (до 49%). По прогнозу ВОЗ, к 2030 году в мире от сердечно-сосудистой патологии ежегодно будут умирать до 23,6 млн человек [5,6]. Выявление обратимых факторов развития и прогрессирования ХСН, разработка и внедрение методов их диагностики и коррекции являются принципиально важными для успешного лечения данной категории пациентов [2,4]. Определенным ограничением современных подходов к изучению ХСН является их направленность на бодрствующего пациента. Принципы ведения пациентов с ХСН предполагают, что период сна не оказывает значимого воздействия на патофизиологические механизмы прогрессирования и декомпенсации ХСН.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) встречается у 9% женщин и у 24% мужчин среднего возраста [9]. Количество больных СОАГС в России, в среднем составляет 7% всего взрослого населения старше 30 лет [6]. Умеренно выраженное апноэ сна встречается у каждого второго пациента с сердечно-сосудистым заболеванием [81]. Полученные к настоящему моменту данные показывают, что нарушения дыхания во сне оказывают влияние на течение и прогрессирование ХСН [7], показано значительное ухудшение прогноза выживаемости у лиц с недостаточностью кровообращения и СОАГС. Риск летального исхода при некоррегированном синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна возрастает в 3 раза [66]. При тяжелом СОАГС сердечно-сосудистая смертность возрастает в пять раз [50].

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure — англ.) - режим вентиляции легких с непрерывным положительным давлением в дыхательных путях. Сущность метода — в создании в верхних дыхательных путях пациента постоянного положительного давления воздуха в обе фазы дыхания, которое устраняет эпизоды апноэ во всех стадиях сна в независимости от положения тела пациента.

Исследования по применению метода CPAP-терапии в комплексной терапии ХСН крайне немногочисленны. Наряду с положительными результатами [13] имеются и спорные данные о влиянии этого метода лечения на течение ХСН.

Таким образом, представляет практический интерес изучить особенности клинико-функционального состояния, качества жизни, показатели центральной гемодинамики у

пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с синдромом апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), оценить эффективность современных методов лечения данной патологии.

Цель исследования: изучить клиническое состояние, показатели гемодинамики и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и показать возможность коррекции выявленных изменений с помощью длительной CPAP-терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить толерантность к физической нагрузке на основании теста с шестиминутной ходьбой, степень компенсации ХСН по уровню NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в сравнении с ХСН без СОАГС.
2. Провести сравнительный анализ параметров качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС.
3. Изучить центральную гемодинамику по данным доплер-ЭХО-кардиографии у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС.
4. Оценить влияние длительной CPAP-терапии на толерантность к физической нагрузке, степень компенсации ХСН, качество жизни и центральную гемодинамику у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Степень достоверности, личное участие автора

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций основывается на достаточном объеме выборки, однородности сравниваемых групп и использовании современных статистических методов обработки данных с использованием программ: «Statistica версия 8,0», Microsoft Excel.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, выразилось в поиске и подготовке обзора литературы по данной тематике, анализе и синтезе сведений специальной литературы, в формулировке цели и научной гипотезы исследования, в подборе пациентов и их динамическом наблюдении на период проведения исследования. Автором были сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы, подготовлена диссертационная работа.

Научная новизна диссертации

В настоящей работе впервые проведено комплексное изучение коморбидного сочетания ХСН и СОАГС.

В исследовании показано, что СОАГС снижает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН, оцененную с помощью теста с шестиминутной ходьбой, выявлены статистически значимые отличия между результатами по ТШХ у пациентов с ХСН и легким СОАГС 349 [262;436] метров и у пациентов с ХСН и тяжелым СОАГС 231 [147;315] метр ($p=0,045987$). Получена средней силы отрицательная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ, отражающим степень выраженности нарушений дыхания во время сна, и результатами ТШХ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($r=-0,67$, $p=0,023785$).

Наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии, влияет на степень компенсации ХСН: уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС статистически значимо отличался от пациентов с ХСН без СОАГС – 2587 [2194,8; 2980] пг/мл и 481 [328; 634] пг/мл соответственно ($p=0,003625$). У пациентов с ХСН и СОАГС обнаружена сильная положительная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ, характеризующим степень тяжести СОАГС, и уровнем NT-proBNP ($r=+0,85$, $p=0,019262$).

СОАГС способен ухудшать качество жизни у пациентов с ХСН. Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с ХСН в сочетании СОАГС статистически значимо отличались от результатов пациентов с ХСН без СОАГС – 72 [63;81] балла и 48 [38;58] балла соответственно ($p=0,043279$). Результаты оценки по опроснику MHLFQ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС коррелировали с индексом апноэ/гипопноэ ($r=+0,59$, $p=0,033806$). У данной группы пациентов обнаружена клинически выраженная депрессия по шкале Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

СОАГС влияет на нарушение диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХСН. При оценке показателей трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС выявлены статистически значимые отличия при сравнении максимальной скорости раннего диастолического наполнения (149 [110;188] см/с и 108 [80;136] см/с, $p=0,049257$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы (1,9 [1,3;2,5] и 1,4 [0,8;2,0], $p=0,048079$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (15 [13;17] и 12 [10;14], $p=0,042109$). ИОЛП статистически значимо отличался у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС (37,5 [35;40] мл/м² и 34 [32;36] мл/м², $p=0,049627$). Выявлены средней силы корреляции между

индексом апноэ/гипопноэ и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения ($r=+0,62$, $p=0,039271$), между индексом апноэ/гипопноэ и отношением максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы ($r=+0,59$, $p=0,033810$), между индексом апноэ/гипопноэ и отношением максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ($r=+0,64$, $p=0,024609$), между индексом апноэ/гипопноэ и ИОЛП ($r=+0,65$, $p=0,031572$).

В исследовании показана возможность коррекции клинического статуса, повышения качества жизни и улучшения показателей центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС с помощью длительной CPAP-терапии.

Практическая ценность диссертации

В настоящем исследовании продемонстрировано, что СОАГС в качестве сопутствующего состояния отрицательно сказывается на клиническом состоянии, толерантности к физической нагрузке, качестве жизни, показателях центральной гемодинамики у пациентов с ХСН.

Добавление длительной CPAP-терапии к комплексной терапии ХСН в течение 6 месяцев значительно улучшает клиническое состояние и качество жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. После 6 месяцев CPAP-терапии повысилась толерантность к физическим нагрузкам в виде статистически значимого увеличения дистанции, преодолеваемой пациентами в ТШХ с 276 [264;288] м до 419 [403;435] м ($p=0,035782$). На фоне применения CPAP-терапии улучшилось клиническое состояние пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС: статистически значимо снизились результаты оценки по ШОКС с 7 [6;8] до 4 [3;5] баллов ($p=0,039824$).

Показано, что длительная CPAP-терапия приводит к статистически значимому улучшению степени компенсации ХСН: уровень NT-proBNP снизился с 3289 [2963; 3615] пг/мл до 367 [324;410] пг/мл ($p=0,003906$). Получена сильная положительная корреляция между динамикой уровня натрийуретического пептида и снижением индекса апноэ/гипопноэ на фоне длительной CPAP-терапии ($r =+0,81$, $p=0,022087$).

Установлено, что после шестимесячного курса CPAP-терапии большинство пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС оценило свой уровень качества жизни по опроснику MHLFQ как средний (75 [69;81] баллов до курса и 38 [34;42] баллов после курса терапии, $p=0,029076$), у всех пациентов вне зависимости от тяжести сопутствующего СОАГС отсутствовали симптомы тревоги (13 [12;14] баллов до курса и 6,5 [6;7] баллов после курса терапии, $p=0,027691$) и депрессии по шкале HADS (13 [12;14] баллов курса до и 6 [5;7] баллов после курса терапии, $p=0,024592$).

В исследовании продемонстрированы положительные эффекты длительной СРАР-терапии на диастолическую функцию сердца. СРАР-терапия способствовала статистически значимому снижению максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка E (с 179 [131;227] см/с до 143 [94;192] см/с, $p=0,049257$), статистически значимому снижению отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы E/A (2,2 [1;3,4] и 1,8 [1;2,4], $p=0,040972$), к увеличению усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу e' (с 9 [6;12] см/с до 11 [9;13] см/с, $p=0,046753$), к уменьшению отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу E/e' (с 15 [14;16] до 12 [11;13], $p=0,039693$). Прослежены положительные корреляции между динамикой ИАГ и отношениями E/A ($r=+0,55$, $p=0,041902$), динамикой ИАГ и E/e' ($r=+0,67$, $p=0,026378$), отрицательные корреляции были выявлены между динамикой ИАГ и e' ($r=-0,52$, $p=0,039821$).

На основании всех полученных в исследовании данных можно предложить длительную СРАР-терапию в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

С целью ранней диагностики и коррекции СОАГ был разработан алгоритм ведения пациентов с ХСН в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Результаты исследования используются в клинической практике отделения терапии ОАО МСЧ «Нефтяник».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке, степень компенсации заболевания, качество жизни, показатели центральной гемодинамики у пациентов ХСН.

2. Длительная СРАР-терапия в течение 6 месяцев в составе комплексной терапии улучшает степень компенсации ХСН, оцененную с помощью NT-proBNP, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ТюмГМУ Министерства Здравоохранения Российской Федерации, внедрены в работу терапевтического отделения и сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник».

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень, 2015 г.), на VIII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2015 г.), на Всероссийской Междисциплинарной молодежной научной конференции с международным участием «V Информационная школа молодого учёного» (Екатеринбург, 2015 г.), на II Международной научно-практической конференции «Основные проблемы современной медицины» (Волгоград, 2015 г.), на международной научно-практической конференции «Наука и современность» (Уфа, 2015 г.), на II Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» (Москва 2016 г.). Апробация диссертации состоялась 29 апреля 2016 года на заседании проблемной комиссии «Медико-социальные и клинические проблемы здоровья населения Западно-Сибирского территориально-промышленного комплекса» при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Публикации

Соискатель является автором 15 научных статей, по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, общим объемом 42 печатных листа, из них 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. 3 работы опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах машинописного текста, включает 76 таблиц и 2 рисунка, состоит из введения, литературного обзора, глав с изложением методов и материалов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 18 отечественных и 69 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ХСН эпидемиология, значение для здравоохранения

Примерно 22 млн. человек в мире страдает ХСН, ежегодная заболеваемость достигает 580 тыс. случаев, ежегодная смертность - 300 тыс. случаев [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН [2], распространенность ХСН I-IV ФК, в Европейской части РФ составила 12,3% (мужчины - 9,86%, женщины - 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III-IV ФК встречалась в 2,3% случаев. Основными причинами ХСН в России являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. За последние 25 лет прошлого века, количество госпитализаций, связанных с ХСН возросло в 3 раза [4].

Анализ ряда исследований показывает, что общая смертность при симптомной ХСН варьирует в пределах 20-30% больных за 2-2,5 года, где внезапная смертность достигает 50% и более от общей [1, 4].

1.2 Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

1.2.1 СОАГС, определение понятия

Впервые СОАС был детально описан Н. Gastaut и соавт. в 1965 г. у больных с синдромом Пиквика [3]. Первое классическое определение СОАС дал Guilleminault С. в 1978 году.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminault С., 1978).

По определению Американской академией медицины сна (ААМС) **апноэ** – это полная остановка дыхания не менее чем на 10 сек., сопровождающаяся снижением насыщения крови кислородом на 4% и более и падением амплитуды дыхания на 30%. У здоровых людей в периоды засыпания или пробуждения, в REM фазу сна могут возникать эпизоды физиологического апноэ [24, 35, 64].

Гипопноэ – уменьшение дыхательного потока воздуха через нос и рот на 50% и более, не менее чем на 10 сек. со снижением насыщения крови кислородом на 4% и более. Впервые гипопноэ было описано Block и соавт. как эпизоды поверхностного дыхания, сопровождаемые десатурацией [70].

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна.

Десатурация – это падение степени насыщения крови кислородом вследствие апноэ.

В зависимости от механизма возникновения различают обструктивное и центральное апноэ. До 90% всех эпизодов апноэ во время сна обусловлены обструкцией верхних дыхательных путей [14].

Среди предрасполагающих к СОАГС факторов СОАС можно отметить:

- мужской пол,
- возраст,
- абдоминальное ожирение,
- постменопаузу у женщин,
- курение,
- аномалии челюстно-лицевого аппарата,
- семейный анамнез (возможно наличие дефектов в хромосомах 2p, 8p, 19p),
- прием седативных препаратов,
- ряд заболеваний эндокринной системы (акромегалию, сахарный диабет);
- неврологические заболевания (миопатии, болезнь Альцгеймера, состояние после инсульта и другие) [7].

1.2.2 Распространенность СОАГС

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, СОАГС выявляется в у 4% мужчин и 2% женщин среднего возраста, прогнозируется рост заболеваемости [7,8]. Результаты крупных популяционных исследований, проведенных в 2008 г. в США, Европе, Австралии и Азии, показали, что распространенность СОАГС в популяции варьирует от 1 до 13%, при этом цифры сильно отличаются в зависимости от возраста, группы населения, развернутая клиническая картина заболевания встретилась у 1-5 % мужчин и у 0,5-2 % женщин. Исследования показали, что до 60% пациентов терапевтических стационаров имеют нарушения дыхания во сне по обструктивному типу [46]. По данным Young T. et al. (2008), частота встречаемости нарушений дыхания во сне в общей популяции по разным критериям составляет от 2 до 30%, в то время как у пациентов с сердечнососудистой патологией этот показатель возрастает в 2-3 раза, достигая 60% и более [86].

Количество больных, страдающих с СОАГС в России, составляет примерно 7% всего взрослого населения старше 30 лет [7, 12]. В 2013 г. С. Л. Бабак, М. В. Горбуновой было проведен телефонный вопрос с использованием адаптированного опросника с целью исследования распространенности обструктивного апноэ сна среди взрослого населения Российской Федерации. Обследованная группа включала в себя 1000 человек старше 40 лет (46% мужчин и 54% женщин), проживающих в 30 городах РФ с населением более 500 тысяч человек. По результатам опроса 46% опрошенных находятся в группе риска апноэ сна, только

18% слышали о таком заболевании, 50% опрошенных предъявляли жалобы на боли в области сердца и нарушение сердечного ритма, две трети указывали на повышение артериального давления, 40% опрошенных предъявляли жалобы, характерные для СОАГС. Полученные результаты подтверждают высокую распространенность обструктивного апноэ сна у жителей урбанизированных городов РФ и тесную взаимосвязь дыхательного расстройства с сердечнососудистой патологией [3, 12]. По данным Пальман А.Д. и соавт. (2001 г.) в РФ до трети пациентов, госпитализируемых в терапевтические стационары, страдают СОАС. Этот показатель значительно выше, чем в среднем в популяции [14].

Нарушение дыхания во сне широко распространено среди пожилых людей. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет индекс апноэ/гипопноэ превышает 10, при этом симптомы апноэ сна у пожилых лиц встречаются реже, чем у людей среднего возраста (в 0,5–1% случаев) [37]. Распространенность СОАГС у мужчин по данным Lugaresi E, Cirignotta F et al. в зависимости от возраста колеблется от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин - от 4% до 4,4% [55]. Наиболее высокая заболеваемость выявлена у мужчин в возраст 50–59 лет, при этом соотношение тяжелых форм к среднетяжелым и легким приблизительно 1:3:6. Среди страдающих ожирением распространенность СОАС составляет более 30%, а согласно некоторым данным - 50-98% [36]. По мнению Бабак С.Л. и соавт. (2007 г.), «излюбленным контингентом» для СОАГС следует считать тучных курящих мужчин среднего возраста с окружностью шеи более 43 см, в меньшей степени — женщин, находящихся в менопаузе [7, 14].

1.2.3 СОАС значение в клинической практике.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) часто сочетается с артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца и является одним из патогенетических факторов развития инсульта, внезапной смерти во сне [49]. Среди больных с СОАГС распространенность артериальной гипертензии в два раза, сердечно-сосудистых заболеваний — в три раза и цереброваскулярных заболеваний — в четыре раза выше, чем в среднем в популяции [108].

В 1987 г. было проведено проспективное исследование 4388 мужчин в возрасте 40 – 69 лет с разной выраженностью храпа во сне срок наблюдения 3 года. Относительный риск ИБС был почти вдвое выше у пациентов с выраженным храпом, а риск сочетания ИБС и инсульта — в 2,08 раза выше, чем у пациентов с редкими эпизодами или с отсутствием храпа [72, 81].

В исследовании Sleep Heart Health Study (более 6600 участников) была показана прямая взаимосвязь между СОАГС и развитием большинства сердечнососудистых заболеваний, включая инфаркта миокарда и инсульт [57]. Согласно исследованию J.M. Marin et al. (2005) (1500 обследованных мужчин), тяжелый некоррегированный СОАС статистически значимо увеличивает риск развития нефатальных сердечнососудистых событий и риск от инфаркта

миокарда, инсульта и по сравнению пациентами без СОАГС. Применение СРАР-терапии приводило к достоверному снижению риска этих событий [50].

СОАГС является независимым фактором риска резистентной к терапии артериальной гипертензии, способствует 5-кратному увеличению риска развития ишемической болезни сердца независимо от наличия других факторов сердечнососудистого риска [60]. Имеются данные о высокой распространенности синдрома апноэ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [68].

В работе В.А. Ерошиной (2000 г.) было выявлено наличие СОАГС у 54,5% пациентов с ИБС, у 55% пациентов с артериальной гипертензией, у 30% пациентов, имеющих сочетание ИБС и артериальной гипертензии [9]. Loke et al., по результатам мета-анализа 11 исследований (17220 пациентов), сообщают о сильной корреляции между тяжестью СОАГС и развитием ИБС (соотношение рисков 1,92–2,09 при $p < 0,05$). Применённый регрессионный анализ также указал на независимую связь развития ОНМК с увеличением ИАГ [48].

В крупном обзорном исследовании [7, 36] приведены следующие данные по сочетанию СОАГС с различными сердечнососудистыми поражениями:

- По данным 24 исследований (3497 пациентов с СОАГС) средняя частота артериальной гипертензии составила 42% (от 9% до 77%);

- По данным 9 исследований (1086 пациентов с СОАГС) средняя частота ишемической болезни сердца, проявлявшейся стенокардией или инфарктом миокарда, составила 20,3% (от 2% до 33%);

- По данным 5 исследований (205 пациентов с СОАГС) средняя частота желудочковых аритмий (обычно сложные нарушения ритма во время ночного мониторинга) составила 13,1% (от 3% до 47%).

По данным Американской ассоциации по изучению апноэ сна (2013 г.), на лечение пациентов с СОАГС средней и тяжелой степени тратится от 65 до 165 миллиардов долларов. Расходы здравоохранения на пациентов с СОАГС 2 раза выше, чем на пациентов без него, так как у данной категории пациентов чаще встречается артериальная гипертензия, инсульты и депрессия [19].

1.2.4 СОАГС и качество жизни

Качество жизни (КЖ) – термин, используемый для описания воздействия заболеваний на повседневную активность пациентов. Нарушение нормальной структуры сна в результате эпизодов апноэ, сопровождающиеся избыточной дневной сонливостью, утомляемостью, снижением концентрации внимания и нарушением памяти, являются причиной низкого качества жизни (КЖ) пациентов с СОАГС [12, 25].

В рамках Висконсинского исследования (421 обследованных мужчины и 316 женщин в возрасте 30—60 лет) качество жизни определяли на основании стандартного общего опросника MOS-SF 36 [167]. Как выяснилось, даже легкие нарушения дыхания во сне (ИАГ от 5 до 15) приводят к снижению показателей MOS-SF 36, которые сопоставимы по величине со снижением этих показателей при других хронических заболеваниях и патологических состояниях, таких как артриты, стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Исследователи пришли к заключению, что нарушения сна независимо от их тяжести и других факторов приводят к существенному ухудшению состояния здоровья.

Bulcun et al. (2012) отмечает наибольшую роль дневной сонливости в ухудшении качества жизни пациентов с СОАГС. На основании обследования 129 пациентов показано, что наибольшей силы отрицательная корреляция была между оценкой качества жизни по шкале SF-36 и дневной сонливостью в сочетании с оценкой по шкале Эпворта. Оценка качества жизни не зависела от индекса массы тела, возраста и пола пациентов [92]. Этими же авторами подчёркивается, что для больных с СОАГС более характерны ипохондрия и психопатические девиации личности [22, 54].

Маркин А.В. и соавт. (2011 г.) оценивали изменение качества жизни на фоне длительной CPAP-терапии в течение 6 месяцев у пациентов с СОАГС. Данным коллективом авторов было получено статистически значимое улучшение показателей общего здоровья, стабильное повышение физической активности, уменьшение влияния физических и эмоциональных проблем на повседневную деятельность. Произошел рост показателей жизнеспособности на 33,9%, социальной активности на 36,3%, и психического здоровья 22,9%. Изменения показателей качества жизни сохранялись на протяжении 2 лет наблюдения [13].

1.2.5 СОАС и летальность.

СОАГС признаётся одним из самых главных факторов сердечнососудистой заболеваемости и смертности [65]. Смертность от СОАГС составляет 6—8 %, если учитывать последствия различных осложнений, связанных с этой патологией, летальность может достигать 37% [14]. СОАГС может рассматриваться в качестве основной причины «естественной» внезапной смерти во время сна у пожилых пациентов [48]. По исследования, выполненного в 1993 году в Финляндии, в 460 случаев внезапной смерти во сне в ранние утренние часы у мужчин, при жизни отнесенных к группе храпящих, выявили высокую частоту смерти от сердечнососудистых причин [76].

В работе J. He et al. (1988), кумулятивная летальность от всех причин в течение 5 лет среди 246 больных СОАГС, не получающих лечение, составила 10,6 %. Выживаемость в течение 8 лет – 63 % [37]. В исследовании Sleep Heart Health Study [56] выявлено возрастание риска смерти у лиц мужского пола 40–70 лет в 2 раза при суммарной длительности эпизодов

апноэ до 2% от общего времени сна. В Висконсинском исследовании (2009 г.) показано повышение риска сердечно-сосудистой смерти при тяжелом СОАГС в 5,2 раза: на протяжении 18 лет наблюдения из пациентов с не леченной тяжелой формой заболевания умерло 35%, в контрольной группе только 7% пациентов [66, 67].

В другом исследовании, Marin J.M. et al. (2005), риск летального исхода при некорректированном СОАС возрастает в 3 раза.

Применение СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) значительно снижает риск смерти больных, страдающих СОАС [50].

В исследовании A. Anandam et al. (2013 г.) летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 7 лет наблюдения среди 212 пациентов с тяжелым СОАС составила 13,7 %. Это были случаи смерти в результате инсульта, острого инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, фатальных нарушений ритма сердца. Следует обратить особое внимание, что при длительном наблюдении у пациентов с СОАГС, получавших СРАР-терапию, отмечено уменьшение уровня летальности. В группе лиц с тяжелым СОАГС (n=177), находившихся на длительной СРАР-терапии, кумулятивная летальность достигла 7,3 %, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний – 3,4 % [22].

1.3 СОАС и сердечная недостаточность

В своем исследовании Kasai T. (2012 г.) отмечает наличие СОАГС у больных с застойной сердечной недостаточностью [40]. В нескольких одномоментных исследованиях продемонстрирована высокая (11–37 %) частота возникновения СОАС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [73]. СОАГС увеличивает риск развития ХСН у мужчин в возрасте старше 40 лет, сходные данные получены и для ишемической болезни сердца [77].

В 2012 году в исследовании, выполненном в *Brigham and Women's Hospital* (Бостон, США), впервые была доказана прямая связь между тяжестью синдрома обструктивного апноэ сна и степенью повреждения миокарда. Уровень тропонина Т в крови у пациентов независимо от других факторов коррелировал со степенью тяжести СОАГС и был максимальным в группе пациентов с тяжелым апноэ. В данном исследовании продемонстрировано, что синдром обструктивного апноэ сна способен вызвать самостоятельное повреждение миокарда, не сопровождающееся клиническими симптомами повреждения миокарда, ведущее к ИБС и сердечной недостаточности. По мнению авторов, мониторинг уровня тропонина у пациентов с СОАГС может быть полезен для раннего выявления, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оценки сердечно-сосудистого риска [68].

1.3.1 Механизмы формирования ХСН у пациентов с СОАС

Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и СОАГС разнопланова и сложна. Обструктивное апноэ сна оказывает как острое, так и хроническое отрицательное воздействие на функцию левого желудочка (ЛЖ) сердца.

Основными механизмами в развитии осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС являются гипоксемия, дисбаланс между активностью парасимпатической и симпатической системами [64, 72] и процессы воспаления, включающие оксидативный стресс, гиперпродукцию С-реактивного протеина, интерлейкина 6, активацию тромбоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [20].

Впервые механизмы, лежащие в основе нарушений структуры и функции сердца у пациентов с СОАГС, изучали на моделях животных. E. Fletcher и соавт. [53], используя повторяющимися эпизодами гипоксии у крысы, вызвали развитие гипертрофии левого желудочка и доказали её связь с повышением артериального давления на фоне эпизодов апноэ. R. Heinzer и соавторы [38] в качестве модели для исследования СОАГС использовали собак, подвергнутых трахеостомии. J. Parker и соавторы на данной модели выявили взаимосвязь между степенью окклюзии дыхательных путей во время сна и ростом постнагрузкой на левые отделы сердца [47]. Этим же коллективом авторов обнаружено влияние СОАГС на стойкое снижение ударного объема левого желудочка, которое может быть объяснено либо развитием артериальной гипертензии, либо транзиторным повышением постнагрузки на левый желудочек во время эпизодов апноэ[81].

Постнагрузка на левый желудочек у пациентов с СОАГС возрастает посредством периферической вазоконстрикции в результате повторяющихся активаций симпатической нервной системы, вызванных эпизодами апноэ [54], а также гипоксической и гиперкапнической активации хеморецепторов артерий, поэтому период сразу после апноэ характеризуется эпизодами значительного повышения артериального давления и пульса. Неблагоприятные последствия обструктивного апноэ на сердечно-сосудистую систему не ограничиваются лишь сном. Днем активность симпатической нервной системы и системного артериального давления у больных с СОАГС также сохраняется на высоком уровне.

В исследованиях у пациентов с СОАГС было выявлено низкое содержание уровня оксида азота, являющегося мощным вазодилататором, и его нормализация после применения у пациентов СРАР-терапии. В качестве причины снижения выработки оксида азота предполагают угнетение активности NO-синтазы на фоне оксидативного стресса. В ряде исследований предполагается, что уровень вазодилататоров (простациклина, тромбоксанов) у пациентов с СОАГС также снижен [81].

Интермиттирующая гипоксия может способствовать повышению уровня транскрипционного фактора (HIF-1), который запускает высвобождение предсердного (ANP) и мозгового (BNP) натрийуретических пептидов, которые обладают вазодилатирующим, натрийуретическим и диуретическим эффектами [73, 77]. В результате отрицательного внутригрудного давления в период эпизода апноэ увеличивается венозный возврат к правым отделам сердца и легким, что приводит к перерастяжению правого предсердия и активирует выработку натрийуретического пептида [49, 55]. Острое воздействие СОАГС на миокард заключается в том, что при избыточном отрицательном внутригрудном давлении происходит уменьшение ударного объема сердца и сердечного выброса на фоне возрастания постнагрузки. Отрицательное внутригрудное давление вызывает повышение трансмурального давления в левом желудочке сердца, способствуя увеличению постнагрузки. Данный механизм воздействия избыточного отрицательного внутригрудного давления на систолическую функцию наиболее выражен у пациентов со сниженным ударным объемом и минутным сердечным выбросом левого желудочка [42].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна может приводит к повышению преднагрузки. Интермиттирующее отрицательное внутригрудное давление во время эпизода апноэ, повышающее градиент трансмурального давления в левом желудочке, может способствовать ухудшению диастолической релаксации и наполнения левого желудочка [69].

Увеличение объема наполнения правого желудочка в сочетании с развитием легочной гипертензии у пациентов с СОАГС могут также способствовать сдвигу межжелудочковой перегородки влево во время диастолы и снижению наполнения левого желудочка [63].

1.3.2 СОАС и ремоделирование сердца, показатели центральной гемодинамики

В ряде исследований показано, что СОАГС может усугублять ремоделирование сердца у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. В исследовании Wilcox I. et al. (1998 г.) у пациентов с СОАГС наблюдали гипертрофию стенок левого желудочка, которая не зависела от дневных показателей артериального давления, и, вероятно, была связана с ночным повышением артериального давления у таких больных [83].

В исследовании A. Noda и соавторов (1995 г.) у 41 % (n=51) больных с СОАГС была выявлена гипертрофия левого желудочка. При этом степень ночной гипоксии и индекс апноэ достоверно коррелировали с гипертрофией ЛЖ и уровнем АД, определяемым по методу суточного мониторирования артериального давления [56].

Y. Usui et al. (2012) было выявлено, что тяжелый СОАС на фоне метаболического синдрома приводит к формированию концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ и формированию диастолической дисфункции ЛЖ. Исследователями было показано, что тяжелый СОАГС независимо от метаболического синдрома является самостоятельным

фактором риска развития диастолической дисфункции [74]. Степень выраженности гипертрофии (относительная толщина стенки левого желудочка) положительно коррелирует со степенью тяжести апноэ, а концентрическая гипертрофия левого желудочка достоверно чаще встречается у лиц с тяжелым апноэ, чем в группах без апноэ и с апноэ легкой степени тяжести.

По мнению Sin D.D et al. (1991 г.) гипоксия и гиперкапния могут ухудшать сократимость миокарда [63].

Laaban J.P. et al. (2002) выявлена связь систолической дисфункции левого желудочка с наличием синдрома ночного апноэ, которая коррелировалась на фоне CPAP-терапии [29]. По данным E. Varol et al. (2010) индекс миокардиальной функции левого желудочка был достоверно выше у пациентов с тяжелым СОАС. Разница не была достоверной между группами пациентов с СОАГС средней и тяжелой степени, она не зависела от наличия сопутствующего сахарного диабета, ожирения, а также пола, возраста, частоты сердечных сокращений и артериального давления. При изучении размера левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка, конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка статистически значимых отличий между пациентами без апноэ, с СОАС легкой и средней степени тяжести и с тяжелым СОАС выявлено не было [75].

Moro et al. сообщали как об увеличении индекса глобальной сократимости, так и об увеличении средней массы левого желудочка у пациентов с тяжёлым СОАГС. Авторы подчёркивают бессимптомную патологию сердца, длительно протекающую скрыто у больных с СОАГС. Гипертрофия ЛЖ, а также сниженная систолическая его функция в связи с тяжёлым СОАГС выявлены и в других исследованиях; сообщается и о повышении плазменного BNP у таких пациентов [54, 56].

В исследовании Щекотова В.В. и соавт. (2011 г.) проводилась оценка характера и степени выраженности влияния метаболического синдрома (МС) и тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на структурно-функциональные изменения миокарда. При тяжелой степени СОАС зарегистрировано достоверное уменьшение фракции выброса левого желудочка, при сравнении групп с легким и тяжелым СОАГС отмечено увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) с $142,46 \pm 25,74$ до $165,31 \pm 34,49$ г/м² ($p = 0,022$).

Наличие признаков диастолической дисфункции у 67% обследованных пациентов с тяжелым апноэ. Установлено, что увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ происходило при усугублении десатурации и повышении ИАГ. Среди обследованных больных отмечено увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ при повышении индекса апноэ. Обнаружена корреляция нарушений дыхания во сне и диастолической функции сердца: десатурации с E/A, ИАГ с E/A. Аналогичные результаты получены при сравнении индекса

абдоминального ожирения ОТ/ОБ и размера левого предсердия, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ [17].

В исследовании Eskafi M. (2004 г.) продемонстрировано, что тяжелое апноэ приводит к развитию диастолической дисфункции левого желудочка независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Допплер-ЭХО-кардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ наблюдались у 56 % пациентов с вновь выявленным СОАС и только у 20 % — в группе контроля [57].

Kraiczai H et al. (2001) указывают на удлинение времени изоволюмического расслабления, снижение разницы между пиковой ранней и поздней скоростями трансмитрального кровотока у пациентов с СОАГС. Все параметры оказались связаны с длительностью и выраженностью десатурации по результатам пульсоксиметрии ($SpO_2 < 90\%$), имели достаточную статистическую значимость ($p < 0.05$) и учитывали поправку на возраст и индекс массы тела [74].

Нарушение диастолической функции ЛЖ может привести к перерастяжению волокон миокарда левого предсердия и его дилатации, что подтверждается данными клинических исследований. По средствам 3D-эхокардиографии выявлено увеличение объема левого предсердия и прогрессирование нарушения диастолической функции левого желудочка у пациентов при возрастании степени тяжести СОАС [79].

S.H. Kim et al. (2008) показали наличие диастолической дисфункции при оценке максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) только у пациентов с тяжелым СОАГС. У пациентов с ХСН и СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии было отмечено достоверное повышение фракции выброса левого желудочка, уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка [43].

Usui et al. сообщают о взаимосвязи диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ с СОАГС. Исследование проведено у 660 пациентов с установленным диагнозом СОАГС. Выявлено, что величина индекса апноэ/гипопноэ обратно коррелирует с отношением E/A и прямо — с толщиной стенки левого желудочка. Наличие метаболического синдрома усугубляло связь [74].

В исследовании Сиренко и Михеевой (2010 г.) было выявлено, что у пациентов с СОАГС были достоверно выше такие эхо-кардиографические показатели, как ММЛЖ, толщина стенки правого, диаметр аорты, временем изоволюмического расслабления левого желудочка и давлением в легочной артерии, и достоверно ниже — ударный объем левого желудочка, E/A. Было показано, что при увеличении степени тяжести СОАГС степень гипертрофии ЛЖ возрастает. Диастолическая дисфункция была выявлена у 40 % пациентов, чаще регистрировали нарушение релаксации левого желудочка [18].

1.3.3 СОАГС и натрийуретический пептид

Среди основных пусковых факторов синтеза натрийуретических пептидов в настоящее время рассматривают негативное внутригрудное давление во время эпизода апноэ, которое приводит к дилатации правого предсердия. Доказательная база строится на том, что большинство исследователей обнаруживали повышение уровня натрийуретического пептида и его предшественника у пациентов с СОАГС и их снижение на фоне СРАР-терапии [26].

В работе Svatikova A et al. (2010 г.) показано, что при нелеченном СОАГС увеличивается уровень BNP в ночное время, и он снижается на фоне терапии СОАГС [70]. Fujioka T et al. (2014) продемонстрировали корреляцию ИАГ и BNP до применения СРАР-терапии и через 3 и 6 месяцев после начала лечения колебались от 0,6 до 0,8. Изменения ИАГ и BNP в сыворотке после лечения имели аналогичные корреляции [46]. В мета-анализе 6 рандомизированных клинических исследований, выполненном Xiao-Bin Zhang et al. (2015 г.), показано, что применение СРАР-терапии вызывает значительное снижение с BNP у пациентов с ХСН и нарушениями дыхания во сне [82].

1.4 СОАГС и СРАР-терапия

Самым эффективным способом лечения СОАГС на сегодняшний день признана методика дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях во время сна - СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure) [35].

Данный метод был предложен С. Sullivan в 1981 году. СРАР-терапия основывается на подаче воздуха в дыхательные пути пациента через специальную маску, которая фиксируется к голове пациента. Лечебное давление составляет 4,5 – 10 мм вод. ст.

Механизм действия СРАР-терапии заключается в избыточном положительном давлении в дыхательных путях во время сна, которое препятствует их спаданию и циклическому перекрытию дыхательных путей на уровне глотки.

Эффективность терапии с постоянным положительным давлением в дыхательных путях высока, положительные эффекты отмечаются уже после первой же ночи применения. Приверженность к СРАР-терапии достигает 40—81% [63].

Оборудование для СРАР-терапии.

Все оборудование для СРАР-терапии можно разделить на два класса: неавтоматические и автоматические системы. В неавтоматической системе используется фиксированное лечебное давление. В автоматических системах применяются сложные алгоритмы, учитывающие имеющиеся у пациента нарушения дыхания на основании сигналов от специальных детекторов.

Согласно рекомендациям Американской академии медицины (2009 г.) показания к проведению СРАР-терапии следующие:

1. синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна умеренной или тяжелой степени (индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 в час);

2. наличие легкой формы СОАГС (ИАГ от ≥ 5 до < 15 в час), если:

- имеются симптомы, снижающие качество жизни и ограничивающие повседневную активность пациента;

- рекомендации по изменению образа жизни или любые другие лечебные мероприятия не привели к положительному результату.

Не имеется абсолютных противопоказаний к проведению СРАР-терапии. Относительные противопоказания: эмфизема легких, рецидивирующие синуситы и глазные инфекции; выраженная гипотония и дегидратация, наличие в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, респираторного дистресс-синдрома; предшествующие хирургические вмешательства на мозге, среднем или внутреннем ухе, гипопфизе; частые носовые кровотечения. Наиболее частыми побочными эффектами СРАР-терапии являются: локальное раздражение кожных покровов под маской, сухость слизистой оболочки носоглотки, чувство заложенности носа и ринорея, слезотечение [7].

С целью достижения наилучшего клинического эффекта и минимизации сердечно-сосудистых рисков СРАР-терапию следует проводить не менее 5 ночей в неделю, минимальная продолжительность процедуры 4–4,5 часа за ночь. Длительные перерывы в лечении нецелесообразны с точки зрения существенного ухудшения общего состояния пациента, так и вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. При долгосрочном лечении необходимо проводить динамический контроль над эффективностью СРАР-терапии. Первый полиграфический контроль рекомендуется проводить при подборе лечебного давления и через 6 месяцев после начала лечения. Основным критерием эффективности является уменьшение среднего за анализируемый период лечения ИАГ менее 5 в час, либо снижение индекса апноэ по данным ПСГ на 50% от исходного через 6 недель после начала лечения.

Сведения о влиянии длительной СРАР-терапии на прогноз у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС неполные и во многом спорные. Например, по данным Zamora et al. (2008 г.) не доказано, что терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях улучшает выживаемость больных с сердечной недостаточностью и СОАГС, хотя желудочковая функция может улучшаться у некоторых пациентов. В других исследованиях, Kaneko Y. et al. (2003 г.) и Mansfield et al. (2004 г.) продемонстрировано, что у пациентов с ХСН, лечение сопутствующего СОАГС с помощью СРАР-терапии приводит к снижению активности симпатической нервной системы и артериального давления и улучшает сердечную функцию [38, 43, 52, 66].

В исследованиях, посвященных сердечной недостаточности у пациентов с СОАГС, СРАР-терапия снижает ночное артериальное давление и частоту сердечных сокращений и улучшению

функции левого желудочка [45, 67]. В одном небольшом нерандомизированном исследовании Т. Kasai et al. (2008), сообщили, что СРАР-терапия может снизить риск смерти и госпитализации у больных с ХСН и СОАС [40].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация и протокол исследования. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось на базе сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник», генеральный директор - главный врач ОАО МСЧ «Нефтяник» Попов Иван Борисович, (заместитель генерального директора-главного врача по поликлинической работе Бажухин Дмитрий Викторович, заместитель генерального директора-главного врача, по лечебной работе, заведующий отделением неврологии, руководитель сомнологического центра Раемгулов Рашит Аркадьевич, заведующий отделением терапии Малишевский М. В.).

Настоящее исследование проведено по протоколу проспективного открытого исследования с периодом активного лечения и наблюдения 6 месяцев и состояло из нескольких этапов. На I этапе исследования проводилось изучение и сравнение особенностей клинико-функционального статуса, основных параметров центральной гемодинамики, качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС. На II этапе проводилась оценка влияния длительной СРАР-терапии на основные клинико-функциональные показатели, функцию левого желудочка и качество жизни у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС.

В исследование были включены 100 пациентов. Все пациенты дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании и всестороннее обследование по специально разработанной научной программе. На первом этапе из пациентов, проходивших полисомнографическое исследование на базе ОАО МСЧ «Нефтяник» с учётом критериев включения и исключения, были отобраны 100 человек, которые в последующем были распределены на 2 группы: 1-я группа - пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС - 50 пациентов; 2-я группа – пациенты с ХСН без клинических и полисомнографических симптомов СОАГС – 50 пациентов. На втором этапе исследования изучались клинико-функциональное состояние, качество жизни, показатели центральной гемодинамики пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС: 1-ая группа – 20 пациентов, получавшие СРАР-терапию в течение 6 месяцев, 2-ая группа – 19 пациентов, не получавшие СРАР-терапию в течение 6 месяцев.

Клиническими критериями постановки диагноза ХСН являлись: наличие одышки смешанного характера, слабости, отеков и тахикардии на фоне заболевания сердечно-сосудистой системы. В качестве дополнительных лабораторно-инструментальных критериев ХСН выступали (Европейское Общество Кардиологов, 2012 г.): повышение уровня натрийуретического пептида $\text{BNP} > 35$ пг/мл, $\text{NT-proBNP} > 125$ пг/мл, фракция выброса менее 50%, нарушение наполнения левого желудочка (нарушенная релаксация, псевдонормальный, рестриктивный тип наполнения ЛЖ), ИОЛП более 34 мл/м². Все пациенты 1-й и 2-й группы

получали плановую терапию ХСН согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр) и были компенсированы. Этиологическим фактором ХСН в обеих группах была ишемическая болезнь сердца.

СОАГС выставлялся на основании диагностических критериев ААСМ (American Academy of Sleep Medicine), принятых в 2005 году:

А. Жалобы на избыточную дневную сонливость или бессонницу. В некоторых случаях пациент может не предъявлять жалоб.

Б. Частые эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна.

Дополнительные критерии включают:

- Громкий храп.
- Утренние головные боли.
- Сухость во рту после пробуждения.

В. Полисомнографические критерии:

Обструктивные апноэ длительностью >10 секунд и частотой >5 за час сна, а также один или несколько из нижеследующих критериев:

- частые пробуждения, связанные с апноэ;
- брадикардия;
- эпизоды снижения насыщения крови кислородом связанные с периодами апноэ;

Наличие критериев А + Б + В составляет минимум для диагностики СОАС.

Набор материала осуществлялся с сентября 2013 г. по январь 2015 г.

Критерии включения в исследование:

- Информированное согласие на участие в исследовании;
- Больные обоего пола в возрасте старше 18 лет;
- Пациенты с хронической сердечной недостаточностью ХСН IIА-IIБ стадии, ФК I-IV (NYHA)
- Наличием СОАГС, подтвержденного по данным полисомнографии для первой группы наблюдения.

Критерии исключения из исследования:

- Любые признаки психического нездоровья, умственной отсталости, языкового барьера, которые затруднят работу исследователя с пациентом;
- Известное или подозреваемое злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами;
- Заболевания, связанные с изолированной правожелудочковой недостаточностью;
- Постоянная форма мерцательной аритмии или трепетания предсердий с ЧСС более 120 уд/мин.

- АВ блокада II и III степени;
- Тяжёлые ЧМТ в анамнезе, новообразования ЦНС;
- Наличие в анамнезе сахарного диабета 1-ого и 2-ого типа в стадии декомпенсации, неконтролируемого гипо- и гипертиреоза, терминальной ХПН, цирроза печени, злокачественных новообразований;
- Хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма;
- Буллезная болезнь легких;
- Рецидивирующие синуситы;
- Рецидивирующие глазные инфекции;
- Наличие в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, утечек спинномозговой жидкости, респираторного дистресс-синдрома;
- Предшествующие хирургические вмешательства на мозге, среднем или внутреннем ухе, гипофизе;
- Частые носовые кровотечения.

Критерии досрочного прекращения исследования.

Исследование может быть прекращено по следующим причинам:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- развитие нежелательных эффектов;
- нарушение протокола.

Исследование проведено по протоколу проспективного открытого исследования (рисунок 1).

I этап исследования



II этап исследования

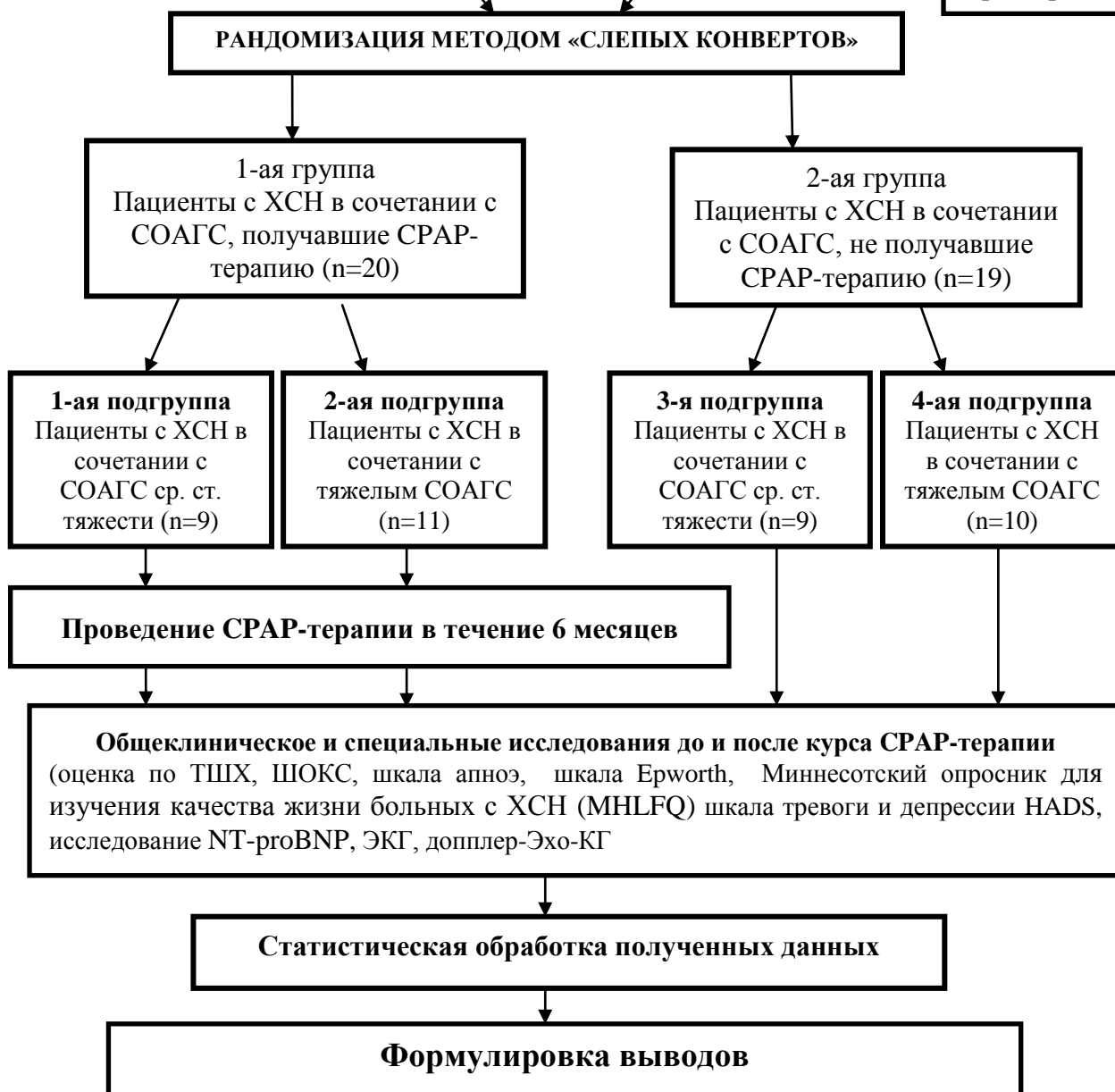


Рисунок 1. Дизайн исследования

Клиническая характеристика обследованных пациентов.

На первом этапе исследования из 178 пациентов с ХСН, проходивших обследование на базе сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник», на основании критериев включения и исключения были отобраны 100 пациентов: 1-я группа – пациенты, имеющие клинические и лабораторно-инструментальные признаки ХСН и СОАГС – 50 пациентов (26 мужчин и 24 женщины); 2-я группа - пациенты с ХСН без клинических и полисомнографических симптомов СОАГС - 50 пациентов (27 мужчин и 23 женщины). Средний возраст пациентов первой группы 65,4±9,08 лет, второй группы - 62,5±8,15 года, отличия между группами недостоверны, ($p>0,05$). Частота встречаемости СОАГС у обследованных в центре пациентов с ХСН 46,5%.

На первом этапе проводилось изучение и сравнение клинического состояния, качества жизни у пациентов 1-й группы (пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС), 2-й (пациенты с ХСН без клинических признаков СОАГС). Для более детального анализа группа пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС была разделена на подгруппы в зависимости от степени тяжести апноэ. Тяжесть СОАГС устанавливалась на основании индекса апноэ/гипопноэ: 1-ая подгруппа (n=11) – пациенты с ХСН в сочетании с легким СОАГС ($5<ИАГ<15$), 2-ая подгруппа (n=18) – пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести, 3-я подгруппа (n=21) – пациенты с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС ($ИАГ>30$). Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста представлено в таблицах 1 и 2, пациенты 1-ой и 2-ой группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 1. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС по гендерному признаку в зависимости от тяжести СОАГС.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Пол	М	7 (14%)	8 (16%)	11 (22%)
	Ж	4 (8%)	10 (20%)	10 (20%)
	Ит.	11 (22%)	18 (36%)	21 (42%)

Таблица 2. Возраст пациентов с ХСН и СОАГС с учётом степени тяжести СОАГС, года.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Возраст, года	М	62,57±10,42	63,25±7,64	69,6±8,48
	Ж	55±4,08	65,4±6,9	68,72±10,08
	Ит.	59,81±9,2	64,44±7,16	69,14±9,13

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, ($p>0,05$)

Всем пациентом на первом этапе исследования проводилась оценка по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ), шкале оценки клинического состояния (ШОКС), Стэнфордскому опроснику сонливости, шкале апноэ сна, шкале Epworth, Миннесотскому

опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ), шкале тревоги и депрессии HADS, исследование уровня N-концевого фрагмента proBNP в сыворотке крови, ЭКГ, доплер-Эхо-КГ

Все пациенты имели в качестве основной причины ХСН ИБС, которая была подтверждена по данным коронароангиографии. Поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии было выявлено у 24% пациентов 1-ой группы и у 28% 2-ой группы, огибающей ветви левой коронарной артерии у 42% пациентов 1-ой группы и у 38% пациентов 2-ой группы, поражение ствола левой коронарной артерии или многососудистое поражение выявлено у 34% пациентов в обеих группах. Пациенты 1-ой и 2-ой группы были сопоставимы по функциональному классу стенокардии напряжения. ИБС, стенокардия напряжения функциональный класс III выставлена в основной диагноз у 34% обследованных 1-й группы и у 32% пациентов 2-й группы (Таблица 3).

Таблица 3. Функциональный класс стенокардии напряжения у пациентов, включенных в исследование

Функциональный класс стенокардии напряжения	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50, абс.(%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50, абс.(%)
ФК I	3 (6%)	6 (12%)
ФК II	30 (60%)	28 (56%)
ФК III	17 (34%)	16 (32%)
Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)		

По мере утяжеления СОАГС возрастала доля лиц с III функциональным классом стенокардии напряжения (Таблица 4).

Таблица 4. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения и степени тяжести СОАГС.

Функциональный класс стенокардии напряжения	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11, абс.(%)		2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18, абс.(%)		3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21, абс.(%)	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=10)
ФК I	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (4,8%)	0 (0%)
ФК II	5 (45,5%)	4 (36,4%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	7 (33,3%)	4 (19,1%)
ФК III	1 (9,1%)	0 (0%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	3 (14,3%)	6 (28,6%)
Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)						

Указание на наличие инфаркта миокарда в анамнезе имели 20% пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и 18% пациентов с ХСН без СОАГС (Таблица 5). Переднесептальный инфаркт миокарда встречался в анамнезе у 10% пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у 8% пациентов с ХСН без СОАГС, передневерхушечный у 10% 1-ой группы и у 10% 2-ой группы. Стентирование левой коронарной артерии выполнялось у 10% пациентов каждой группы.

Таблица 5. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов.

Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50
Мужчины	6 (12%)	5 (10%)
Женщины	4 (8%)	4 (8%)
Итого	10 (20%)	9 (18%)

Примечание: отличия между группами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Частота наличия инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС увеличивалась с повышением тяжести СОАГС, результаты в таблице 6.

Таблица 6. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Показатель	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11, абс.(%)		2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18, абс.(%)		3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21, абс.(%)	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=10)
Инфаркт миокарда в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (2%)	4 (8%)	2 (4%)

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Артериальная гипертензия в качестве сопутствующего заболевания верифицирована у всех пациентов 1-й и 2-й группы сравнения, в обеих группах преобладали пациент со II и III степенью артериальной гипертензии (Таблица 7). Среди пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС отмечался максимальный процент лиц с III степенью артериальной гипертензии – 22% (Таблица 8). Средние значения цифр систолического артериального давления в дневное время у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС 137 [130;142] мм.рт.ст. и 134 [128;139] мм.рт.ст. у пациентов с ХСН без СОАГС, (p=0,983568). Среднее диастолическое артериальное давление в дневное время у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС составило 96 [92;100] мм.рт.ст. и 96 [93;99] мм.рт.ст., (p=0,984653).

Таблица 7. Распределение пациентов по степени артериальной гипертензии (АГ).

Степень артериальной гипертензии	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50, абс.(%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50, абс.(%)
АГ I	4 (8%)	5 (10%)
АГ II	21 (42%)	22 (44%)
АГ III	25 (50%)	23 (46%)

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Таблица 8. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС по степени артериальной гипертензии в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Степень артериальной гипертензии	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11, абс.(%)		2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18, абс.(%)		3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21, абс.(%)	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=10)
АГ I	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
АГ II	2 (4%)	0 (0%)	5 (10%)	5 (10%)	3 (6%)	6 (12%)
АГ III	5 (10%)	2 (4%)	2 (4%)	5 (10%)	7 (14%)	4 (8%)
Итого	7 (14%)	4 (8%)	8 (16%)	10 (20%)	11 (22%)	10 (20%)

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

По данным Davies R.J. et al. (1992 г.) показатели индекса массы тела и окружности шеи являются достаточно четкими предикторами СОАГС, Smith W.M. (2009 г.) рассматривает в качестве фактора риска СОАГС большую окружность шеи (более 43 см у мужчин, более 37 см у женщин). В данном исследовании ИМТ составил у пациентов 1-ой группы 34 [30;38] кг/м², у пациентов 2-ой группы 29 [25;33] кг/м², (p=0,044586). Окружность шеи была статистически значимо больше у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (42 [39;45] см у мужчин и 39 [37;41] см у женщин) в сравнении с пациентами с ХСН без СОАГС (34 [32;36] см у мужчин и 30 [28;32] см у женщин), p<0,05.

Плановая терапия пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС на момент включения в исследование представлена в таблице 9.

Таблица 9. Характер терапии ХСН у пациентов 1-й и 2-й группы на момент включения в исследование.

Группы препаратов	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50, абс.(%)		Итого абс., (%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50, абс.(%)		Итого абс., (%)
	Мужчины n=26,(%)	Женщины n=24,(%)		Мужчины n=27,(%)	Женщины n=23,(%)	
иАПФ	24 (92,3%)	21 (87,5%)	45 (90%)	24 (88,9%)	19 (82,6%)	43 (86%)
АРА	2 (7,7%)	3 (12,5%)	5 (10%)	3 (11,1%)	4 (17,4%)	7 (14%)
БАБ	24 (92,3%)	23 (95,8%)	47 (94%)	26 (96,3%)	22 (95,7%)	48 (96%)
Ингибиторы If-каналов	2 (7,7%)	1 (4,2%)	3 (6%)	1 (3,7%)	1 (4,3%)	2 (4%)
Блокатор. альдостер. рец.	25 (96,2%)	23 (95,8%)	48 (96%)	22 (81,5%)	21 (91,3%)	43 (86%)
Тиазидные диуретики	12 (46,2%)	12 (50%)	24 (48%)	14 (51,9%)	13 (56,5%)	27 (54%)
Петлевые диуретики	13 (50%)	11 (45,8%)	24 (48%)	8 (29,6%)	8 (34,8%)	16 (32%)
Антиагрег.	26 (100%)	24 (100%)	50 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	50 (100%)
Статины	26 (100%)	24 (100%)	50 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	50 (100%)
Донаторы ПНЖК (омакор)	3 (11,5%)	1 (4,2%)	4 (8%)	3 (11,1%)	2 (8,7%)	5 (10%)

Примечание: отличия между основной группой и группой сравнения недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Из таблицы видно, что все пациенты, как во 1-й группе, так и в 2-й группе принимали препараты блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – иАПФ (90% и 86% соответственно), АРА (10% и 14% соответственно), блокаторы альдостероновых рецепторов (96% и 86% пациентов соответственно), и препараты влияющие на симпатoadреналовую систему – β -адреноблокаторы (94% и 96% пациентов соответственно), что соответствует национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН 2012 г., как наиболее рациональная схема лечения больных с ХСН. В качестве β -адреноблокаторов у 80% пациентов первой группы и 76% пациентов 2-ой группы принимали бисопролол в дозировке от 5 до 10 мг в сутки, 14% пациентов 1-ой группы и 20% пациентов 2-ой группы принимали метопролола сукцинат 50-100 мг/сутки. Часть пациентов 1-й и 2-й группы в связи с индивидуальной непереносимостью БАБ принимала ивабрадин (6 и 4% соответственно). Среднее значение ЧСС в дневное время у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС $63,7 \pm 6,09$ ударов в/мин, у пациентов с ХСН без СОАГС $64,4 \pm 5,8$ ударов в мин, (p>0,05). Все пациенты 1-й и 2-й группы получали статины и антиагреганты с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф и улучшения прогноза, что соответствует стандартам ведения пациентов с хроническими формами ИБС. Некоторые пациенты принимали

диуретики: тиазидные диуретики (48% 1-ой группы и 54% 2-ой группы), петлевые диуретики (торасемид) - 48% и 32% соответственно.

На втором этапе исследования изучалось влияние СРАР-терапии на клиническое состояние, качество жизни и показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев. Из пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени по средствам рандомизации методом «слепых конвертов» сформирована 1-ая группа наблюдения (n=20 пациентов), в которой пациенты получали СРАР-терапию, из них 10 (50%) мужчины и 10 (50%) женщины. Средний возраст пациентов $64,91 \pm 6,02$ года ($65,08 \pm 6,3$ лет у мужчин и $64,72 \pm 5,7$ года у женщин).

Из оставшихся пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС была сформирована контрольная группа, не получавших длительную СРАР-терапию (n=19 человек), из них 9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%). Средний возраст пациентов $65,23 \pm 5,04$ года ($64,08 \pm 5,2$ лет у мужчин и $65,06 \pm 5,3$ года у женщин). При анализе возраста пациентов в группах статистически значимых различий не выявлено. Распределение пациентов 1-ой и 2-ой группы в зависимости от пола представлено в таблице 10, статистически значимых отличий между группами получено не было. СОАГС средней степени тяжести был диагностирован у 45% пациентов 1-ой группы и у 55% пациентов 2-ой группы, тяжелый СОАГС выявлен у 55% пациентов 1-ой группы и 53% пациентов 2-ой группы. На данном этапе исследования до и после применения СРАР-терапии в течение 6 месяцев проводились контрольные лабораторно-инструментальные исследования. Полученные данные подвергались статистическому анализу, формулировались выводы.

Таблица 10. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС на втором этапе исследования.

Пол	1-ая группа. Пациенты, получавшие СРАР-терапию, (n=20)		2-ая группа. Пациенты, не получавшие СРАР-терапию, (n=19)	
	1-ая подгруппа СОАГС ср. ст. тяжести, (n=9)	2-ая подгруппа СОАГС тяж. ст., (n=11)	3-я подгруппа СОАГС ср. ст. тяжести, (n=9)	4-ая подгруппа СОАГС тяж. ст., (n=10)
Мужчины	5 (56%)	5 (46%)	3 (33%)	6 (60%)
Женщины	4 (44%)	6 (54%)	6 (67%)	4 (40%)

Инфаркт миокарда в анамнезе был выявлен у 6 пациентов (30%) 1-ой группы (2 пациента с передневерхушечной локализацией инфаркта и 4 пациента с переднесептальной локализацией) и 4 пациентов (21%) 2-ой группы (3 пациента с передневерхушечной локализацией инфаркта и 1 пациент с переднесептальной локализацией).

2.2. Методы общеклинических исследований. Заполнение научной карты.

От каждого респондента было получено информированное согласие, согласно Хельсинкской декларации, пересмотр 2008 г. Все респонденты подверглись стандартному обследованию, которое включало в себя опрос и осмотр на предмет наличия сердечно-сосудистых заболеваний и СОАГС. На каждого исследуемого была заполнена стандартизированная научная карта.

Научная карта включала в себя следующие разделы:

- Паспортные данные: Фамилия, имя, отчество, пол, возраст, семейное положение пациентов.
- Фамилия, имя, отчество пациентов кодировались с целью соблюдения этических норм.
- Клинический диагноз пациента. Основной диагноз, осложнения основного заболевания, сопутствующий диагноз.
- Жалобы пациента на момент включения в исследование и через 6 месяцев (для пациентов, получавших СРАР-терапию).
 - Анамнеза заболевания.
 - Анамнез жизни
 - Объективные данные на момент включения в исследование и через 6 месяцев (для пациентов, получавших СРАР-терапию).

Результаты оценки по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) В.Ю. Мареев (2000-2010 год). Градация баллов по ШОКС: I ФК до 3 баллов; II ФК 4-6 баллов; III ФК 7-9 баллов; IV ФК->9 баллов. Изменение суммы набранных баллов, количественно свидетельствует об изменении состояния, даже если не меняется ФК и толерантность к физической нагрузке. Для пациентов, получавших СРАР- терапию, исследование повторяли через 6 месяцев.

Функциональный класс больных определяли на основании результатов теста шестиминутной ходьбы, отражающего субмаксимальную нагрузку, которую может выполнять пациент (I функциональный класс 426-550 метров, II функциональный 301-425 метров, III функциональный: 301-425 метров, IV функциональный 150-300 метров). Для пациентов, получавших СРАР- терапию, исследование повторяли через 6 месяцев.

С целью скрининга на наличие СОАГС применялись тест на наличие симптомов СОАГС, оценка по шкале сонливости Эпворта (Epworth), Стенфордской шкале сонливости (Stanford Sleepiness Scale).

Все пациенты обследовались с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных хронической недостаточностью кровообращения (Living with Heart Failure

Questionnaire – MHLFQ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Zigmond A.S., Snaith R.P. 1983).

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования на момент включения в исследование и через 6 месяцев (для пациентов, получавших СРАР-терапию) включали:

- Общеклинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, холестерина и его фракций, креатинина с расчетом СКФ по формуле MDRD, АСТ, АЛТ, СРБ, фибриногена, электролитов (натрия, калия, хлора, кальция), натрийуретического пептида.
- Коагулограмма (ПТИ%, ПВ сек., АЧТВ сек., МНО).

В качестве границ нормы использовались референтные значения клинико-диагностической лаборатории ОАО МСЧ «Нефтяник».

- Результаты регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях;
- Результаты доплер-ЭХО-кардиографии с оценкой систолической (фракции выброса, миокардиального систолического стресса) и диастолической функции сердца (оценка типа наполнения левого желудочка), СДЛА, ИММЛЖ, тип ремоделирования ЛЖ;
- Результаты обзорной рентгенографии органов грудной клетки;
- Результаты полисомнографии, в первую очередь данные кардиореспираторного мониторинга: ночной пульсоксиметрии, записи назофарингеального потока, торакоабдоминальных движений, ЭКГ в 12 отведениях.

Данные по заполненным картам вносились в компьютерную базу данных, и затем проводился анализ.

2.3. Методы лабораторной и инструментальной диагностики

2.3.1 Биохимическое исследование

Биохимическое исследование крови и общеклинический анализ крови выполнялись на базе клиничко-диагностической лаборатории ОАО МСЧ «Нефтяник», заведующая клиничко-диагностической лабораторией Осипенко Карделия Аршаковна.

Венозная кровь для **общеклинического анализа крови** забиралась в вакуумные пробирки с ингибиторами тромбина для получения цельной крови (сиреневая крышечка), минимальный необходимый объем 3-5 мл. Исследование клеточного состава крови выполнялось на гематологическом анализаторе II класса Cell-DYN 3700 Abbott (США) методом Культера.

Для **биохимического исследования** (определение уровней АСТ, АЛТ, креатинина, общего белка, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, С-реактивного белка, глюкозы) кровь забиралась из кубитальной вены объемом 5 мл в вакуумные пробирки для получения сыворотки (с красной крышечкой). Исследование полученной сыворотки проводилось с помощью автоматического биохимического анализатора Sapphire 400, производитель ТОКЮ ВОЕКІ (Япония), производительность аппарата - 240 фотометрических тестов в час.

Кровь на **коагулограмму** забиралась из локтевой вены объемом 5 мл в специальные вакуумные пробирки с цитратом натрия. После забора пробирку переворачивали 5-7 раз, центрифугировали со скоростью 1000-1500G (2000-3000 об/мин). Исследование полученной плазмы проводилось на автоматическом коагулометре Sysmex CA 500 (Япония).

Исследование уровня NT-proBNP. В данном исследовании определение уровня натрийуретического пептида проводилось с помощью иммуноферментного анализа (иммунной хроматографии) с использованием стрипового набора NtproBNP ИФАБЕСТ (ИФА набор Human N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP ELISA KIT), площадным методом. Для исследования кровь забиралась из локтевой вены объемом 5 мл.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография и доплер-ЭХО-кардиография выполнялись на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ОАО МСЧ «Нефтяник», заведующая отделением Оконечникова Наталья Сергеевна.

1. Запись электрокардиограммы в 12 отведениях осуществлялась при помощи 6 канального электрокардиографа Kenz ECG 601 (SUZUKEN Co. Ltd., Япония). При оценке электрокардиограммы уточнялись водитель ритма, частота, правильность ритма, длительность интервала QT, комплекса QRS, наличие нарушений ритма, признаков нагрузки на предсердия, гипертрофии желудочков.

2. Допплер-ЭХО-кардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате высшего (premium) класса ACUSON Sequoia 512 Siemens (США), секторным датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двумерном режиме в стандартных ЭХО-кардиографических позициях, с использованием методик импульсного (PW), постоянно-волнового (CW), цветового доплера для оценки скоростных показателей. Для повышения точности измерений в каждом случае усредняли значения, полученные в 6 последовательных сердечных циклах у пациентов с синусовым ритмом.

Систолическую функцию оценивали по фракции выброса ЛЖ биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), согласно рекомендациям Американского эхо-кардиографического общества (ASE) вычисляли, по формуле, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6.$$

Проводилось вычисление ИММЛЖ (г/м^2) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента. Вычисление индекса относительной толщины осуществлялось по формуле: $\text{ИОТ} = (2 \times \text{ТЗСд}) / \text{КДР}$. С учётом величины ИОТ и ИММЛЖ определялся вариант ремоделирования миокарда ЛЖ: нормальная геометрия (ИОТ менее или равна 0,42; ИММЛЖ менее 95 г/м^2 для женщин, менее 115 г/м^2 для мужчин), концентрическое ремоделирование (ИОТ более 0,42; ИММЛЖ менее 95 г/м^2 для женщин, менее 115 г/м^2 для мужчин), концентрическая гипертрофия (ИОТ менее или равна 0,42; ИММЛЖ более 95 г/м^2 для женщин, более 115 г/м^2 для мужчин), эксцентрическая гипертрофия (ИОТ более 0,42; ИММЛЖ более 95 г/м^2 для женщин, более 115 г/м^2 для мужчин).

Диастолическую функцию оценивалась на основании показателей трансмитрального кровотока в диастолу с использованием импульсного доплеровского исследования и тканевого доплеровского исследования скорости диастолического подъема основания левого желудочка с определением следующих показателей: времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT); времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT); максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E); максимальной скорости потока предсердной систолы (A); отношения скоростей потоков раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A); максимальной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e'); соотношения E/e' . С целью регистрации трансмитрального кровотока контрольный объем при использовании импульсного режима устанавливался в приносящем тракте левого желудочка над точкой смыкания створок митрального клапана. IVRT определяли в М-модальном режиме при записи трансаортального и трансмитрального кровотока из апикального доступа путем измерения времени от момента окончания трансаортального до начала трансмитрального кровотока.

Тканевое доплеровское исследование подъема основания ЛЖ в диастолу выполняли из апикального доступа. Контрольный объем устанавливался на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. При расчете скорости E' использовали среднее арифметическое значение скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ.

С учётом полученных результатов выделяли следующие типы наполнения левого желудочка (по классификации R. Nishimura и A. Tajik, 1997):

Нормальный. $E/A=1-1,5$, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) в пределах 160-240 мс, отношение E/e' менее или равно 8.

Аномальное расслабление (нарушение релаксации). Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) более или равно 110 мс; E/A менее 1; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) более или равно 240 мс.

Псевдонормальный. $E/A=1-1,5$, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) в пределах 160-240 мс, отношение E/e' более 8 ($E/e'=9-12$ при умеренном повышении давления наполнения левого желудочка, E/e' более 13 при резком повышении давления наполнения ЛЖ).

Рестриктивный. E/A более 2; время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) менее 60 мс; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) менее 150 мс.

Диастолический миокардиальный стресс ЛЖ (КДМС, дин/см²) или конечное диастолическое напряжение стенки высчитывался по формуле: $КДМС\ ЛЖ = КДД \times КДР\ ЛЖ / 4 \times ТЗСЛЖ$.

3. Скрининговая пульсоксиметрия проводилась с использованием портативного компьютерного пульсоксиметра PULSEOX 7500F (SPO Medical, Израиль).

4. Полисомнографическое исследование проводилось на базе Сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник», регистрируются следующие показатели:

1. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) 4 канала регистрации сигнала;
2. Электроокулограмма (ЭОГ) от левого и правого глаза – 2 канала регистрации;
3. Электромиограмма (ЭМГ) - 2 канала регистрации данных;
4. Электрокардиограмма (ЭКГ) с динамическим контролем частоты пульса на периферических артериях;
5. Назофарингеальный поток;
6. Торакоабдоминальные движения;
7. Сатурация крови (SaO₂);

8. Аудиограмма храпа с использованием микрофона с оценкой давления воздушного потока в дыхательных путях с использованием носовых канюль;

9. Актография (положение тела пациента во сне);

Исследование выполнялось на 41-канальном многофункциональном комплексе для проведения нейрофизиологических исследований Нейрон-Спектр-5 (Нейрософт, Россия). Комплектация аппарата включает: 32 канала ЭЭГ (35 цифровых усилителей), возможность регистрации любых 32 монополярных отведений системы «10-10», 4 широкополосных полиграфических канала, предназначенных для регистрации любых сигналов, включая электроокулограмму, изолированный канал ЭКГ, 2 канала постоянного тока, канал SpO₂, канал дыхания. Анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения «Нейрон-Спектр».

При анализе данных ночной пульсоксиметрии особое внимание уделялось показателям: индекс апноэ/ гипопноэ (ИАГ), среднечасовой и минимальной сатурации, количеству десатураций, продолжительности эпизодов десатураций при SpO₂ менее 89%. По данным ночной ЭКГ оценивали среднее ночное ЧСС, вариабельность сердечного ритма, наличие пароксизмов нарушений ритма. Критерием тяжести СОАГС является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ): при СОАГС легкой степени тяжести ИАГ в пределах от 5 до 15 событий в час, при СОАГС средней степени тяжести - от 15 до 30 событий в час, при тяжелом – ИАГ составляет более 30 событий в час.

2.4 Аппарат и методика CPAP-терапии

CPAP-терапия проводилась на аппарате Weinmann Somnovent AutoS (Германия) с увлажнителем. Терапевтический аппарат SOMNOvent auto-S является первым аппаратом в мире, в котором сочетается полный спектр BiLevel S - терапии с преимуществами autoCPAP-терапии. Среднее лечебное давление составляло в 5±1,5 мм. вод. ст., при тяжелом апноэ максимальное значение терапевтического давления достигало 12 мм. вод. ст. Побочных эффектов за время проведения CPAP-терапии зарегистрировано не было.

Показаниями к проведению CPAP-терапии согласно международным рекомендациям были:

1. умеренная или тяжелая степень СОАС (индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 в час);
2. легкая форма СОАС (ИАГ от ≥ 5 до < 15 в час) в том случае, если:
 - имеются симптомы, ухудшающие качество жизни и препятствующие выполнению обычных дневных обязанностей, и
 - альтернативные методы лечения были неэффективны или имелись противопоказания для их применения.

Пациенты, имеющие противопоказания для СРАР-терапии в исследование не включались.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ “STATISTICA ver. 8.0”. При формировании базы данных был использован редактор электронных таблиц Microsoft Excel 2010.

Тип распределения данных определялся с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической величины со стандартными отклонениями, при ненормальном распределении – медианы с 25-й и 75-й процентилями (межквартильным размахом). Сравнение средних величин при их нормальном распределении проводили с помощью критерия Стьюдента, при ненормальном использовали непараметрический метод Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента с применением поправки Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимала равным 0,05; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза и различия считались статистически значимыми. Для сравнения номинальных переменных использовали критерий χ .

Для силы связи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r). Сила связи переменных характеризовалась на основании абсолютной величины коэффициента корреляции по градации, представленной в таблице 10.

Таблица 10. Градация силы связи переменных на основании величины коэффициента корреляции (r).

Значение	Интерпретация
до 0,2	Очень слабая корреляция
до 0,5	Слабая корреляция
до 0,7	Средняя корреляция
до 0,9	Высокая корреляция
свыше 0,9	Очень высокая корреляция

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение

3.1 Сравнительная характеристика клинического состояния у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС.

На первом этапе проводилось изучение и сравнение клинико-функционального состояния, у пациентов 1-й группы (пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС) и 2-й группы (пациенты с ХСН без СОАГС). Сведения о распределении пациентов по полу и возрасту представлены в таблицах. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, достоверных отличий по данным показателям получено не было, ($p>0,05$), результаты в таблицах 11 и 12.

Таблица 11. Распределение пациентов на группы

Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС n=50, абс.(%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50, абс.(%)
мужчины	26 (52%)	27 (54%)
женщины	24 (48%)	23 (46%)
всего	50 (100%)	50 (100%)
Примечание: отличия между группами недостоверны для всех показателей, ($p>0,05$)		

Таблица 12. Средний возраст обследованных больных, года.

Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50	P_{1-2}
мужчины	65,38±9,57	62,81±9,54	0,606789
женщины	65,42±8,7	62,13±6,34	0,726791
всего	65,4±9,08	62,5±8,15	0,839543
Примечание: отличия между группами недостоверны для всех показателей, ($p>0,05$)			

В таблицах 13 и 14 представлено распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от тяжести СОАГС.

Таблица 13. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС по гендерному признаку в зависимости от тяжести СОАГС.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Пол	М	7 (14%)	8 (16%)	11 (22%)
	Ж	4 (8%)	10 (20%)	10 (20%)
	Ит.	11 (22%)	18 (36%)	21 (42%)

Таблица 14. Возраст пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, года.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Возраст	М	62,57±10,42	63,25±7,64	69,6±8,48
	Ж	55±4,08	65,4±6,9	68,72±10,08
	Ит.	59,81±9,2	64,44±7,16	69,14±9,13

Стадия ХСН IIА по классификации Стражеско-Василенко была выявлена у 66% пациентов 1-й и 2-й группы. Стадия ХСН IIБ была у 34% пациентов 1-ой и 2-ой группы. В группе пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС наибольший процент лиц с ХСН IIБ по Стражеско-Василенко выявлен среди пациентов с тяжелым течением СОАГС – 22% (Таблицы 15 и 16). Согласно классификации АСС/АНА (2005 г.) стадию В имели 4% 1-ой группы и 10% пациентов 2-ой группы, стадию С имели 96% 1-ой и 90% 2-ой группы.

Таблица 15. Распределение пациентов по стадиям ХСН Стражеско-Василенко

Стадии ХСН	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50, абс.(%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50, абс.(%)
ХСН IIА	33 (66%)	33 (66%)
ХСН IIБ	17 (34%)	17 (34%)

Примечание: отличия между группами сравнения достоверны для всех показателей, (p<0,05)

Таблица 16. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от стадии ХСН Стражеско-Василенко с учётом степени тяжести СОАГС.

Стадии ХСН	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11, абс.(%)		2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18, абс.(%)		3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21, абс.(%)	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=10)
ХСН IIА	5 (10%)	4 (8%)	6 (12%)	8 (16%)	6 (12%)	4 (8%)
ХСН IIБ	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (4%)	5 (10%)	6 (12%)
Итого	7 (14%)	4 (8%)	8 (16%)	10 (20%)	11 (22%)	10 (20%)

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Средний результат оценки по ШОКС в первой группе был выше, чем во второй группе, 7 баллов и 6 баллов соответственно (Таблица 17), отличия были недостоверны, (p>0,05). При оценке результатов по ШОКС у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС выявлено увеличение суммы набранных баллов при утяжелении СОАГС (Таблицы 18), отличия были статистически значимы только при сравнении подгрупп с легким и тяжелым СОАГС, (p<0,05).

Таблица 17. Результаты оценки по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), баллы

Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
мужчины	7[5;9]	6,5[5;9]	0,536647
женщины	6,5[5;9]	6[5;8]	0,894858
всего	7[5;9]	6[5,5;7,5]	0,574773
Примечание: отличия между группами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)			

Таблица 18. Результаты оценки по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС с учётом гендерных различий, баллы.

Группа	Пол	1-я подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-я подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
1-я группа – ХСН+ СОАГС, n=50	М.	6[4;9]	7[5;9]	7[6;9]
	Ж.	5[4;6,5]	6[5;7]	8[6;9]
	Ит.	6[4;8]	6,5[5;8]	7,5[6;9]

При анализе корреляционной взаимосвязи между результатами по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) и повышением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлена положительная слабой силы корреляция ($r=+0,45$, $p=0,044719$).

Средняя дистанция по тесту с шестиминутной ходьбой для первой группы составила 290,5 метров, для второй группы - 336 метров, достоверных отличий по данному показателю получено не было, ($p>0,05$), результаты в Таблице 19.

Таблица 19. Результаты оценки пациентов по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ), метры.

Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50,	P ₁₋₂
мужчины	282,5[180;385]	340[185;495]	0,566382
женщины	298,5[181;416]	331[182;480]	0,652386
всего	290,5 [180;401]	336[148;484]	0,594376
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)			

При анализе результатов ТШХ пациентов 1-ой группы в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено снижение преодолеваемой пациентами дистанции при повышении степени тяжести СОАГС, получены статистически значимые отличия между подгруппами с легким и тяжелым СОАГС, ($p<0,05$), результаты в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20. Результаты оценки по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ) пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС, метры.

Группа	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1-я группа – ХСН+ СОАГС, n=50	349 [262; 436]	330 [264;396]	231 [147; 315]	0,876391	0,045987*	0,074682
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)						

Таблица 21. Результаты оценки по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ) пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий, метры.

Группа	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
1-я группа – ХСН+ СОАГС, n=50	М.	304[176;432]	313,5[206;421]	246,5[132;361]
	Ж.	400[265;535]	343[252;434]	214[142;286]
	Ит.	349[262;436]	330[264;396]	231[147;315]
Примечание: отличия между группами достоверны для всех показателей, (p<0,05)				

Выявлена средней силы отрицательная корреляция между дистанцией, преодоленной пациентами с ХСН в сочетании с СОАГС в тесте с шестиминутной ходьбой, и индексом апноэ/гипопноэ ($r=-0,67$, $p=0,023785$). Полученные данные отражают зависимость снижения толерантности к физической нагрузке и степени выраженности хронической интермиттирующей гипоксемии.

На основании жалоб, данных осмотра и результатов оценки по ШОКС и ТШХ выставлялся функциональный класс по Нью-Йоркской классификация (NYHA). Лица со вторым функциональным классом ХСН по NYHA в 1-й и 2-й группе составили 48% и 54% обследованных соответственно. Доля пациентов с III классом была выше в группе пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (48% и 36% обследованных в 1-й и 2-й группах соответственно), что отражает большее снижение функциональных резервов у пациентов данной группы (Таблица 22).

Таблица 22. Распределение пациентов по ФК ХСН (NYHA)

Функциональный класс	1-я группа – пациенты с сочетанием ХСН и СОАГС, n=50, абс.(%)	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50, абс.(%)	Итого, абс.(%)
ФК I	2 (4%)	5 (10%)	7 (7%)
ФК II	24 (48%)	27 (54%)	51 (51%)
ФК III	24 (48%)	18 (36%)	42 (42%)
Итого	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

Примечание: отличия между группами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

Процент лиц с III функциональным классом ХСН по NYHA среди пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС был самым высоким в подгруппе у пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС – 32% (Таблица 23).

Таблица 23. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС с учётом функционального класса ХСН (NYHA) в зависимости от степени тяжести СОАГС.

ФК ХСН (NYHA)	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11, абс.(%)		2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18, абс.(%)		3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21, абс.(%)	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=10)
ФК I	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ФК II	3 (6%)	3 (6%)	5 (10%)	8 (16%)	4 (8%)	1 (2%)
ФК III	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)	2 (4%)	7 (14%)	9 (18%)

Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)

На основании критерия χ^2 обнаружена взаимосвязь между распределением пациентов в группы с учётом степени тяжести СОАГС и функциональным классом ХСН, вероятность независимого распределения - 0,1265%.

С целью скрининга на наличие симптомов СОАГС использовали оценку по скрининговой шкале апноэ сна, шкале Ерworth, Стендфордской шкале.

Результаты оценки 1-й группы достоверно отличались от результатов, полученных пациентами 2-й группы, по всем трём шкалам (p<0,05), что свидетельствует о наличии клинических симптомов СОАГС у пациентов первой групп (Таблица 24).

Таблица 24. Результаты оценки пациентов по скрининговой шкале апноэ сна, по шкале сонливости Эпворта (Epworth), по Стенфордской шкале сонливости (Stanford Sleepiness Scale), баллы.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
Скрининговая шкала апноэ	М	61,5[55,2;67,3]	9,5[5,6;13]	0,000326*
	Ж	55,5[49;62,7]	8,5[6;11]	0,000348*
	Ит.	59[52;66]	9[3;15]	0,000799*
Шкала Epworth	М	12,[9;19]	4[3;5]	0,008289*
	Ж	13[11;19]	4,5[1;5,5]	0,008329*
	Ит.	14,5[9;19]	4[3;5]	0,008261*
Стенфордская шкала сонливости	М	5[3;6]	0,5[0;1]	0,000564*
	Ж	5[3;6]	0,5[0;1]	0,000531*
	Ит.	5[3;6]	0,5[0;1]	0,000558*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

Количество набранных пациентами баллов статистически значимо возрастало при повышении степени тяжести СОАГС по скрининговой шкале апноэ сна, шкале сонливости Эпворта (Epworth), (p<0,05). По Стенфордской шкале сонливости (Stanford Sleepiness Scale) достоверные отличия были получены между пациентами с легким и тяжелым СОАГС. Максимальное количество баллов набрали пациенты с тяжелым СОАГС, результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25. Результаты оценки по скрининговой шкале апноэ сна, по шкале сонливости Эпворта (Epworth), по Стенфордской шкале сонливости (Stanford Sleepiness Scale) пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, баллы.

Показатель	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяж. СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Скрининговая шкала апноэ	35,5 [33;38]	54[49;59]	78,5[71;86]	0,029837*	0,037281*	0,018291*
Шкала Epworth	8[7;9]	12,5[11;14]	16,5[14;19]	0,043916*	0,027362*	0,039817*
Стенфордская шкала сонливости	3,5[3;4]	5[4;6]	6[5;7]	0,072869	0,038495*	0,087162
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)						

Согласно рекомендациям специальной комиссии Американской академии медицины сна синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна подразделяют на три степени тяжести, в зависимости от значения ИАГ. ИАГ < 5 составляет норму; $5 \leq \text{ИАГ} \leq 15$ — лёгкая степень, $15 < \text{ИАГ} \leq 30$ — средняя, ИАГ > 30 — тяжёлая степень. Результаты ночной пульсоксиметрии, отражающие интермиттирующую ночную гипоксемию представлены в таблице 26.

Таблица 26. Показатели ночной пульсоксиметрии у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50,	P ₁₋₂
Highest SPO ₂ ,%	98[97;99]	98[97,5;98,5]	0,999975
Lowest SPO ₂ ,%	68[57;79]	89,0[87;91]	0,028754*
Mean SPO ₂ ,%	86[80;92]	95,5[94;97]	0,052635
Total number of desaturation	121[56;186]	3[2;4]	0,002536*
AGI (ИАГ)	30,5[14;47]	3,5[2;5]	0,003156*
Baseline SpO ₂	89,5[86;93]	94[92;96]	0,053634
Total timeSpO ₂ below 89%, min	198[109;287]	15[11;19]	0,002938*
Max continuous periodSpO ₂ below 89%, min	26[12;40]	1,5[1;2]	0,003586*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)			

По результатам ночной пульсоксиметрии были получены достоверные различия между 1-й и 2-й группами по минимальной и средней ночной SpO₂, ИАГ, общей продолжительности периода SpO₂ менее 89%, что подтверждает наличие СОАГС у пациентов первой группы по данным полисомнографии. Результаты в зависимости от степени тяжести СОАГС представлены в таблице 27.

Таблица 27. Показатели ночной пульсоксиметрии у пациентов ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Показатель	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Highest SPO ₂ ,%	97,5 [96;99]	96 [94;98]	95 [93;97]	0,924426	0,953287	0,989285
Lowest SPO ₂ ,%	80,5 [74;87]	72 [68;76]	60,5 [54;67]	0,047476*	0,028428*	0,036745*
Mean SPO ₂ ,%	88 [86;90]	88,5 [85;92]	83,5 [80;87]	0,734593	0,042583*	0,053526
Total number of desaturation	26 [17;35]	136 [105;167]	183 [165;201]	0,037469*	0,002434*	0,002639*
AGI (ИАГ)	11 [8;14]	25 [21;29]	46 [34;58]	0,033626*	0,003554*	0,001538*
Baseline SpO ₂	92 [87;97]	91 [89;93]	86 [80;92]	0,294873	0,043471*	0,043854*
Total timeSpO ₂ below 89%, min	38,5 [31;46]	136,5 [104,5;168,5]	174 [114;234]	0,034532*	0,002367*	0,122977
Max continuous periodSpO ₂ below 89%, min	16 [10;22]	32 [17;47]	78 [67;89]	0,048832*	0,002372*	0,033658*

По записи ЭКГ во время полисомнографии в ночное время у пациентов обеих групп оценивались среднее, максимальное, минимальное ночное значение ЧСС, наличие нарушений сердечного ритма. Результаты представлены в таблице 30 и 31.

Получены статистически значимые отличия при сравнении среднего ночного и максимального ночного ЧСС у пациентов 1-й и 2-й групп, ($p < 0,05$), результаты в таблице 28. У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС во время сна неоднократно фиксировались эпизоды преходящей синусовой тахикардии и аритмии, связанные с периодом апноэ, что, предположительно связано с повышением тонуса симпатической нервной в ответ на гипоксию.

Таблица 28. Частота сердечных сокращений во время сна у пациентов, включенных в исследование, ударов/мин.

Показатель	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50,	P ₁₋₂
ЧСС ноч. ср., уд./мин	74[61;87]	59[54;64]	0,042368*
ЧСС ноч. min, уд./мин	45[41;48]	52[47;57]	0,587362
ЧСС ноч. max, уд./мин	108[86;130]	83[76;89]	0,046573*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)			

При изучении ЧСС с учётом степени тяжести СОАГС выявлено повышение средней и максимальной ночной ЧСС и снижение минимальной ночной ЧСС, при повышении степени тяжести СОАГС, (p>0,05), результаты в таблице 29.

Таблица 29. Частота сердечных сокращений во время сна у пациентов ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с СОАГС без клинических признаков ХСН в зависимости от степени тяжести СОАГС, ударов/мин.

Показатель	1-я группа – ХСН+СОАГС, n=50		
	1-я подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-я подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
ЧСС ноч. ср., уд./мин	71[61;81]	74[64;84]	75,5[69;82]
ЧСС ноч. min, уд./мин	48[43;53]	47[42;52]	42[39;45]
ЧСС ноч. max, уд./мин	101[86;116]	110[94;126]	111[97;125]
Примечание: отличия между подгруппами недостоверны для всех показателей, (p>0,05)			

N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) современный высоко чувствительный маркер, отражающий компенсацию сердечной недостаточности. В данном исследовании средний уровень NT-proBNP статистически значимо отличался у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, 2587 пг/мл и у пациентов с ХСН без СОАГС - 481 пг/мл, (p<0,05), результаты в Таблице 30.

Таблица 30. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов, включенных в исследование, пг/мл.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
NT-proBNP, пг/мл	М	2552[2130;2974]	519[393;645]	0,003278*
	Ж	3057[2683;3431]	427[243;611]	0,002347*
	Ит.	2587[2194;2980]	481[328;634]	0,003625*
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны для всех показателей, (p<0,05)				

При анализе уровня NT-proBNP в подгруппах в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено его статистически значимое повышение при увеличении индекса апноэ/гипопноэ у пациентов 1-ой группы, (p<0,05), таблица 31.

Таблица 31. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с СОАГС без клинических признаков ХСН в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий, пг/мл.

Показатель	Пол	1-я подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-я подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
NT-proBNP, пг/мл	М	1543 [1181; 1905]	2359 [1969; 2749]	2982 [2586; 3378]	0,015128*	0,012351*	0,023858*
	Ж	1477 [1091; 1863]	2279 [1937; 2621]	3869 [3520; 4218]	0,015091*	0,011927*	0,023753*
	Ит.	1520 [1141; 1899]	2312 [1951; 2673]	3478 [3092; 3864]	0,015139*	0,011932*	0,023715*
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны для всех показателей, (p<0,05)							

При анализе корреляционной взаимосвязи между уровнем N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН обнаружена положительная высокой силы корреляции ($r=+0,85$, $p=0,019262$). Полученные данные отражают связь между степенью компенсации сердечной недостаточности и усугублением хронической интермиттирующей гипоксии в ночное время у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Таким образом, наличие сопутствующего синдрома апноэ/гипопноэ сна оказывает влияние на клиническое состояние у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

3.2 Сравнительная характеристика качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС

Всем пациентам с целью изучения влияния заболеваний на повседневную активность проводилась оценка с помощью валидизированного опросника для изучения качества жизни больных с ХСН MHLFQ.

Пациенты с ХСН без признаков СОАГС по результатам теста имели удовлетворительное качество жизни (72 балла), у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлено низкое качество жизни (48 баллов), результаты представлены в таблице 32. Низкие показатели качества жизни в данной группе могут быть объяснены суммированием как симптомов ХСН, ограничивающими повседневную жизнедеятельность, так и СОАГС (отсутствием хорошего ночного сна, дневной сонливостью и головными болями).

Таблица 32. Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов, включенных в исследование, баллы.

Показатель	Пол	1-я группа пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
Оценка по MHLFQ, баллы	М	73[63;83]	47[36;58]	0,046347*
	Ж	71[63;79]	49[35;59]	0,043021*
	Ит.	72[63;81]	48[38;58]	0,043279*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны для всех показателей, (p<0,05)				

Таблица 33. Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий, баллы.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Оценка по MHLFQ, баллы	М	73[63;83]	74[66;82]	75[63;87]	0,527469	0,543621	0,586562
	Ж	65[57;73]	70[63;77]	74,5[66;83]	0,523608	0,546204	0,573729
	Ит.	70[61;79]	72[64;80]	75[64;86]	0,525936	0,547529	0,563841
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны для всех показателей, (p<0,05)							

При анализе результатов опроса с помощью MHLFQ с учётом степени тяжести СОАГС у обследованных первой группы отличия были статистически незначимы, (p>0,05), результаты в Таблице 33. Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни

больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС статистически значимо коррелировали с уровнем индекса апноэ/гипопноэ ($r=+0,59$, $p=0,033806$).

Все пациенты каждой группы сравнения тестировались по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Zigmond A.S., Snaith R.P. 1983), результаты представлены в Таблице 34.

По шкале HADS тревоги у пациентов обеих групп была диагностирована субклинически выраженная тревога: пациенты 1-ой группы набрали 10,5, 2-ой группы - 8 баллов, ($p<0,05$). По шкале HADS депрессия у пациентов с ХСН без СОАГС была выявлена субклиническая депрессия 8 баллов, у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС была обнаружена клинически выраженная депрессия - 11,5 балла, ($p<0,05$). Полученные данные отражают наличие большего психологического дискомфорта у пациентов первой группы. Таким образом, наличие СОАГС у пациентов с ХСН оказывает влияние на качество жизни и психологическое благополучие пациентов с ХСН.

Таблица 34. Результаты оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
HADS тревога, баллы	М	10[9;11]	7[5;9]	0,042961*
	Ж	11[10;12]	8[7;9]	0,037291*
	Ит.	10,5[9;12]	8[7;9]	0,049358*
HADS депрессия, баллы	М	11[9;13]	8[7;9]	0,026520*
	Ж	12[10;14]	8[7;9]	0,035291*
	Ит.	11,5[10;13]	8[7;9]	0,037413*

Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, ($p<0,05$)

Обнаружено статистически значимое повышение уровня тревожности и депрессии по мере утяжеления СОАГС у пациентов первой группы, ($p<0,05$). У всех пациентов с тяжелым СОАГС вне зависимости от пола были выявлены клинически выраженные тревога (13 балла) и депрессия (14 балла), ($p<0,05$), результаты в таблице 35. При анализе корреляционной взаимосвязи между результатами оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлена умеренной силы корреляция между уровнем тревожности и ИАГ ($r=+0,69$, $p=0,038725$), уровнем депрессии и ИАГ ($r=+0,70$, $p=0,042816$). Данные нарушения, по всей видимости, связаны с недостаточным восполнением сил во время сна и клиническими проявлениями СОАГС (головная боль, сонливость, учащенное ночное мочеиспускание и др.).

Таблица 35. Результаты оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяже лый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
HADS		8[7;9]	9[8;10]	13[12;14]	0,039629*	0,044730*	0,046382*
тревога, баллы	Ж	7,5[7;8]	10[9;11]	14[13;15]	0,038247*	0,043259*	0,043278*
	Ит.	8[7,5;8,5]	10[9,5;10,5]	13,5[12;15]	0,037542*	0,043862*	0,045643*
HADS	М	8,5[8;9]	9[8;10]	14,5[13;16]	0,032861*	0,039842*	0,036075*
депрессия, баллы	Ж	8,5[8;9]	11[10;12]	14[13;15]	0,033629*	0,037641*	0,038762*
	Ит.	8,5[8;9]	10[9;11]	14[13;15]	0,034203*	0,038653*	0,036629*

Таким образом, наличие сопутствующего СОАГС значительно ухудшает качество жизни у пациентов с ХСН.

3.3 Сравнительная характеристика показателей функции левого желудочка у пациентов с ХСН на фоне СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС

Средние значения основных размеров и объемов камер сердца пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 36. У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС объемы камер сердца, индексированные к площади поверхности тела, были статистически значимо выше, чем у пациентов с ХСН без признаков СОАГС: ИКДОЛЖ 101 мл/м² и 84 мл/м² соответственно, ИКСОЛЖ 54 мл/м² и 34 мл/м² соответственно, ИОЛП 37,5 мл/м² и 34 мл/м² соответственно, (p<0,05). Такие изменения позволяют предполагать более выраженное ремоделирование камер сердца у пациентов с ХСН в сочетании СОАГС. Средние значения ТМЖП и ТЗСЛЖ у пациентов обеих групп соответствовали легкой степени гипертрофии левого желудочка.

Таблица 36. Размеры и объемы камер сердца по данным ЭХО-КГ у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50	P ₁₋₂
ИКДОЛЖ, мл/м ²	М	101[87;115]	84[76;92]	0,032691*
	Ж	101[88;114]	85[78;92]	0,040297*
	Ит.	101[87;115]	84[80;88]	0,054379*
ИКСОЛЖ, мл/м ²	М	53[46;60]	35[29;41]	0,124372
	Ж	55,5[48;63]	36[32;40]	0,015630*
	Ит.	54[47;61]	34[30;38]	0,018241*
ИОЛП, мл/м ²	М	37[35;39]	34,5[32;37]	0,046439*
	Ж	37[34;40]	33[31;35]	0,053721
	Ит.	37,5[35;40]	34[32;36]	0,049627*
ТЗСЛЖ, мм	М	13[11;15]	12[11;13]	0,993796
	Ж	12[11;13]	12[11;13]	0,428621
	Ит.	12,5[11;14]	12[11;13]	0,999276
ТМЖП, мм	М	12,5[11;13]	12[11;13]	0,935567
	Ж	12[11;13]	12[11;13]	0,999752
	Ит.	12[11;13]	12[11;13]	0,651249
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

При изучении всех планиметрических и объемных параметров ЭХО-КГ в подгруппах в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено статистически значимое повышение ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ и ИОЛП при повышении степени тяжести СОАГС у пациентов первой группы, (p<0,05), результаты в таблице 37.

Таблица 37. Размеры и объемы камер сердца по данным ЭХО-КГ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ИКДОЛЖ, мл/м ²	М	92 [88;94]	95,5 [92;99]	111 [106;116]	0,042477*	0,036572*	0,032851*
	Ж	85 [80;90]	94 [93;95]	114 [107;121]	0,042531*	0,036201*	0,046932*
	Ит.	89 [84;94]	95 [86;104]	112 [106;118]	0,042382*	0,038719*	0,044935*
ИКСОЛЖ, мл/м ²	М	50 [46;54]	49 [45;53]	58 [51;65]	0,562376	0,034623*	0,034692*
	Ж	44 [37;51]	55,5 [54;56]	60 [56;64]	0,047241*	0,034726*	0,045824*
	Ит.	48 [42;54]	53 [49;57]	59 [53;65]	0,562477	0,036572*	0,034673*
ИОЛП, мл/м ²	М	34,5 [32;37]	38 [36;40]	42 [40;44]	0,037391*	0,027619*	0,048693*
	Ж	34 [32;36]	37 [35;39]	42 [39;45]	0,046754*	0,025329*	0,043921*
	Ит.	34 [32;36]	37 [35;39]	42 [39;45]	0,047103*	0,025924*	0,043672*
ТСЗЛЖ, мм	М	10 [9,5;10,5]	11,38 [9,7;13,1]	13,09 [11,2;14,9]	0,464209	0,043913*	0,043976*
	Ж	11 [10;12]	11 [10;12]	11,5 [11;12]	0,537862	0,299352	0,425673
	Ит.	10,5 [10;11]	11,5 [10;13]	12 [11;13]	0,473790	0,042513*	0,498476
ТМЖП, мм	М	12 [11;13]	11,5 [10;13]	13 [12;14]	0,585363	0,496273	0,835425
	Ж	11 [9,5;12,5]	11 [10;12]	12 [11;13]	0,897232	0,886291	0,896392
	Ит.	12 [11;13]	11 [10;12]	12 [11;13]	0,756327	0,453486	0,457823

Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)

Обнаружена средней силы корреляция между значениями ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ, ИОЛП с индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГ и ХСН (Таблица 38).

Таблица 38. Анализ корреляционной взаимосвязи между размерами и объемами камер сердца по данным ЭХО-КГ и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН.

Показатель	ИАГ	
	r	p
ИКДОЛЖ, мл/м ²	+0,68	0,039864
ИКСОЛЖ, мл/м ²	+0,69	0,026975
ИОЛП, мл/м ²	+0,65	0,031572
ТСЗЛЖ, мм	+0,11	0,706543

Гипертрофия ЛЖ независимо от вызывающей ее причины ассоциируется с возрастанием сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [52]. Средние значения ИММЛЖ в группах составили, 162 г/м^2 в первой, 142 г/м^2 во второй группе, отличия между группами статистически значимы (Таблица 39).

Таблица 39. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ) по данным ЭХО-КГ у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты с ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС, n=50	P ₁₋₂
ИММЛЖ, г/м ²	М	168[153;183]	145[136;154]	0,046361*
	Ж	155[144;166]	138[127;149]	0,049269*
	Ит.	162[147;177]	142[132;159]	0,042753*
ИОТ	М	0,42[0,38;0,46]	0,42[0,39;0,45]	0,999929
	Ж	0,41[0,37;0,45]	0,42[0,39;0,46]	0,925358
	Ит.	0,42[0,38;0,46]	0,42[0,39;0,45]	0,999976
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

При анализе ИММЛЖ в подгруппах с учётом степени тяжести СОАГС все пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС независимо от степени тяжести СОАГС и пола имели признаки выраженной гипертрофии левого желудочка, получены статистически значимые отличия между значениями у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС легкой и тяжелой степени. Максимальный ИММЛЖ зафиксирован у пациентов с тяжелым СОАГС - 165 г/м^2 (Таблица 40).
Таблица 40. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС с учётом гендерных отличий.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяж. СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ИММЛЖ, г/м ²	М	164,5 [156;173]	167 [159;175]	172 [162;182]	0,616378	0,047629*	0,446197*
	Ж	149 [141,5;156,5]	154 [145;163]	157 [149;165]	0,241081	0,049163*	0,249539
	Ит.	160 [153;167]	161 [153;169]	165 [156;174]	0,767942	0,036241*	0,445327
ИОТ	М	0,43[0,4;0,46]	0,43 [0,39;0,47]	0,41 [0,37;0,45]	0,938972	0,993982	0,599724
	Ж	0,43[0,41;0,44]	0,42 [0,4;0,44]	0,42 [0,38;0,46]	0,923726	0,999277	0,525384
	Ит.	0,43[0,41;0,45]	0,43 [0,4;0,46]	0,4 [0,37;0,43]	0,926546	0,991867	0,557986
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)							

С учётом величины ИОТ и ИММЛЖ определялся вариант ремоделирования миокарда ЛЖ, результаты оценки представлены в таблице 41. Концентрическую гипертрофию ЛЖ имели 58% пациентов первой группы и 64% пациентов второй группы, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка была выявлена у 42% пациентов первой группы и у 36% пациентов второй группы, отличия статистически незначимы.

Таблица 41. Тип ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у пациентов, включенных в исследование, с учётом гендерных различий.

	1-ая группа пациенты с сочетанием СОАГС и ХСН, n=50		Итого асб. (%)	2-я группа пациенты с ХСН без СОАГС, n=50		Итого асб. (%)
	Мужчины (n=26)	Женщины (n=24)		Мужчины (n=27)	Женщины (n=23)	
Нормальное	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Концентр. ГЛЖ	16 (61,5%)	13 (54,2%)	29 (58%)	16 (59,3%)	16 (69,6%)	32 (64%)
Эксцентр. ГЛЖ	10 (38,5%)	11 (45,8%)	21 (42%)	11 (40,7%)	7 (30,4%)	18 (36%)

Среди пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС выявлено наибольшее количество пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ – 30% (Таблица 42). Таким образом, полученные нами данные отражают связь между тяжестью СОАГС и степенью ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН.

Таблица 42. Тип ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий.

Тип ремоделирования миокарда левого желудочка	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Нормальное	М	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ж	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ит.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Концентр. ГЛЖ	М	6 (54,5%)	6 (33,3%)	4 (19,1%)
	Ж	4 (36,4%)	7 (38,9%)	2 (9,5%)
	Ит.	10 (90,9%)	13 (72,2%)	6 (28,6%)
Эксцентр. ГЛЖ	М	1 (9,1%)	2 (11,1%)	7 (33,3%)
	Ж	0 (0%)	3 (16,7%)	8 (38,1%)
	Ит.	1 (9,1%)	5 (27,8%)	15 (71,4%)

Систолическую функцию левого желудочка оценивали на основании величины фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по Симпсон. По мнению Sin D.D et al. (2006 г.) сократимость миокарда также могут ухудшать гипоксия и гиперкапния [69].

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в первой группе составила 35%, во второй – 37% , результаты в Таблице 43, (p>0,05).

Таблица 43. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов, включенных в исследование, %.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50	P ₁₋₂
ФВЛЖ, %	М	35[29;41]	37,5[34;41]	0,270916
	Ж	32[29;35]	37[33;41]	0,224690
	Ит.	35[29;41]	37[33;41]	0,281954
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

При изучении ФВЛЖ у пациентов первой группы в зависимости от степени тяжести СОАГС отмечалась её снижение при утяжелении СОАГС, отличия были статистически значимы при сравнении показателей у пациентов с легким и тяжелым СОАГС, СОАГС средней степени тяжести и тяжелым СОАГС (Таблица 44). Фракция выброса ЛЖ отрицательно коррелировала с индексом апноэ/гипопноэ (r=-0,61, p=0,041394).

Таблица 44. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий, %.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяж. СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ФВЛЖ, %	М	39 [37;41]	36 [34;38]	29 [25;33]	0,860743	0,035987*	0,049064*
	Ж	40 [38;42]	37 [34;40]	28 [24;32]	0,0794323	0,032769*	0,047053*
	Ит.	41 [39;43]	36,5 [34;39]	28 [24;32]	0,6705358	0,029086*	0,046052*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)							

Результаты оценки систолической функции сердца согласно современным рекомендациям Европейского Общества кардиологов (2016 г.) представлены в таблице 45. Среди пациентов с ХСН без признаков СОАГС согласно данной классификации 4% пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и 26% пациентов с ХСН без СОАГС имели умеренное снижение фракции выброса левого желудочка.

Таблица 45. Систолическая функция левого желудочка сердца у пациентов, включенных в исследование, с учётом гендерных различий. сниженная

Фракция выброса левого желудочка сердца	1-ая группа пациенты с сочетанием СОАГС и ХСН, n=50		Итого асб. (%)	2-я группа пациенты с ХСН без СОАГС, n=50		Итого асб. (%)
	Мужчины (n=26)	Женщины (n=24)		Мужчины (n=27)	Женщины (n=23)	
Умеренные нарушения	2 (8%)	0 (0%)	2(4%)	10 (37%)	3 (13%)	13(26%)
Сниженная ФВ	24 (92%)	24 (100%)	48 (96%)	17 (63%)	20(87%)	37(74%)

Среди пациентов с ХСН в сочетании с СОАГс ФВЛЖ в пределах «средней зоны» определена у 2 (18,%) пациентов из 1-ой подгруппы с СОАГС легкой степени (Таблица 46).

Таблица 46. Систолическая функция левого желудочка сердца у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий.

Фракция выброса левого желудочка сердца	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Умеренные нарушения	М	2 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ж	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ит.	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Сниженная ФВ	М	5 (45,5%)	8 (44%)	11 (52%)
	Ж	4 (36,5%)	10 (56%)	10 (48%)
	Ит.	9 (82%)	18(100%)	21 (100%)

Диастолическая дисфункция ЛЖ относится к ранним признакам заболеваний миокарда и является важной причиной развития симптомов и клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний [70]. По данным Eskafi M. (2004 г.) тяжелое апноэ является фактором риска развития диастолической дисфункции ЛЖ независимо от геометрии ЛЖ, жесткости артериальной стенки, наличия ожирения и сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска. Развитие нарушений дыхания во сне (как обструктивного, так и центрального генеза) у пациентов с уже имеющейся ХСН отягощает течение последней и увеличивает риск развития неблагоприятных исходов [61]. Usui et al. (2011 г.) сообщают о взаимосвязи диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ с СОАГС [73, 74]. При оценке диастолической функции сердца опирались на доплер-ЭХО-кардиографические данные трансмитрального кровотока, на основании которых устанавливался тип наполнения ЛЖ.

Показатели трансмитрального кровотока в диастолу, полученные при доплер-ЭХО-КГ представлены в таблице 47.

Таблица 47. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50	P ₁₋₂
E, см/с	М	142[87;197]	109[80;138]	0,048725*
	Ж	158[124;192]	106,5[79;134]	0,047862*
	Ит.	149[110;188]	108[80;136]	0,049257*
A, см/с	М	76[58;94]	73,5[54;93]	0,799203
	Ж	74,5[59;90]	72[53;91]	0,799723
	Ит.	74,5[59;90]	73[57;89]	0,799247
e', см/с	М	8,5[5;12]	9[6;12]	0,649871
	Ж	8[5;11]	9[5;13]	0,799635
	Ит.	8[4,5;11,5]	9[6;12]	0,702669
E/A	М	1,8 [1,1;2,5]	1,4[0,8;2,0]	0,048351*
	Ж	1,9[1,2;2,6]	1,5[0,8;2,2]	0,042852*
	Ит.	1,9[1,3;2,5]	1,4[0,8;2,0]	0,048079*
IVRT, мс	М	82,5[53;112]	110[78;142]	0,048672*
	Ж	89[55;123]	121[90;152]	0,043294*
	Ит.	85,5[59;112]	115[84;146]	0,043671*
DT, мс	М	181[112;250]	211[136;286]	0,034268*
	Ж	178[125;231]	219[124;314]	0,042713*
	Ит.	179[126;232]	215[129;301]	0,046371*
E/e'	М	15,5[13;18]	11,5[9;14,]	0,046524*
	Ж	14[12;16]	12[10;14]	0,042253*
	Ит.	15[13;17]	12[10;14]	0,042109*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

Максимальная скорость раннего диастолического наполнения (E), отношение E/A и отношение E/Еа были статистически значимо выше у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, чем у пациентов с ХСН без СОАГС, (p<0,05).

При сравнении у пациентов 1-й группы показателей трансмитрального кровотока в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено статистически значимое повышение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) и снижение максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e'), повышение их соотношения (E/e'), (p<0,05), результаты в таблице 48.

Таблица 48. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий.

Показатель	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяж. СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
E, см/с	М	90[53;127]	114[58;169]	196 [115;277]	0,037347*	0,032862*	0,048659*
	Ж	71[47;95]	131,5 [66,3;197]	218 [144;292]	0,035419*	0,026395*	0,037961*
	Ит.	83[49;117]	124 [64;184]	207 [129;285]	0,035792*	0,027065*	0,039742*
A, см/с	М	68[56;80]	68 [58;78]	83 [67;99]	0,995720	0,048301*	0,049275*
	Ж	68[54;82]	71 [54;88]	81 [67;95]	0,893714	0,042457*	0,049361*
	Ит.	68 [56;80]	69 [55;83]	82 [67;97]	0,657916	0,049653*	0,049732*
e', см/с	М	11 [9;13]	9 [7;11]	6,5 [4;9]	0,047861*	0,037309*	0,039871*
	Ж	11 [10;12]	10 [7;13]	6 [5;7]	0,045473*	0,028284*	0,039635*
	Ит.	10 [6;14]	9 [5;13]	7 [4;10]	0,049835*	0,020639*	0,032669*
E/A	М	1,3 [0,8;1,8]	1,6 [0,8;2,4]	2,3 [1,8;2,8]	0,248642	0,042759*	0,048135*
	Ж	1,1 [0,8;1,4]	1,7 [0,9;2,3]	2,3 [1,9;2,8]	0,245319	0,043280*	0,048206*
	Ит.	1,2 [0,8;1,6]	1,6 [0,9;2,1]	2,3 [1,7;2,9]	0,247531	0,043542*	0,047439*
IVRT, мс	М	102 [63;141]	94 [56;132]	61 [32;90]	0,294065	0,039905*	0,048912*
	Ж	132,5 [78;178]	107 [52;162]	53,5 [31;76]	0,045408*	0,039405*	0,045753*
	Ит.	113 [68;158]	101 [53;149]	58 [32;84]	0,293861	0,032109*	0,042367*
DT, мс	М	215 [147;283]	200 [130;270]	145 [90;200]	0,043529*	0,029272*	0,037138*
	Ж	237,5 [182;293]	207 [132;282]	124,5 [88;161]	0,042362*	0,029791*	0,039401*
	Ит.	223 [161;285]	204 [133;275]	135 [88;182]	0,042891*	0,029674*	0,036632*
E/e'	М	11 [8;14]	13 [11;15]	16 [14;18]	0,239274	0,043926*	0,047124*
	Ж	12 [9;15]	14 [12;16]	16 [15;17]	0,235261	0,045241*	0,042683*

	Ит.	11,5 [9;14]	14 [12;16]	16 [15;17]	0,237812	0,046738*	0,042169*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)							

Самые высокие показатели обнаружены у пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (E) 207 см/с, максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') 7 см/с, отношения E/A 2,3 и E/e' 16. Выявленные изменения свидетельствуют о выраженной диастолической дисфункции у пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС.

Максимальная скорость раннего диастолического наполнения (E), максимальная скорость потока предсердной систолы (A), отношение скоростей потоков раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A), максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e'), отношение E/e' прямо коррелировали со значением ИАГ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) обратно коррелировали с ИАГ (Таблица 49). Полученные данные отражают влияние СОАГС на нарушение диастолической функции ЛЖ у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС при утяжелении СОАГС.

Таблица 49. Анализ корреляционной взаимосвязи между показателями трансмитрального кровотока в диастолу и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН.

Показатель	ИАГ	
	r	p
E, см/с	+0,62	0,039271
A, см/с	+0,51	0,028365
e', см/с	+0,55	0,027196
E/A	+0,59	0,033810
IVRT, мс	-0,62	0,027293
DT, мс	-0,67	0,021082
E/e'	+0,64	0,024609

Систолическое давление в легочной артерии отражает преднагрузку на левые отделы сердца. Высокие значения СДЛА ассоциированы с риском развития острой левожелудочковой недостаточности. Выявлены статистически значимые отличия по СДЛА у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС 39 мм.рт.ст. и пациентов с ХСН без СОАГС 33 мм.рт.ст., (p<0,05). У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС было обнаружено статистически значимое повышение СДЛА между подгруппами с легким и тяжелым СОАГС (p<0,05), таблица 51. Уровень СДЛА положительно коррелировал со значением ИАГ (r=+0,79, p=0,035498). Полученные данные позволяют предположить связь повышения степени тяжести СОАГС и роста преднагрузки на миокард ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Таблица 50. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов, включенных в исследование, мм. рт. ст.

Показатель	Пол	1-я группа – пациенты, имеющие сочетание ХСН и СОАГС, n=50	2-я группа – пациенты с ХСН без СОАГС n=50	P ₁₋₂
СДЛА, мм. рт. ст.	М	39[37;41]	33[32;35]	0,046428*
	Ж	38[36;40]	33[31;35]	0,048036*
	Ит.	39[36;41]	33[31;35]	0,048605*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)				

Таблица 51. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных отличий, мм. рт. ст.

Показатель	Пол	1-я подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-я подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
СДЛА, мм. рт. ст.	М	34[33;35]	37,5[36;39]	40[39;41]	0,039785*	0,037986*	0,042356*
	Ж	34,5[33;36]	37[36;38]	41[40;42]	0,048904*	0,037565*	0,048407*
	Ит.	34[33;35]	36[34;38]	41,5[41;42]	0,049702*	0,037672*	0,046574*
Примечание: «*» - отличия между группами достоверны, (p<0,05)							

По классификации Nishimura R.A. и Tajik A.J. (1997) с учётом показателей трансмитрального диастолического кровотока определялся тип наполнения ЛЖ в диастолу. Результаты представлены в таблице 52.

Таблица 52. Тип наполнения левого желудочка в диастолу у пациентов, включенных в исследование, с учётом гендерных различий.

Тип наполнения левого желудочка в диастолу	1-я группа пациенты с сочетанием СОАГС и ХСН, n=50		Итого асб. n=50 (%)	2-я группа пациенты с ХСН без СОАГС, n=50		Итого асб. n=50 (%)
	Мужчины (n=26)	Женщины (n=24)		Мужчины (n=27)	Женщины (n=23)	
Нормальный	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1 (2%)
Аномальное расслабление	5 (19%)	6 (25%)	11 (22%)	10 (37%)	10 (20%)	20 (40%)
Псевдонормальный	10 (39%)	6 (25%)	16 (32%)	11 (41%)	8 (44%)	19 (38%)
Рестриктивный	10 (39%)	12 (50%)	22 (44%)	6 (22%)	4 (17%)	10 (20%)

Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС в 2% имели нормальный тип наполнения ЛЖ, в 22% аномальное расслабление ЛЖ, в 32% псевдонормальный тип, в 44% рестриктивный. У пациентов с ХСН без СОАГС в 2% встречался нормальный тип наполнения ЛЖ, в 40% аномальное расслабление ЛЖ, в 38% псевдонормальный, в 20% рестриктивный тип. Следовательно, у пациентов с ХСН, ассоциированной с СОАГС, чаще встречался

рестриктивный тип наполнения ЛЖ, отражающий выраженное ремоделирование и истощение компенсаторных возможностей миокарда. При анализе вариантов наполнения ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено повышение доли пациентов с рестриктивным типом наполнения ЛЖ при возрастании тяжести СОАГС (Таблица 53), вероятность независимого распределения на основании критерия χ^2 0,3804%.

Таблица 53. Тип наполнения левого желудочка в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий.

Тип наполнения левого желудочка в диастолу	Пол	1-ая подгруппа Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа Среднетяжелый СОАГС, n=18	3-я подгруппа Тяжелый СОАГС, n=21
Нормальный	М	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ж	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ит.	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Аномальное расслабление	М	3 (27,3%)	2 (11,1%)	0 (0%)
	Ж	2 (18,2%)	4 (22,2%)	0 (0%)
	Ит.	5 (45,5%)	6 (33,3%)	0 (0%)
Псевдонормальный	М	2 (18,2%)	4 (22,2%)	4 (19,1%)
	Ж	2 (18,2%)	2 (11,1%)	2 (9,5%)
	Ит.	4 (36,4%)	6 (33,3%)	6 (28,6%)
Рестриктивный	М	1 (9,1%)	2 (11,1%)	7 (33,3%)
	Ж	0 (0%)	4 (22,2%)	8 (38,1%)
	Ит.	1 (9,1%)	6 (33,3%)	15 (71,4%)

Полученные данные позволяют предположить связь между степенью ночной десатурации и выраженностью нарушений диастолической функции сердца.

3.4 Оценка динамики показателей клинического состояния у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии

В соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна показанием к назначению лечения при СОАС является индекс апноэ/гипопноэ > 15 , а также все случаи, когда при индексе апноэ/гипопноэ > 5 имеется характерная клиническая симптоматика или сопутствующая сердечно-сосудистая патология [12]. Самым эффективным способом лечения СОАГС на сегодняшний день признана методика дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях во время сна (СРАР-терапия).

На втором этапе исследования изучалось влияние СРАР-терапии на клиническое состояние, качество жизни и показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев. Из пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени по средствам рандомизации методом «слепых конвертов» сформирована 1-ая группа наблюдения ($n=20$ пациентов), в которой пациенты получали СРАР-терапию, из них 10 (50%) мужчины и 10 (50%) женщины. Средний возраст пациентов $64,91 \pm 6,02$ года ($65,08 \pm 6,3$ лет у мужчин и $64,72 \pm 5,7$ года у женщин). Из оставшихся пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС была сформирована контрольная группа, не получавших длительную СРАР-терапию ($n=19$ человек), из них 9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%). Средний возраст пациентов $65,23 \pm 5,04$ года ($64,08 \pm 5,2$ лет у мужчин и $65,06 \pm 5,3$ года у женщин). При анализе возраста пациентов в группах статистически значимых различий не выявлено.

С целью оценки клинической эффективности СРАР-терапии у пациентов проводилось изучение основных респираторных показателей ПСГ, тестирование по скрининговой шкале апноэ сна, шкале Ерворث, Стендфордской шкале. Результаты представлены в таблице 54 и 55. По всем трем шкалам была прослежена статистически значимая положительная динамика уменьшения дневных симптомов СОАГС как у мужчин, так и у женщин, ($p < 0,05$). После 6 месяцев СРАР-терапии у всех пациентов согласно скрининговой шкале апноэ были минимально выражены симптомы СОАГС, результаты теста не отличались от результатов, полученных у лиц без СОАГС. По шкале Ерворث через 6 месяцев наблюдения у пациентов с СОАГС в сочетании с ХСН не было признаков дневной сонливости. По Стендфордской шкале на фоне СРАР-терапии все пациенты после пробуждения чувствовали себя бодрыми и энергичными. Максимальная разница результатов тестирования по шкалам апноэ до и после применения СРАР-терапии была выявлена у пациентов с тяжелым СОАГС, что подтверждает тесную зависимость дневных клинических симптомов СОАГС от степени ночной десатурации. У пациентов, не получавших длительную СРАР-терапию, статистически значимых отличий в начале наблюдения и через 6 месяцев не было получено.

Таблица 54. Результаты тестирования пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС по скрининговым шкалам апноэ до и после курса длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев, баллы.

Шкала	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19		P ₁₋₂	P ₃₋₄
	До ¹	Через 6 мес. ²	До ³	Через 6 мес. ⁴		
Скрининговая шкала апноэ сна	76,5[70;83]	17[11;23]	79[72;86]	79[73;85]	0,029851*	0,975359
Шкала Epworth	14,5[11;18]	8[7;9]	14[12;16]	14[12;16]	0,028017*	0,990946
Стендфордская шкала	6[5;7]	1,5[1;2]	6[5;7]	6,5[5;7]	0,000365*	0,006831

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)

Таблица 55. Результаты тестирования пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС по скрининговым шкалам апноэ с учётом гендерных различий и степени тяжести СОАГС до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев, баллы.

Шкала	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ ₁₋₃ абс.	Δ ₂₋₄ абс.	P ₁₋₃	P ₂₋₄
		СОАГС ср.ст.тяж. ¹ n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	СОАГС ср.ст.тяж. ¹ n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
Скрининг шкала апноэ сна	М	54,5 [53;56]	80 [72;88]	15 [12;18]	18 [14;22]	-35,5 [31;39]	-51 [47;55]	0,027564*	0,016354*
	Ж	54 [51;57]	80 [73;87]	15 [11;19]	18 [12;24]	-39 [36;42]	-51 [47;54]	0,018603*	0,026581*
	Ит.	54,5 [51;58]	79 [72;86]	15,5 [12;19]	18 [14;22]	-37 [34;40]	-51 [48;54]	0,009418*	0,008012*
Шкала Epworth	М	10 [9;11]	16 [14;18]	6 [5;7]	8 [6;10]	-3,5 [3;4]	-8,5 [8;9]	0,038654*	0,049764*
	Ж	9,5 [9;10]	16 [15;17]	6 [5;7]	8 [6;10]	-4,5 [4;5]	-8 [9;10]	0,030927*	0,040821*
	Ит.	10 [9;11]	17 [15;19]	6 [5;7]1	9 [8;10]	-4 [3;5]	-9 [8;10]	0,034085*	0,039731*
Стендфордская шкала	М	5[4;6]	6[5;7]	1,5[1;2]	2 [1,5;2,5]	-3 [2;4]2	-4 [3;5]	0,027649*	0,017293*
	Ж	5[4,5;5;5]	6[5;7]	1,5[1;2]	1,5[1;2]	-3,5 [3;4]	-4,5[4;5]	0,028361*	0,019883*
	Ит.	5[4;6]	6[5;7]	1,5[1;2]3	1,5[1;2]	-3,5 [3;4]	-4[3;5]	0,0386298	0,196297*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)

Показатели насыщенности крови кислородом на фоне долгосрочной СРАР-терапии статистически значимо улучшились, (p<0,05). ИАГ у пациентов мужского и женского пола достиг верхней границы нормы, уменьшилось количество эпизодов и продолжительность

десатураций, ($p < 0,05$), побочных эффектов за время проведения курса лечения не наблюдалось. Наилучшие результаты от СРАР-терапии были получены у пациентов с тяжелым СОАГС. У пациентов, не получавших длительную СРАР-терапию, статистически значимых отличий не было получено (Таблицы 56 и 57).

Таблица 56. Результаты кардиореспираторного мониторинга у ХСН в сочетании с СОАГС до и после курса длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19		P ₁₋₂	P ₃₋₄
	До ¹	Через 6 мес. ²	До ³	Через 6 мес. ⁴		
Highest SPO ₂ , %	98,5[98;99]	98,5[98;99]	98[97;99]	98[97;99]	0,999865	0,997569
Lowest SPO ₂ , %	64,5[58;71]	89[88;90]	62[58;66]	62,5[58;67]	0,047083*	0,993028
Mean SPO ₂ , %	86[83;89]	94,5[94;95]	85[82;88]	84[81;87]	0,046257*	0,958912
Total number of desat.	198,5[156;232]	31[16;47]	204[152;228]	208[156;239]	0,002189*	0,939827
AGI (ИАГ)	36[23;49]	6[4;8]	39[30;48]	39[30;48]	0,029384*	0,938724
Baseline SpO ₂	87[82;92]	94,5[92;97]	86[80;92]	85[81;89]	0,048219*	0,952718
Total timeSpO ₂ <89%, min	206[169;243]	19[12;26]	211[157;265]	207[154;260]	0,003625*	0,997601
Max continuous period SpO ₂ <89%, min	63[27;99]	9,5[4;15]	66[29;103]	67[30;104]	0,005782*	0,950973
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p < 0,05$)						

Таблица 57. Результаты кардиореспираторного мониторинга у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		СОАГС ср.ст. тяж. ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	СОАГС ср.ст. тяж. ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
Highest SPO ₂ ,%	М	98[97;99]	98 [97;99]	98,5 [98;99]	98,5 [98;99]	0,5 [0;1]	0,5 [0;1]	0,999375	0,990692
	Ж	98 [97;99]	98 [97;99]	98,5 [98;99]	98,5 [98;99]	0,5 [0;1]	0,5 [0;1]	0,982553	0,982619
	И т.	98 [97,5;98,5]	98 [97;99]	98,5 [98;99]	98,5 [98;99]	0,5 [0;1]	0,5 [0;1]	0,989162	0,999168
Lowest SPO ₂ ,%	М	67,5 [62;73]	55,5 [50;61]	89,5 [89;90]	88 [86;90]	21,5 [19;24]	31 [27;35]	0,048395*	0,042819*
	Ж	72 [68;76]	62 [56;68]	90 [89;91]	89 [88;90]	14,5 [10;19]	24 [19;29]	0,046352*	0,048625*
	И т.	70[66;74]	60 [54;66]	89,5 [89;90]	88,5 [87;90]	17,5 [14;21]	27,5 [24;31]	0,048206*	0,047602*
Mean SPO ₂ ,%	М	86 [82;90]	81 [78;84]	94 [90;98]	94,5 [93;96]	8 [6;10]	13 [11;15]	0,049082*	0,047076*
	Ж	86 [81;91]	84,5 [79;90]	94 [93;95]	94,5 [93;96]	4,5 [2;7]	9 [6;12]	0,056371	0,039728*
	И т.	88,5 [83;94]	83 [80;86]	94 [93;95]	94,5 [93;96]	6 [4;8]	11 [7;15]	0,048082*	0,038293*
Total number of desat.	М	135 [74;196]	240 [126;354]	25 [16;34]	34 [26;42]	-105,5 [54;157]	-198 [135;261]	0,001709*	0,001862*
	Ж	138 [64;212]	252 [102;292]	19 [10;28]	30 [17;43]	-112 [54;170]	-215 [119;311]	0,001289*	0,001273*
	И т.	136 [66;206]	248 [161;335]	27 [16;38]	32 [19;45]	-109 [63;194]	-208 [136;280]	0,001732*	0,001834*
AGI (ИАГ)	М	26 [22;30]	48 [36;60]	5,5 [4;7]	5,5 [3;8]	-22 [19;25]	-41 [30;52]	0,037416*	0,024821*
	Ж	24 [21;27]	45 [36;54]	5 [4;6]	5 [3;7]	-22,5 [19;26]	-39 [32;46]	0,030275*	0,027403*
	И т.	25 [21;29]	47 [35;59]	5 [3;7]	6 [4;8]	-22 [19;25]	-40 [29;51]	0,032014*	0,028642*
Baseline SpO ₂	М	88 [83;93]	84 [78;90]	93 [91;95]	92 [91;93]	6 [2;10]	8,5 [4;13]	0,048397*	0,048503*
	Ж	91,5 [88;95]	87 [84;90]	93,5 [91;96]	93 [91;95]	1,5 [1;2]	4,5 [2;7]	0,182619	0,192903

	И т.	89 [84;94]	85,5 [81;90]	93,5 [91;96]	92 [90;94]	3,5 [1;6]	6,5 [6;7]	0,058473	0,048079*
Total time SpO2 <89%, min	М	182,5 [112;253]	309 [198; 420]	21 [9;33]	24 [12;36]	-84 [56;112]	-275 [186; 364]	0,001631*	0,001032*
	Ж	127 [39;215]	275 [198; 32]	14 [5;23]	16,5 [7;26]	-72 [53;91]	-87 [49;125]	0,001057*	0,000935*
	И т.	156,5 [84;229]	247 [169; 325]	17 [7;27]	26 [8;44]	-89 [65;113]	-180 [142; 218]	0,001483*	0,001024*
Max continuo us period SpO2 <89%, min	М	57 [26;88]	93 [44;142]	8 [6;10]	13,5 [8;19]	-21 [17;25]	-62 [34;90]	0,029183*	0,027342*
	Ж	44 [19;69]	68 [27;109]	7,5 [3;12]	16 [8;24]	-29 [16;42]	-35 [9;61]	0,026367*	0,028406*
	И т.	48,5 [29;68]	74 [48;100]	8 [4;12]	15 [9;21]	-14 [6;22]	-44 [27;61]	0,027408*	0,028309*
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)									

Статистически значимые отличия были получены у пациентов с 1-ой группы при оценке максимальной и средней ночной частоты сердечных сокращений до и после применения терапии, (p<0,05), результаты представлены в таблице 58. Среднее значение ЧСС в ночное время на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировала со снижением ИАГ (r=+0,61, p=0,027098). Полученные данные свидетельствуют о снижении тонуса симпатической нервной системы при восстановлении нормального уровня ночной сатурации. У пациентов 2-ой группы статистически значимых отличий средней ночной ЧСС (до 85[80;89] уд/мин, через 6 месяцев 87[84;90] уд/мин), минимальной ночной ЧСС (до 44[40;48] уд/мин, через 6 месяцев 43[40;46] уд/мин) и максимальной ЧСС (до 130[127;133] уд/мин, через 6 месяцев 129[125;134] уд/мин) при сравнении параметров через 6 месяцев получено не было, (p>0,05).

Таблица 58. Основные показатели ночного ЭКГ-мониторирования у с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяж СОАГС ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	СОАГС ср. ст. тяж. ³ , n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
ЧСС ноч. ср., уд./мин	М	82 [64;100]	88 [69;107]	61,5 [58;65]	63 [60;66]	-18 [13;23]	-15 [9;21]	0,089364	0,086065
	Ж	80 [64;96]	86 [77;95]	62 [60;64]	63 [59;67]	-7 [2;12]	-10,5 [3;18]	0,047638*	0,498739*
	И т.	81,5 [64;99]	85 [66;104]	62 [60;64]	63 [59;67]	-12 [9;15]	-13 [8;18]	0,047387*	0,046083*
ЧСС ноч. min, уд./мин	М	46 [42;50]	42,5 [40;45]	50,5 [48;53]	44 [42;48]	4 [2;6]	2 [1;3]	0,797863	0,747931
	Ж	48 [44;52]	41 [40;42]	52 [48;54]	45,5 [43;47]	4 [2;6]	4 [1;7]	0,705842	0,749836
	И т.	47 [45;49]	42 [40;44]	51,5 [48;55]	45 [43;47]	3 [1;5]	3 [2;4]	0,796425	0,778032
ЧСС ноч. max, уд./мин	М	118 [97;139]	121,5 [100;143]	80 [75;85]	80 [74;86]	-24 [9;39]	-31 [15;47]	0,038754*	0,038164*
	Ж	120 [98;142]	123,5 [103;144]	81 [78;84]	81 [76;86]	-35 [22;48]	-29 [17;41]	0,033826*	0,031793*
	И т.	119 [98;140]	123 [102;144]	80 [76;84]	80 [74;86]	-30 [24;36]	-31 [23;39]	0,035847*	0,036952*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)

ХСН ИБ стадии по Стражеско-Василенко была выявлена у 8 пациентов (40%), получавших СРАР-терапию, и у 7 (37%) пациентов, не получавших СРАР-терапию, остальные пациенты имели ХСН IIА стадию по Стражеско-Василенко. У пациентов с тяжелым СОАГС, получавших СРАР-терапию, ХСН 2Б определена у 6 пациентов (30%), среди пациентов с тяжелым СОАГС, не получавших СРАР-терапию, ХСН 2Б стадии обнаружена у 5 пациентов (26%). Согласно классификации АСС/АНА (2005 г.) стадию В имели 5% 1-ой группы и 5% пациентов 2-ой группы, стадию С имели 95% 1-ой и 95% 2-ой группы.

Средний результат теста с шестиминутной ходьбой в 1-ой группе до применения СРАР-терапии у пациентов с СОАГС средней степени тяжести был равен 337 м, у пациентов с тяжелым СОАГС 232,5 м. После шестимесячного курса СРАР-терапии было обнаружено статистически значимое увеличение дистанции, преодолеваемой пациентами в тесте с

шестиминутной ходьбой (475[388,7;561] м для пациентов с СОАГС средней степени тяжести и 371[305,4;437] м для пациентов с тяжелым СОАГС), результаты в таблице 59.

Таблица 59. Результаты теста с шестиминутной ходьбой пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев, метры.

Шкала	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяжелый СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
ТШХ, м	М	328,5 [216; 441]	244 [148; 340]	457 [364; 550]	392 [325; 459]	142,5 [99; 186]	146 [104; 188]	0,038724*	0,029735*
	Ж	342 [247;437]	222 [139; 305]	490 [408; 572]	348 [289; 407]	157 [116; 198]	134 [109; 159]	0,039563*	0,039072*
	Ит.	337 [235;439]	232,5 [148; 317]	475 [389; 561]	371 [305; 437]	151 [109; 193]	140 [105; 175]	0,042309*	0,038265*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)

При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результата теста с шестиминутной ходьбой и снижением индекса апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии получена средней силы отрицательная корреляция ($r=-0,58$, $p=0,030747$). Полученные данные свидетельствуют о повышении толерантности к физической нагрузке пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС после курса СРАР-терапии в течение 6 месяцев. В группе контроля у пациентов, не получавших СРАР-терапию, в начале исследования результат по ТШХ составил 258[180;336] м, через 6 месяцев - 262 [178;346] м, отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$).

В обеих группах до проведения СРАР-терапии большинство пациентов имели III функциональный класс ХСН по NYHA, оцененный на основании ТШХ: 55% пациентов из 1-ой группы и 58% пациентов из второй группы. После проведения СРАР-терапии в 1-ой группе увеличился удельный вес с первым функциональным классом ХСН по NYHA (33% пациентов с СОАГС средней степени тяжести и 9% с тяжелым СОАГС), уменьшилось количество пациентов с третьим ФК по NYHA (11% и 9% соответственно), результаты в таблице 60. Полученные данные свидетельствуют об улучшении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии.

Таблица 60. Распределение пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от функционального класса ХСН по NYHA.

Функциональный класс ХСН по NYHA	Сроки	1-ая группа - Пациенты с ХСН и СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН и СОАГС, без СРАР-терапии, n=19	
		Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=11	Среднетяжелый СОАГС, 2039;n=9	Тяжелый СОАГС, n=10
ФК I	До	1 (11%)	0 (0%)	1 (12%)	0 (0%)
	Через 6 мес.	3 (33%)	1 (9%)	1 (12%)	0 (0%)
ФК II	До	5 (56%)	3 (27%)	4 (44%)	3 (30%)
	Через 6 мес.	5 (56%)	8 (73%)	4 (44%)	3 (30%)
ФК III	До	3 (33%)	8 (73%)	4 (44%)	7 (70%)
	Через 6 мес.	1 (11%)	1 (9%)	4 (44%)	7 (70%)

Средний балл по ШОКС до применения СРАР-терапии составил 7 баллов, после применения - 4 балла. Динамика результатов оценки по ШОКС прямо коррелировала со снижением уровня ИАГ, отражающим степень выраженности нарушений дыхания во сне. На фоне длительной СРАР-терапии выявлено уменьшение количества баллов, набранных пациентами в обеих подгруппах, что свидетельствует о положительном эффекте длительной СРАР-терапии не только на клинические проявления СОАГС, но и на выраженность симптомов ХСН (Таблица 61). Отличия между подгруппами были статистически значимы независимо от пола пациентов, ($p < 0,05$).

Таблица 61. Результаты оценки по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев, баллы.

Шкала	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяжелый СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
ШОКС, баллы	М	7[5;9]	7,5[6;9]	4[3;5]	5[4;6]	-3 [2;4]	-2,5 [2;3]	0,038062*	0,032751*
	Ж	6[5;7]	8[7;9]	3[2;4]	5[4;6]	-3 [2;4]	-3 [2;4]	0,038674*	0,032968*
	Ит.	6,5[5;8]	7,5[6;9]	3[2;4]	5[4;6]	-3 [2;4]	-3 [2;4]	0,035205*	0,039672*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p < 0,05$)

Динамика результатов оценки по ШОКС у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировала со снижением индекса

апноэ/гипопноэ ($r=+0,53$, $p=0,038608$). В группе пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших СРАР-терапию, средний балл по ШОКС до начала исследования составил 6[5;7] балла, через 6 месяцев достоверных изменений по данному показателю получено не было - 5,5 [5;6] балла, ($p<0,05$).

У пациентов 1-ой группы до проведения СРАР-терапии уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) при СОАГС средней степени тяжести достигал 2345 пг/мл, у пациентов с тяжелым СОАГС - 3756 пг/мл. После шестимесячного курса СРАР-терапии данный показатель статистически значимо снизился в обеих подгруппах: до 246 пг/мл у пациентов с СОАГС средней степени тяжести и до 406,4 пг/мл у пациентов с СОАГС тяжелой степени (Таблица 62). У пациентов 2-ой группы, не получавших СРАР-терапию, на момент начала исследования уровень NT-proBNP был 3696 [3336;4056] пг/мл, через 6 месяцев статистически значимых изменений в уровне данного показателя не выявлено – 3682 [3334;4030] пг/мл, ($p>0,05$).

Таблица 62. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяжелый СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
NT-proBNP, пг/мл	М	2404 [2038; 2770]	3894,5 [3510; 4279]	235 [197; 273]	395 [291; 499]	-2168 [1896; 2440]	-3363,5 [2766; 3961]	0,003826*	0,002807*
	Ж	2288 [1949; 2627]	3871 [3505; 4237]	255 [215; 295]	419 [353; 485]	-2124 [1914; 2334]	-3329 [2862; 3796]	0,003287*	0,002984*
	Ит.	2345 [1987; 2703]	3756 [3383; 4129]	246 [207; 285]	406 [316; 495]	-2159 [1897; 2421]	-3261,5 [2354; 4169]	0,003691*	0,002853*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p<0,05$)

При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой уровня NT-proBNP и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии получена сильная корреляция ($r=+0,81$, $p=0,022564$). Таким образом, длительная СРАР-терапия приводит к снижению выработки BNP, отражающего степень компенсации ХСН.

3.5 Качество жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии

У пациентов с ХСН и СОАГС 1-ой группы по MHLFQ до применения СРАР-терапии было выявлено низкое качество жизни (75 баллов). Пациенты с тяжелым СОАГС имели наихудшие показатели качества жизни среди пациентов своей группы (Таблица 99). После 6 месяцев СРАР-терапии отмечалось статистически значимое улучшение результатов по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) в 1-ой группе: 34,5 балла у пациентов с СОАГС средней степени тяжести и 41 балла для пациентов с тяжелым СОАГС, ($p < 0,05$), результаты в таблице 63. У пациентов 2-ой группы статистически значимых изменений в качестве жизни через 6 месяцев прослежено не было (76[70;82] и 75[68;81] балла в начале и по окончании исследования), $p > 0,05$.

Таблица 63. Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Средне тяж. СОАГ С ¹ n=9	Тяж. СОАГ С ² n=11	Среднетяж. СОАГС ³ n=9	Тяж. СОАГС ⁴ n=11				
Оценка по MHLFQ, баллы	М	75 [68;82]	76 [69;83]	35 [29;41]	39 [34;44]	36 [33; 39]	33 [30,5; 35]	0,020987*	0,0263781*
	Ж	73,5 [68;79]	77 [69;85]	34 [28;40]	42 [31;53]	36 [34; 38]	32 [30; 34]	0,027483*	0,0284029*
	Ит.	75 [68;82]	76,5 [69;84]	34,5 [28;41]	41 [30;52]	37 [34; 40]	33 [31; 35]	0,023792*	0,0253796*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p < 0,05$)

Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН в динамике на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировали со снижением ИАГ ($r = +0,80$, $p = 0,022087$). Таким образом, СРАР-терапии способствует улучшению качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Результаты тестирования по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) представлены в таблице 70. До применения СРАР-

терапии пациенты 1-ой группы с СОАГС средней степени тяжести по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) имели симптомы субклинически выраженных тревоги и депрессии, пациенты с тяжелым СОАГС – клинически выраженной тревоги и депрессии. После курса длительной СРАР-терапии у всех пациентов вне зависимости от тяжести сопутствующего СОАГС отсутствовали симптомы тревоги и депрессии по шкале HADS (Таблица 64). Отличия были статистически значимы, ($p < 0,05$). У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших СРАР-терапию, в начале исследования были выявлены признаки клинически выраженной тревоги (14[13;15] балла) и депрессии (15[14;16] балла), через 6 месяцев признаки тревоги и депрессии сохранялись (14[13;15] и 15[14;16] балла соответственно), ($p > 0,05$).

Таблица 64. Результаты оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
HADS тревога, баллы	М	10 [9;11]	14,5 [13;15]	6[5;7]	7[6;8]	-5,5 [4;7]	-7 [6;8]	0,024792*	0,024767*
	Ж	10,5 [9;12]	15 [14;16]	5 [4,5;5,5]	7 [6,8]	-5 [4;6]	-7 [6;8]	0,027488*	0,026381*
	Ит.	10 [9;11]	15 [14;16]	5,5 [5;6]	7 [6;8]	-5 [4;6]	-6 [5,5;8]	0,027386*	0,020463*
HADS депрессия, баллы	М	10 [9;11]	15 [13;17]	5 [4;6]	6 [5;7]	-5 [4;6]	-10,5 [9;12]	0,021573*	0,020647*
	Ж	10 [9;11]	15 [14;16]	5 [4,5;5,5]	7 [6;8]	-5 [4;6]	-10 [9;11]	0,027148*	0,029736*
	Ит.	10 [9;11]	15 [14;16]	5 [4;6]	6 [5;7]	-6 [5;7]	-10 [9;11]	0,024309*	0,026531*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p < 0,05$)

При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результатов оценки по шкале тревоги (HADS) и индексом апноэ/гипопноэ ($r = +0,78$, $p = 0,027832$), результатов по шкале депрессии (HADS) и ИАГ ($r = +0,66$, $p = 0,029378$) у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии получены положительные корреляции средней силы. Полученные данные отражают положительное воздействие длительной СРАР-терапии на качество жизни и психологическое благополучие пациентов с в сочетании с СОАГС.

3.6 Оценка динамики показателей функции левого желудочка у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии

Средние значения основных размеров и объемов камер сердца пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС до и после СРАР-терапии в течение 6 месяцев представлены в таблице 65 и 66.

Таблица 65. Размеры и объемы камер сердца по данным ЭХО-КГ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС до и после курса длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19		P ₁₋₂	P ₃₋₄
	До ¹	Через 6 месяцев ²	До ³	Через 6 месяцев ⁴		
ИКДОЛЖ, мл/м ²	109 [102;116]	104 [96;112]	110 [102;118]	110 [103;117]	0,589097	0,998256
ИКСОЛЖ, мл/м ²	57 [54;60]	54 [51;57]	59 [55;63]	59 [54;64]	0,694280	0,935727
ИОЛП, мл/м ²	41 [39;43]	39 [36;42]	42,5 [40;45]	42 [40;44]	0,438918	0,990387
ТСЗЛЖ, мм	12[11;13]	12,5[10;15]	12[11;13]	12[11;13]	0,997126	0,948064
ТМЖП, мм	12[11;13]	12[11;13]	12[11;13]	12[11;13]	0,997056	0,996238
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)						

У пациентов 1-ой и 2-ой группы с сочетанием ХСН и СОАГС при измерении объемов и размеров камер сердца по ЭХО-КГ до применения СРАР-терапии были выявлены признаки выраженного ремоделирования: ИКДОЛЖ 109 мл/м² и 110 мл/м², ИКСОЛЖ 57 мл/м² и 59 мл/м², ИОЛП 41 мл/м² и 42,5 мл/м² соответственно. Достоверных отличий между показателями в подгруппах в зависимости от степени тяжести СОАГС не выявлено, (p>0,05), размеры и объемы камер сердца, индексированные к площади поверхности тела пациента были выше у пациентов с тяжелым СОАГС (Таблица 104). На фоне длительной СРАР-терапии у пациентов 1-ой группы прослежено незначительное снижение величины объемов сердца (ИКДОЛЖ 104 мл/м², ИКСОЛЖ 54 мл/м², ИОЛП 39 мл/м²), статистически значимых отличий получено не было, (p>0,05). Средние значения ТМЖП (12 мм) и ТЗСЛЖ(12 мм) до СРАР-терапии у данной группы пациентов соответствовали легкой и средней степени гипертрофии левого желудочка. После шестимесячного курса СРАР-терапии показатели практически не претерпели изменений.

Таблица 66. Размеры и объемы камер сердца по данным ЭХО-КГ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяж СОАГС ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	Среднетяж. СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
ИКДОЛЖ, мл/м ²	М	96 [87;105]	112 [103;121]	93 [84;102]	108 [100;116]	-3,8 [3,1; 4,5]	-4 [3,5; 4,5]	0,693782	0,563913
	Ж	95 [92;98]	113 [106;120]	91 [88;94]	111 [102;120]	-4 [3;5]	-4 [3;5]	0,549372	0,559382
	И т.	95,5 [88;103]	113 [105;121]	92 [85;99]	109 [101;117]	-4 [3;5]	-4 [3;5]	0,586392	0,583291
ИКСОЛЖ, мл/м ²	М	53 [49;57]	58 [54;62]	47 [43;51]	56 [51;61]	-4,5 [3;6]	-3,5 [2;5]	0,384267	0,448029
	Ж	55 [52;58]	61 [57;65]	53 [50;56]	57 [53;61]	-3,5 [3;4]	-4 [3;5]	0,482628	0,598392
	И т.	54 [51;57]	59 [57;61]	50 [47;53]	56 [52;60]	-4 [3;5]	-4,5 [3,5,5]	0,412930	0,520984
ИОЛП, мл/м ²	М	39 [36;42]	43 [41;45]	36 [34;38]	41 [40;42]	-2,5 [1;4]	-2 [1;3]	0,593726	0,580382
	Ж	38 [35;41]	43 [41;45]	35 [33;37]	41 [38;44]	-2 [1;3]	-2 [1;3]	0,609398	0,595049
	И т.	38 [36;40]	43 [41;45]	36 [34;38]	41 [39;43]	-2,5 [1;3]	-2 [1;3]	0,594302	0,593784
ТСЗЛЖ, мм	М	11,5 [10;13]	13 [11;15]	11 [9;13]	13 [11;15]	-0,2 [0;0,4]	-0,1 [0;0,2]	0,999979	0,999993
	Ж	11,5 [11;12]	12 [11;13]	11,5 [11;12]	12 [11;13]	-0,2 [0;0,4]	-0,1 [0;0,2]	0,999906	0,999914
	И т.	11,5 [10;13]	12,5 [11;14]	11 [10;12]	12,5 [11;14]	-0,1 [0;0,2]	-0,1 [0;0,2]	0,999726	0,999893
ТМЖП, мм	М	11,5 [10;13]	13 [11;15]	11,5 [10;13]	13 [11;15]	-0,2 [0;0,3]	-0,1 [0;0,2]	0,999918	0,999978
	Ж	12 [10;14]	12 [11;13]	12 [10;14]	12 [11;13]	-0,1 [0;0,2]	-0,1 [0;0,2]	0,999994	0,999997
	И т.	12 [10;14]	12,5 [11;14]	12 [11;13]	12 [11;13]	-0,1 [0;0,2]	-0,1 [0;0,2]	0,999991	0,999996

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)

Получены положительные слабой силы корреляции между динамикой ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ, ИОЛП и снижением ИАГ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии (Таблица 67).

Таблица 67. Анализ корреляционной взаимосвязи между динамикой объемов камер сердца по данным ЭХО-КГ и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной CPAP-терапии.

Показатель	ΔИАГ	
	r	p
ΔИКДОЛЖ, мл/м ²	+0,37	0,028753
ΔИКСОЛЖ, мл/м ²	+0,34	0,037932
ΔИОЛП, мл/м ²	+0,30	0,041286

После 6 месяцев CPAP-терапии обнаружено незначительное уменьшение ИММЛЖ у пациентов 1-ой группы. Отличия между результатами (Таблица 68), полученными до и после проведения курса CPAP-терапии были статистически незначимы, ($p>0,05$). Корреляционной взаимосвязи между ИММЛЖ, ИОТ и индексом апноэ/гипопноэ на фоне длительной CPAP-терапии не было прослежено. У пациентов 2-ой группы до начала исследования средний ИММЛЖ составил 163[156;170] г/м², через 6 месяцев средний ИММЛЖ был 163[159;167] г/м², ($p>0,05$).

Таблица 68. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ) по данным ЭХО-КГ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения CPAP-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения CPAP-терапии		После CPAP-терапии в течение 6 месяцев		Δ ₁₋₃ абс.	Δ ₂₋₄ абс.	P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяжелый СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
ИММЛЖ г/м ²	М	165 [152;178]	172 [161;183]	161 [154;168]	169 [161;178]	-3 [2;4]	-3,5 [2;5]	0,928067	0,935812
	Ж	161 [154;168]	160 [152;168]	159 [152;166]	160 [152;168]	-2 [1;3]	-2 [1;3]	0,965427	0,999374
	Ит.	162 [154;170]	166 [158;174]	160 [153;167]	163 [155;171]	-3 [2;4]	-3 [2;4]	0,979368	0,987365
ИОТ	М	0,43 [0,4;0,45]	0,41 [0,4;0,42]	0,43 [0,42;0,44]	0,41 [0,39;0,43]	-0,005 [0;0,01]	-0,01 [0;0,02]	0,999426	0,997963
	Ж	0,42 [0,39;0,45]	0,41 [0,37;0,45]	0,42 [0,4;0,44]	0,42 [0,39;0,45]	-0,005 [0;0,01]	-0,005 [0;0,01]	0,999184	0,999753
	Ит.	0,43 [0,4;0,46]	0,4 [0,36;0,44]	0,43 [0,41;0,45]	0,41 [0,37;0,45]	-0,005 [0;0,01]	-0,01 [0;0,02]	0,999679	0,998493

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p<0,05$)

С учётом величины ИОТ и ИММЛЖ определялся вариант ремоделирования миокарда ЛЖ. Концентрическая ГЛЖ была выявлена у 56% пациентов с СОАГС средней степени тяжести и у 50% пациентов с тяжелым СОАГС. Эксцентрическая ГЛЖ обнаружена у 55% пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, получавших СРАР-терапию, и у 58% пациентов, не получавших СРАР-терапию. Как видно из таблицы 69, тип ремоделирования миокарда ЛЖ через 6 месяцев остался неизменным у пациентов обеих групп.

Таблица 69. Тип ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Тип ремоделирования левого желудочка	Сроки	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19	
		Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=11	Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=11
Нормальное	До	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Через 6 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Концентр. ГЛЖ	До	5 (56%)	4 (36%)	4 (44%)	4 (40%)
	Через 6 мес.	5 (56%)	4 (36%)	4 (44%)	4 (40%)
Эксцентр. ГЛЖ	До	4 (44%)	7 (64%)	5 (56%)	6(60%)
	Через 6 мес.	4 (44%)	7 (64%)	5 (56%)	6 (60%)

Систолическую функцию левого желудочка в исследовании оценивали на основании величины фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), определенной биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона).

Среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов 1-ой группы до применения СРАР-терапии составляло 34%, после - 36%, отличия недостоверны, ($p>0,05$). Прирост ФВЛЖ на фоне данного метода терапии был более выражен у пациентов с тяжелым СОАГС: +3,2 % против +2,9% у пациентов с СОАГС средней степени тяжести (Таблица 70). У пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии была выявлена отрицательная средней силы корреляция между динамикой фракции выброса левого желудочка по данным ЭХО-КГ и снижением индекса апноэ/гипопноэ ($r=-0,78$, $p=0,026240$), что отражает связь между степенью тяжести СОАГС и нарушением систолической функции сердца. У пациентов 2-ой группы на момент включения в исследование ФВЛЖ равнялась 32[28;36]%, через 6 месяцев ФВЛЖ достоверно не изменилась – 33[30;36]%, ($p>0,05$).

Таблица 70. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяжелый СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
ФВЛЖ, %	М	37 [33;41]	29 [26;32]	42 [38;46]	31 [28;34]	4,4 [3,5; 4,3]	2,8 [2,2; 3,4]	0,709762	0,890278
	Ж	36, [33;39]	27 [23;31]	37 [35;39]	29 [26;32]	3 [2;4]	2,5 [2;3]	0,983875	0,790643
	Ит.	36 [32;40]	28 [25;31]	39 [35;43]	30 [27;33]	3 [2;4]	2,5 [2;3]	0,789041	0,768021
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)									

Результаты оценки систолической функции сердца согласно современным рекомендациям Европейского Общества кардиологов (2016 г.) представлены в таблице 71. После 6 месяцев СРАР-терапии доля пациентов с умеренным нарушением ФВЛЖ в 1-ой группы повысилась с 5% до 15%, во 2-ой группе таких изменений не прослежено.

Таблица 71. Систолическая функция левого желудочка сердца у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Систолическая функция левого желудочка сердца	Сроки	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19	
		Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=11	Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=10
Умеренные нарушения ФВЛЖ	До	1 (11%)	0 (0%)	1(11%)	0 (0%)
	Через 6 мес.	3 (33%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Сниженная	До	8 (89%)	11(100%)	8 (89%)	10 (100%)
	Через 6 мес.	6 (67%)	11 (100%)	8 (89%)	10 (100%)

Таким образом, устранение повторяющихся эпизодов десатурации в ночное время при использовании длительной СРАР-терапии не приводило к достоверному улучшению систолической функции левого желудочка в настоящем исследовании.

Диастолическая дисфункция ЛЖ относится к ранним признакам заболеваний миокарда и является важной причиной развития симптомов и клинических исходов сердечно-сосудистых

заболеваний [24, 73]. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу, полученные при доплер-ЭХО-КГ представлены в таблицах 72 и 73.

Таблица 72. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС до и после курса длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19		P ₁₋₂	P ₃₋₄
	До ¹	Через 6 месяцев ²	До ³	Через 6 месяцев ⁴		
E, см/с	179 [131;227]	143[94;192]	185 [138;232]	186 [143;229]	0,049074*	0,906426
A, см/с	77[62;92]	82[68;96]	79[62;96]	78,5[61;96]	0,425437	0,917203
e', см/с	8[6;10]	11[9;13]	8[7;9]	8[6;10]	0,046753*	0,864785
E/A	2,2[1;3,4]	1,9[1;2,8]	2,2[1,1;3,2]	2[1;3]	0,040972*	0,873912
IVRT, мс	76,5[55;98]	91[72;110]	79 [57;101]	77[59;95]	0,048875*	0,895403
DT, мс	157 [123;191]	179 [143;215]	159 [126;192]	148 [116;180]	0,047036*	0,983020
E/e'	14,5[14;15]	12[11;13]	15[14;16]	15,5[15;16]	0,039693*	0,837415
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)						

После 6 месяцев СРАР-терапии у пациентов 1-ой группы выявлено статистически значимое снижение максимальных скоростей раннего (E) и позднего диастолического наполнения (A), увеличение максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e'), времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), p<0,05. Было отмечено статистически значимое снижение величины соотношений E/A, E/e'. У пациентов 2-ой группы, не получавших длительную СРАР-терапии, достоверных отличий в показателях трансмитрального кровотока через 6 месяцев терапии получено не было.

Таблица 73. Показатели транзитного кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Среднетяжелый СОАГС ¹ , n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	Среднетяжелый СОАГС ³ , n=9	Тяж. СОАГС ⁴ , n=11				
Е, см/с	М	113 [51;175]	195 [134;256]	129 [72;186]	188 [121;255]	9 [6;12]	-11 [9;13]	0,045063*	0,048752*
	Ж	116 [41;191]	215 [152;278]	138 [65;211]	185,5 [126;245]	10 [8;12]	-13 [11;15]	0,048645*	0,048734*
	Ит.	114 [47;181]	205 [144;266]	130 [65;195]	187 [124;250]	12 [10;14]	-13 [11;15]	0,049210*	0,040486*
А, см/с	М	67 [56;78]	82,5 [70;95]	71,5 [62;81]	91 [77;105]	4 [2;6]	8 [5;11]	0,885362	0,752861
	Ж	69 [57;81]	80,5 [68;93]	79 [65;93]	87 [75;99]	8,5 [7;10]	7 [5;9]	0,784038	0,904577
	Ит.	68 [56;80]	81,5 [69;94]	76 [54;98]	89 [76;102]	6 [5;7]	7 [6;8]	0,793467	0,856934
е', см/с	М	8,5[5;12]	7[4;10]	11[8;14]	10[7;13]	3[2;4]	3[2;4]	0,246082	0,489631
	Ж	8[5;11]	7[5;9]	11[7;15]	9,5[8;11]	4[3;5]	3[2;4]	0,046951	0,046205*
	Ит.	8[5;11]	7[4;10]	11[7;15]	10[6;16]	3[2;4]	3[2;4]	0,046796*	0,040364*
Е/А	М	1,6[1;2,2]	2,5[2;3]	1,5[1;2]	2[1,5;2,5]	-0,2 [0,1;0,3]	-0,2 [0,1;0,3]	0,040579*	0,046543*
	Ж	1,8 [1,5;2,3]	2,4 [2,2;2,6]	1,5 [1,3;1,7]	1,8 [1,4;2,2]8	-0,3 [0,2;0,4]	-0,4 [0,3;0,5]	0,046892*	0,047835*
	Ит.	1,7 [1,3;2,2]	2,5 [2,2;2,8]	1,5 [1,2;1,8]	1,9 [1,4;2,4]	-0,3 [0,2;0,4]	-0,3 [0,2;0,4]	0,047649*	0,040421*
IVRT, мс	М	89,5 [53;126]	62 [41;83]	111,5 [82;141]	81 [59;103]	12 [8;16]	12 [9;15]	0,048248*	0,043852*
	Ж	93 [55;131]	56 [34;78]	112 [74;150]	74 [56;92]	13 [9;17]	15 [10;20]	0,042041*	0,049748*
	Ит.	91 [55;127]	58 [36;80]	112 [78;146]	78 [57;99]	14 [10;18]	16 [13;19]	0,040426*	0,045974*

DT, мс	М	194 [147;241]	135,5 [91;180]	227,5 [183;272]	170 [128;212]	17 [12;23]	24 [19;29]	0,043087*	0,042031*
	Ж	197 [152;242]	124 [88;160]	226 [174;278]	160 [124;196]	23 [19;27]	22 [18;26]	0,042725*	0,040878*
	Ит.	196 [121;271]	129 [92;166]7	227 [179;275]	166 [127;205]	21 [17;25]	27 [21;34]	0,043082*	0,040356*
E/e'	М	13,5 [10;17]	16 [15;17]	11 [9;13]	12 [11;13]	-3[2;4]	-3,5 [2;5]	0,043647*	0,043158*
	Ж	13 [10;16]	16 [15;17]	10 [7;13]	12 [11;13]	-3 [2;4]	-3,5 [2;5]	0,048305*	0,042736*
	Ит.	13,5 [10;17]	16 [15;17]	11 [9;13]	12 [11;13]	-3 [2;4]	-3 [2;4]	0,049603*	0,044829*
Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, (p<0,05)									

При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой показателей диастолического трансмитрального кровотока и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной CPAP-терапии были получены положительные корреляции между динамикой ИАГ и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения (E), динамикой ИАГ и отношениями E/A, E/e', отрицательные корреляции были получены между динамикой ИАГ и максимальной скоростью потока предсердной систолы (A), временем извольюмического расслабления ЛЖ, временем замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) (Таблица 74). Полученные данные отражают улучшение диастолической функции миокарда за счет улучшения релаксации у пациентов с ХСН и СОАГС на фоне длительной CPAP-терапии.

Таблица 74. Анализ корреляционной взаимосвязи между динамикой показателей диастолического трансмитрального кровотока и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной CPAP-терапии.

Показатель	ΔИАГ	
	r	p
Δ E, см/с	+0,03	0,024836
Δ A, см/с	-0,56	0,031739
Δ e', см/с	-0,52	0,039821
Δ E/A	+0,55	0,041902
Δ IVRT, мс	-0,61	0,029387
Δ DT, мс	-0,44	0,044875
Δ E/e'	+0,67	0,026378

Систолическое давление в легочной артерии отражает преднагрузку на левые отделы сердца. У пациентов 1-ой группы СДЛА составило у мужчин 39 мм. рт. ст. и 38 мм. рт. ст. у женщин. Максимальное значение СДЛА было получено у пациентов с тяжелым СОАГС до

применения СРАР-терапии – 40 мм. рт. ст. После 6 месяцев СРАР-терапии было отмечено статистически значимое снижение СДЛА до 34 мм. рт. ст., ($p < 0,05$), результаты в таблице 75.

При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой уровня СДЛА и снижением индекса апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии выявлена положительная средней силы корреляция ($r = +0,63$, $p = 0,027066$). У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших длительную СРАР-терапию, на момент включения в исследование выявлено повышение СДЛА 40 [38;42] мм. рт. ст., через 6 месяцев значение СДЛА у пациентов данной группы составило 39 [38;40] мм. рт. ст., отличия были статистически незначимы, ($p > 0,05$).

Таблица 75. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	Пол	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		Δ_{1-3} абс.	Δ_{2-4} абс.	P_{1-3}	P_{2-4}
		Средне тяж. СОАГС ¹ n=9	Тяж. СОАГС ² , n=11	Средне тяж. СОАГС ³ , n=9	Тяжелый СОАГС ⁴ , n=11				
СДЛА, мм. рт. ст.	М	38,5 [38;39]	40 [39;41]	34 [33;35]	34,5 [33;36]	-4 [3;5]	-5 [4;6]	0,034708*	0,042173*
	Ж	38 [37;39]	39 [38;40]	34 [33;35]	35,5 [34;37]	-4 [3;5]	-4 [3;5]	0,035056*	0,045730*
	Ит.	38 [37;39]	39,5 [39;40]	34 [33;35]	35 [34;36]	-4 [3;5]	-4 [3;5]	0,032861*	0,037109*

Примечание: «*» - отличия между подгруппами достоверны, ($p < 0,05$)

С учётом показателей транзитрального кровотока определялся тип наполнения ЛЖ до и после применения СРАР-терапии в течение 6 месяцев. После применения СРАР-терапии в течение 6 месяцев среди пациентов 1-ой группы было выявлено снижение доли пациентов с рестриктивным типом наполнения ЛЖ: у пациентов с СОАГС средней степени тяжести с 33% до 22%, среди пациентов с тяжелым СОАГС с 54% до 36% (Таблица 76). У пациентов 2-ой группы изменения типа наполнения левого желудочка в диастолу не выявлено.

Таблица 76. Тип наполнения левого желудочка в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС с учётом гендерных различий до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Тип наполнения левого желудочка в диастолу	Сроки	1-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, получавшие СРАР-терапию, n=20		2-ая группа - Пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавшие СРАР-терапию, n=19	
		Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=11	Среднетяжелый СОАГС, n=9	Тяжелый СОАГС, n=10
Нормальный	До	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Через 6 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Аномальное расслабление	До	1 (11%)	0 (0%)	2 (22%)	0 (0%)
	Через 6 мес.	3 (33%)	2 (18%)	2 (22%)	0 (0%)
Псевдонормальный	До	5 (56%)	5 (46%)	5 (56%)	4 (40%)
	Через 6 мес.	4 (45%)	5 (46%)	5 (56%)	4 (40%)
Рестриктивный	До	3 (33%)	6 (54%)	2 (22%)	6 (60%)
	Через 6 мес.	2 (22%)	4 (36%)	2 (22%)	6 (60%)

Таким образом, длительная СРАР-терапия у пациентов с сочетанием ХСН и СОАГС улучшает диастолическую функцию сердца.

На основании полученных в исследовании данных был предложен алгоритм диагностики и коррекции СОАГС у пациентов с ХСН (Рисунок 2).

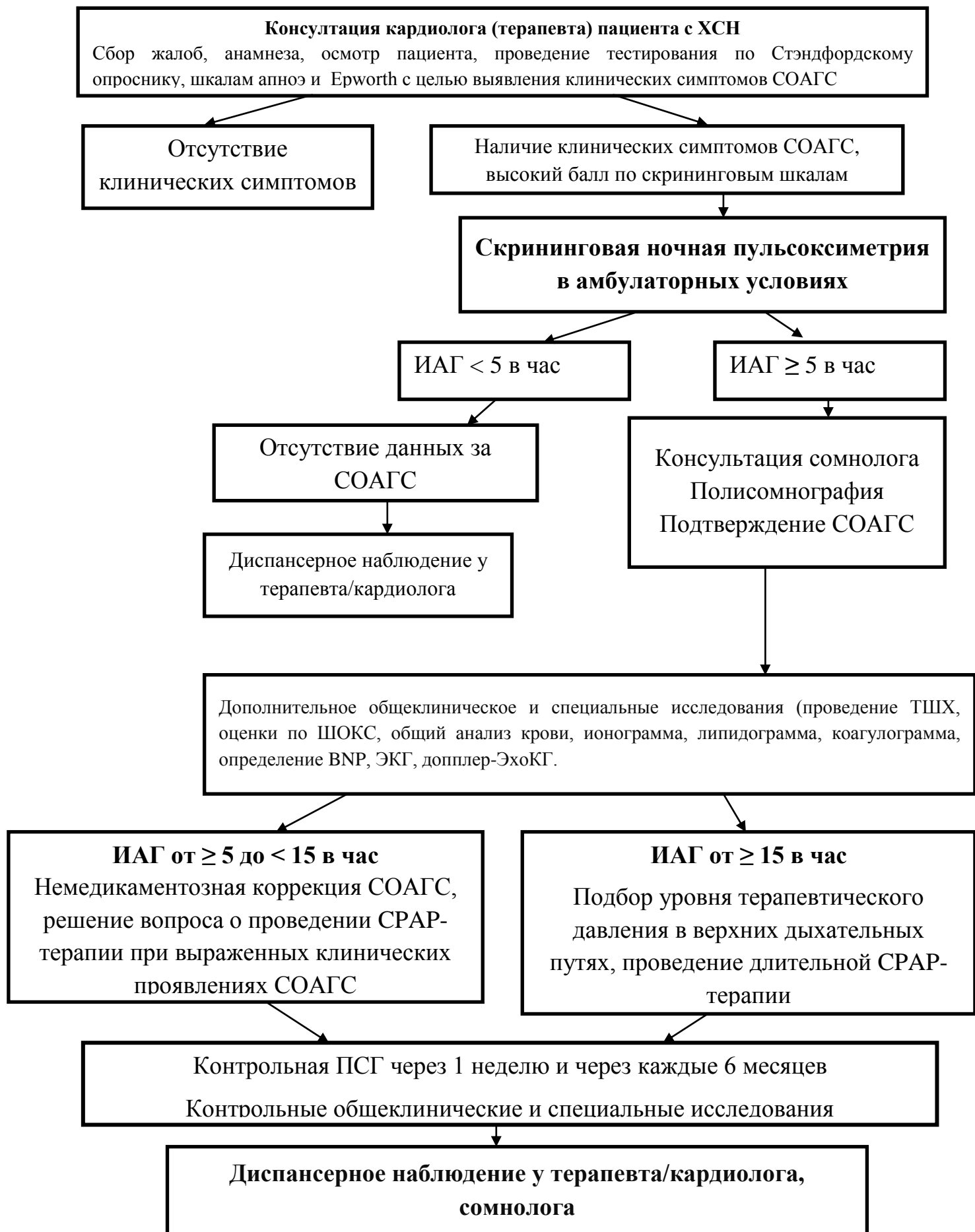


Рисунок 2. Алгоритм диагностики и коррекции СОАГС у пациентов с ХСН.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой патологии. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди населения РФ составляет 7% [2], показатели инвалидизации и смертности по данной нозологии остаются высокими [4]. Выявление обратимых факторов развития и прогрессирования ХСН, разработка и внедрение методов их диагностики являются принципиально важными для успешного лечения пациентов с ХСН [2].

В многочисленных исследованиях показана отягощающая роль синдрома апноэ/гипопноэ во сне на течение хронической сердечной недостаточности и прогноз у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. СОАГС существенно увеличивает сердечно-сосудистые риски и ухудшает качество жизни, при тяжелой степени СОАГС по данным Висконсинского когортного исследования (2009 г.) сердечно-сосудистая смертность возрастает в пять раз [86]. Следовательно, являются актуальными изучение особенностей клинического состояния, показателей центральной гемодинамики и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с СОАГС, оценка влияния включения современных методов лечения данной патологии в стандартную терапию ХСН.

Настоящее исследование проведено по протоколу проспективного открытого исследования с периодом активного лечения и наблюдения 6 месяцев. Работа выполнена на базе сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник».

На I этапе исследования проводилось изучение и сравнение особенностей клинического состояния, показателей центральной гемодинамики, качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС. Из пациентов, проходивших полисомнографическое исследование на базе ОАО МСЧ «Нефтяник» с учётом критериев включения и исключения, были отобраны 100 человек, которые в последующем были распределены на 2 группы: 1-я группа - пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС - 50 пациентов; 2-я группа – пациенты с ХСН без клинических и полисомнографических симптомов СОАГС – 50 пациентов..

С целью оценки выраженности клинических симптомов ХСН и толерантности к физическим нагрузкам пациенты проходили тест с шестиминутной ходьбой и оценку по ШОКС. Средний результат оценки по ШОКС во 1-ой группе (n=50) был выше 7 [6;8] баллов, чем во 2-ой группе (n=50) - 6 [5;7] баллов, отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$). При оценки результатов по ШОКС у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлено увеличение суммы набранных баллов при утяжелении СОАГС, отличия были статистически значимы только при сравнении между подгруппами с легким (n=11) и тяжелым СОАГС (n=21)

(6 [4;8] и 7,5 [6;9] балла соответственно), ($p < 0,05$). При анализе корреляционной взаимосвязи между результатами по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) и повышением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), характеризующего тяжесть нарушений дыхания во сне, у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлена положительная слабой силы корреляция ($r = +0,45$, $p = 0,044719$).

Средняя дистанция по ТШХ статистически значимо отличалась у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($n = 50$) 290,5 [180;401] метров и у пациентов с ХСН без СОАГС ($n = 50$) - 336 [148;484] метров, ($p > 0,05$). При анализе результатов ТШХ в зависимости от степени тяжести СОАГС выявлено снижение преодолеваемой пациентами дистанции при повышении степени тяжести СОАГС у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($n = 50$), отличия были статистически значимы для всех показателей, ($p < 0,05$). Выявлена средней силы отрицательная корреляция между дистанцией, преодоленной пациентами с ХСН в сочетании с СОАГС в тесте с шестиминутной ходьбой, и индексом апноэ/гипопноэ ($r = -0,67$, $p = 0,023785$). Полученные данные свидетельствуют о постепенном снижении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС при усугублении степени выраженности хронической интермиттирующей гипоксемии.

Показано высокое отрицательное прогностическое значение натрийуретических пептидов В-типа ($>90\%$) в диагностике сердечной недостаточности. Основным триггером для BNP является повышение напряжения миокарда и увеличенное конечно-диастолическое давление (КДД) в предсердиях [58, 74]. По мнению ряда исследователей негативное внутригрудное давление вследствие эпизодов обструкции может привести к дилатации правого предсердия и освобождению предсердного натрийуретического пептида у пациентов с сопутствующим СОАГС [26, 39]. В данном исследовании средний уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС - 2587 [2194;2980] пг/мл, у пациентов с ХСН без СОАГС - 481 [328;634] пг/мл, отличия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$). У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС выявлено повышение NT-proBNP при возрастании тяжести СОАГС, ($p < 0,05$). Максимальное значение NT-proBNP было определено у пациентов с тяжелым СОАГС - 3478 [3092;3864] пг/мл. При анализе корреляционной взаимосвязи между уровнем натрийуретического пептида и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС обнаружена положительная высокой силы корреляции ($r = +0,85$, $p = 0,019262$). Полученные данные отражают связь между степенью компенсации ХСН и усугублением десатурации в ночное время у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

При исследовании качества жизни в 1-ой и 2-ой группе с помощью валидизированного опросника для изучения качества жизни больных с ХСН MHLFQ были получены статистически значимые отличия ($p < 0,05$): пациенты с ХСН без СОАГС ($n = 50$) по результатам опроса с

помощью MHLFQ имели удовлетворительное качество жизни (48 [38;58] баллов), у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50) выявлено низкое качество жизни – 72 [63;81] балла. Наихудшие показатели качества жизни отмечены среди пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС (n=21) - 75 [64;85] балла. Низкие показатели качества жизни в данной группе могут быть объяснены суммированием как симптомов ХСН, ограничивающими повседневную жизнедеятельность, так и СОАГС (отсутствием хорошего ночного сна, дневной сонливостью и головными болями). Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС положительно коррелировали с индексом апноэ/гипопноэ ($r=+0,59$, $p=0,033806$).

По шкале HADS тревоги у пациентов обеих групп была диагностирована субклинически выраженная тревога: пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50) набрали 10,5 [9;12] балла, пациенты с ХСН без СОАГС (n=50) - 8 [7;9] баллов, ($p<0,05$). По шкале HADS субклиническая депрессия была выявлена у пациентов 2-ой группы (n=50) – 8 [7;9] баллов, клинически выраженная депрессия обнаружена у пациентов 1-ой группы (n=50) - 11,5 [10;13] балла, ($p<0,05$). У всех пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС (n=21) вне зависимости от пола были выявлены клинически выраженные тревога (13,5 [12;15] баллов) и депрессия (14 [13;15] баллов). СОАГС влияет на повышение уровня тревоги и депрессии у пациентов с ХСН, статистически значимые отличия были получены при сравнении подгрупп с легким и тяжелым СОАГС, ($p<0,05$). При анализе корреляционной взаимосвязи между результатами оценки по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50) выявлена умеренной силы корреляция между уровнем тревожности и ИАГ ($r=+0,69$, $p=0,038725$), уровнем депрессии и ИАГ ($r=+0,70$, $p=0,042816$). Данные нарушения, по всей видимости, связаны с недостаточным восполнением сил во время сна и клиническими проявлениями СОАГС (головная боль, сонливость, учащенное ночное мочеиспускание и др.). Таким образом, наличие сопутствующего синдрома апноэ/гипопноэ сна оказывает статистически значимое влияние на клиническое состояние и качество жизни у пациентов с ХСН.

Основным параметром, используемым при оценке систолической функции миокарда левого желудочка, является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). По мнению Sin D.D et al. (2011 г.) гипоксия и гиперкапния могут ухудшать сократимость миокарда [63]. Laaban J.P. et al. (2002) выявлена связь систолической дисфункции левого желудочка с наличием синдрома ночного апноэ, которая коррелировалась на фоне лечения данного синдрома [49]. В данном исследовании фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по методу Симпсон в группе с ХСН в сочетании с СОАГС - составила 35[29;41]%, в группе с ХСН без СОАГС – 37[33;41]%, отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$). При изучении ФВЛЖ у пациентов с ХСН в

сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС отмечалась её снижение при утяжелении СОАГС, отличия были статистически значимы при сравнении показателей у пациентов с легким ($n=11$) и тяжелым СОАГС ($n=21$), у пациентов с СОАГС средней степени тяжести ($n=18$) и тяжелым СОАГС ($n=21$), ($p>0,05$). Фракция выброса ЛЖ отрицательно коррелировала с индексом апноэ/гипопноэ ($r=-0,61$, $p=0,041394$). Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии у пациентов с ХСН отрицательно влияет на систолическую функцию миокарда ЛЖ. Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС может быть объяснено ухудшением питания кардиомиоцита в ночное время в условиях хронической интермиттирующей гипоксемии (ХИГ), воздействием оксидативного стресса на миокардиоциты, ростом постнагрузки на миокард, влиянием роста отрицательного давления в грудной клетки во время эпизода десатурации на нормальное сокращение ЛЖ.

Систолическое давление в легочной артерии отражает преднагрузку на левые отделы сердца. Высокие значения СДЛА ассоциированы с риском развития острой левожелудочковой недостаточности [55]. Причиной повышения преднагрузки при СОАГС, по мнению Tishler P.V. et al. (2003 г.), может являться интермиттирующее отрицательное внутригрудное давление во время эпизода апноэ, повышающее градиент трансмурального давления [72]. В данном исследовании обнаружены статистически значимые отличия СДЛА у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС 39 [36;41] мм. рт. ст. и у пациентов с ХСН без СОАГС 33 [31;35] мм. рт. ст., ($p<0,05$). В 1-ой группе ($n=50$) было обнаружено повышение СДЛА при утяжелении СОАГС, отличия были статистически значимыми для всех подгрупп ($p<0,05$). Уровень СДЛА положительно коррелировал со значением ИАГ ($r=+0,79$, $p=0,035498$). Полученные данные позволяют предположить связь повышения степени тяжести СОАГС и роста преднагрузки на миокард ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Kraiczí H et al. (2001) указывают на удлинение времени изометрического расслабления, снижение разницы между пиковой ранней и поздней скоростями митрального тока крови у пациентов с СОАГС [58]. Все параметры оказались связаны с длительностью и выраженностью десатураций по результатам пульсоксиметрии ($SpO_2<90\%$), имели достаточную достоверность ($p<0,05$) и учитывали поправку на возраст и индекс массы тела [48].

В данном исследовании при оценке показателей трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС выявлены статистически значимые отличия при сравнении максимальной скорости раннего диастолического наполнения (149 [110;188] см/с и 108 [80;136] см/с, $p=0,049257$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы (1,9 [1,3;2,5] и 1,4 [0,9;2,0], $p=0,048079$), отношения максимальной

скорости раннего диастолического наполнения и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (15 [13;17] и 12 [10;14], $p=0,042109$). ИОЛП статистически значимо отличался у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС (37,5 [35;40] мл/м² и 34 [32;36] мл/м², $p=0,049627$). Выявлены средней силы корреляции между индексом апноэ/гипопноэ и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения ($r=+0,62$, $p=0,039271$), между индексом апноэ/гипопноэ и отношением максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы ($r=+0,59$, $p=0,033810$), между индексом апноэ/гипопноэ и отношением максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ($r=+0,64$, $p=0,024609$), между индексом апноэ/гипопноэ и ИОЛП ($r=+0,65$, $p=0,031572$). Таким образом, СОАГС у пациентов с ХСН оказывает влияние на нарушение диастолической функции сердца.

CPAP-терапия признана самым эффективным способом лечения СОАГС на сегодняшний день [7, 66]. Эффективность этого метода высока, положительные эффекты отмечаются после первой же ночи использования. По данным В.М. Sanner et al. (2000 г.) на фоне длительной CPAP-терапии наблюдаются восстановление структуры сна, нормализация гормонального фона, снижение веса, снижение повышенной агрегации тромбоцитов [43], исчезновение дневной сонливости. Приверженность к такому лечению составляет 40—81% [6, 12].

На втором этапе исследования изучалось влияние CPAP-терапии на клиническое состояние, качество жизни и показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев. Из пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени по средствам рандомизации методом «слепых конвертов» сформирована 1-ая группа наблюдения ($n=20$ пациентов), в которой пациенты получали CPAP-терапию, из них 10 (50%) мужчины и 10 (50%) женщины. Средний возраст пациентов $64,91\pm 6,02$ года ($65,08\pm 6,3$ лет у мужчин и $64,72\pm 5,7$ года у женщин).

Из оставшихся пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС была сформирована контрольная группа, не получавших длительную CPAP-терапию ($n=19$), из них 9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%). Средний возраст пациентов $65,23\pm 5,04$ года ($64,08\pm 5,2$ лет у мужчин и $65,06\pm 5,3$ года у женщин). При анализе возраста пациентов в группах статистически значимых различий не выявлено.

Средний результат теста с шестиминутной ходьбой до применения CPAP-терапии у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести ($n=9$) был 337 [235;439] м, у пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС ($n=11$) 232,5 [148;317] м. После шестимесячного курса CPAP-терапии отмечалась положительная динамика в виде

статистически значимого увеличения дистанции преодолеваемой пациентами: 475 [389;561] м для пациентов с ХСН и СОАГС средней степени тяжести (n=9) и 371 [305;437] м для пациентов с ХСН и тяжелым СОАГС (n=11). При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результата теста с шестиминутной ходьбой и снижением индекса апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии получена средней силы отрицательная корреляция ($r=-0,58$, $p=0,030747$). В группе контроля у пациентов, не получавших СРАР-терапию (n=19), в начале исследования результат по ТШХ составил 258 [180;336] м, через 6 месяцев - 262 [178;430] м, отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$).

Средний балл по ШОКС у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (n=21) до применения СРАР-терапии составил 7 [6;8] баллов, после применения - 4 [3;5] балла, ($p<0,05$). На фоне длительной СРАР-терапии выявлено уменьшение количества баллов, набранных пациентами в обеих подгруппах, что свидетельствует о положительном эффекте длительной СРАР-терапии не только на клинические проявления СОАГС, но и выраженность симптомов ХСН. Отличия между подгруппами были статистически значимы независимо от гендерного признака, ($p<0,05$). Динамика результатов оценки по ШОКС у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировала со снижением индекса апноэ/гипопноэ ($r=+0,53$, $p=0,038608$). В группе пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших СРАР-терапию (n=19), средний балл по ШОКС до начала исследования составил 6 [5;7] балла, через 6 месяцев статистически значимых изменений по данному показателю получено не было - 5,5 [5;6] балла, ($p<0,05$). Следовательно, длительная СРАР-терапия оказывает положительное влияние на клинические проявления ХСН и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

В работе Svatikova A et al. (2010 г.) показано, что при не леченном СОАГС увеличивается уровень NT-proBNP в ночное время, и он снижается на фоне терапии СОАГС [79]. Fujioka T et al. (2014) продемонстрировали корреляцию ИАГ и BNP до применения СРАР-терапии и через 3 и 6 месяцев после начала лечения колебались от 0,6 до 0,8. Изменения ИАГ и BNP в сыворотке после лечения имели аналогичные корреляции [50]. В мета-анализе 6 рандомизированных клинических исследований, выполненном Xiao-Bin Zhang et al. (2015 г.), показано, что применение СРАР-терапии вызывает значительное снижение с BNP у пациентов с ХСН и нарушениями дыхания во сне [82]. В данном исследовании до проведения СРАР-терапии уровень NT-proBNP достигал у пациентов 1-ой группы с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести (n=9) 2345 [1987;2703] пг/мл, у пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым (n=11) СОАГС - 3756 [3383;4129] пг/мл, ($p<0,05$). После шестимесячного курса СРАР-терапии данный показатель статистически значимо снизился в обеих подгруппах: до 246

[207;285] пг/мл у пациентов с ХСН и СОАГС средней степени тяжести и до 406 [316;495] пг/мл у пациентов с ХСН и тяжелым СОАГС. При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой уровня натрийуретического пептида и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии получена сильная корреляция ($r=+0,81$, $p=0,022564$). У пациентов 2-ой группы, не получавших СРАР-терапию, на момент начала исследования уровень NT-proBNP был 3696[3336;4056] пг/мл, через 6 месяцев статистически значимых изменений в уровне данного показателя не выявлено - 3682[3334;4030] пг/мл, ($p>0,05$).

Darren R. et al. (2004) показано улучшение качества жизни на фоне длительной СРАР-терапии, качество жизни оценивали на основании опросника SF-36 [37]. Tegelberg et al. отмечают, что до 80% лиц, получивших СРАР-терапию, отметили значительный прирост трудоспособности, когнитивных и мнестических возможностей, улучшение настроения [71]. Маркин А.В. и соавт. (2011 г.) оценивали изменение качества жизни на фоне долгосрочной СРАР-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). На фоне СРАР-терапии уже через 6 месяцев отмечалось статистически значимое улучшение домена общего здоровья, устойчивое повышение физической активности, уменьшение роли физических и эмоциональных проблем в повседневной деятельности. Произошел рост социальной активности, жизнеспособности и психического здоровья. Изменения показателей качества жизни сохранялись на протяжении 2 лет наблюдения [27].

В настоящем исследовании наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии у пациентов с ХСН оказывало отрицательное влияние на качество жизни и психологическое благополучие пациентов. Низкое качество жизни по MHLFQ до применения СРАР-терапии было выявлено у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (75 [69;81] баллов). После 6 месяцев СРАР-терапии отмечалось статистически значимое улучшение результатов по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ): 34,5 [28;41] балла у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести ($n=9$) и 41 [30;52] балл для пациентов с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС ($n=11$), отличия между подгруппами были статистически значимы, ($p<0,05$). Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН в динамике на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировали со снижением ИАГ ($r=+0,80$, $p=0,022087$). У пациентов 2-ой группы статистически значимых изменений в качестве жизни через 6 месяцев прослежено не было (76[70;82] и 75[71;79] балла в начале и по окончании исследования), $p>0,05$.

До применения СРАР-терапии пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) имели симптомы субклинически

выраженных тревоги и депрессии (10 [9;11] и 10 [9;11] баллов соответственно), пациенты с ХСН в сочетании с тяжелым СОАГС – клинически выраженной тревоги и депрессии (15 [14;16] и 15 [14;16] баллов соответственно). После курса длительной СРАР-терапии у всех пациентов вне зависимости от тяжести сопутствующего СОАГС отсутствовали симптомы тревоги и депрессии по шкале HADS. Отличия между количеством набранных баллов до и после применения курса СРАР-терапии были статистически значимыми, ($p < 0,05$). При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результатов оценки по шкале тревоги (HADS) и индексом апноэ/гипопноэ ($r = +0,78$, $p = 0,027832$), результатов по шкале депрессии (HADS) и ИАГ ($r = +0,66$, $p = 0,029378$) у пациентов с ХСН и СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии получены положительные корреляции средней силы. У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших СРАР-терапию ($n = 19$), в начале исследования были выявлены признаки клинически выраженной тревоги (14 [13;15] балла) и депрессии (15 [14;16] балла), через 6 месяцев признаки тревоги и депрессии сохранялись (14 [13;15] и 15 [14;16] балла соответственно), ($p > 0,05$). Все выше перечисленное отражает положительное воздействие применения длительной СРАР-терапии на качество жизни и психологическое благополучие пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Синдром обструктивного апноэ сна может приводить к нарушению систолической функции ЛЖ независимо от наличия у пациента ожирения. [52, 49]. По мнению Sin D.D et al. сократимость миокарда также могут ухудшать гипоксия и гиперкапния [63]. По данным Капеко Y. et al. (2003 г.) применение СРАР-терапии в течение 1 месяца в ночное время значительно улучшает систолическую функцию левого желудочка в дневное время у стабильных пациентов с сочетанием сердечной недостаточности и обструктивного апноэ сна, обнаружен абсолютный прирост на 9% и относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 35%, в сочетании со значительным сокращением конечного систолического размера левого желудочка, дневного систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений [53].

В настоящем исследовании среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по методу Симпсон у пациентов 1-ой группы до применения СРАР-терапии составляло 34 [30;38]%, после – 36 [32;40]%, ($p > 0,05$). Прирост ФВЛЖ на фоне данного метода терапии был более выражен у пациентов с тяжелым СОАГС: +3,5 % против +3% у пациентов с СОАГС средней степени тяжести. У пациентов 2-ой группы на момент включения в исследование ФВЛЖ равнялась 32 [28;36]%, через 6 месяцев ФВЛЖ достоверно не изменилась – 33 [30;36]%, ($p > 0,05$). У пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии была выявлена отрицательная средней силы корреляция между динамикой фракции выброса левого желудочка по данным ЭХО-КГ и снижением индекса апноэ/гипопноэ ($r = -0,78$,

$p=0,026240$), что отражает связь между степенью тяжести СОАГС и нарушением систолической функции сердца

Сведения о влиянии длительной СРАР-терапии на диастолическую функцию левого желудочка неоднозначны. По данным Eskafi M. (2004 г.) тяжелое апноэ является фактором риска развития диастолической дисфункции ЛЖ независимо от геометрии ЛЖ, жесткости артериальной стенки, наличия ожирения и сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска. Тяжелый СОАС сам по себе способствует развитию диастолической дисфункции, даже в отсутствие сопутствующего метаболического синдрома [67]. В исследовании Johnson C.B. (2006 г.) et al. у 12 пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН II-III ФК по NYHA СРАР-терапия в течение 7 недель не повлияла на диастолическую функцию миокарда [39]. В работе Akar Waugam N. et al. (2008 г.) у 28 пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН до и после 6 месяцев СРАР-терапии выполняли тканевую доплер-ЭХО-кардиографию, было показано, что СРАР-терапия улучшала показатели как систолической, так и диастолической функции сердца. В исследовании Butt M et al. (2014 г.) продемонстрировано улучшение диастолических параметров на основании данных 3Д-доплерографии у 40 пациентов с СОАГС [27].

В настоящем исследовании СРАР-терапия у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС привела к улучшению показателей диастолической функции левого желудочка: к статистически значимому снижению максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка E (с 179 [131;227] см/с до 143 [94;192] см/с, $p=0,049257$), статистически значимому снижению отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы E/A (2,2 [1;3,4] и 1,9 [1;2,8], $p=0,040972$), к увеличению усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу e' (с 8 [6;10] см/с до 11 [9;13] см/с, $p=0,046753$), к уменьшению отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу E/ e' (с 14,5 [14;15] до 12 [11;13], $p=0,039693$). Получены положительные корреляции между динамикой ИАГ и отношениями E/A ($r=+0,55$, $p=0,041902$), динамикой ИАГ и E/ e' ($r=+0,67$, $p=0,026378$), отрицательные корреляции были выявлены между динамикой ИАГ и e' ($r=-0,52$, $p=0,039821$).

У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне применения СРАР-терапии получено статистически значимое снижение СДЛА с 38,5 [38;39] мм. рт. ст. до 34,5 [34;35] мм. рт. ст., ($p<0,05$). При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой уровня СДЛА и снижением индекса апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии выявлена положительная средней силы корреляция ($r=+0,63$, $p=0,027066$). У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших длительную СРАР-

терапию (n=19), на момент включения в исследование СДЛА равнялась 40 [38;42] мм. рт. ст., через 6 месяцев значение СДЛА у пациентов данной группы составило 39 [38;40] мм. рт. ст., отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$).

На основании всех полученных в исследовании данных можно предложить длительную СРАР-терапию в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН СОАГС оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке: выявлены статистически значимые отличия между результатами по ТШХ у пациентов с ХСН и легким СОАГС 349 метров и у пациентов с ХСН и тяжелым СОАГС 231 метр ($p=0,045987$). Получена средней силы отрицательная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ, отражающим степень выраженности нарушений дыхания во время сна, и результатами ТШХ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($r=-0,67$, $p=0,023785$).
2. Наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии, влияет на тяжесть ХСН: уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС статистически значимо отличался от пациентов с ХСН без СОАГС – 2587 пг/мл и 481 пг/мл соответственно ($p=0,003625$). У пациентов с ХСН и СОАГС обнаружена сильная положительная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ, характеризующим степень тяжести СОАГС, и уровнем BNP ($r=+0,85$, $p=0,019262$).
3. СОАГС ухудшает качество жизни у пациентов с ХСН: результаты оценки по опроснику MHLFQ у пациентов с ХСН в сочетании СОАГС статистически значимо отличались от результатов пациентов с ХСН без СОАГС (72 балла и 48 баллов соответственно ($p=0,043279$)).
4. СОАГС влияет на нарушение диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХСН. При оценке показателей трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и у пациентов с ХСН без СОАГС выявлены статистически значимые отличия при сравнении максимальной скорости раннего диастолического наполнения (149 см/с и 108 см/с, $p=0,049257$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы (1,9 и 1,4, $p=0,048079$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (15 и 12, $p=0,042109$).
5. СРАР-терапия у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС способна улучшать толерантность к физической нагрузке (дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой составила до применения - 276 метра, через 6 месяцев – 419 метров, $p=0,035782$), повышать качество жизни по MHLFQ (до применения 75 баллов, через 6 месяцев – 38 баллов, $p=0,029076$).
6. СРАР-терапия статистически значимо повышает степень компенсации ХСН у пациентов, оцененную по уровню NT-proBNP, данный показатель снизился с 3289 пг/мл до 367 пг/мл ($p=0,003906$). Выявлена высокой силы положительная корреляция между динамикой NT-proBNP и динамикой индекса апноэ/гипопноэ ($r=+0,81$, $p=0,022564$).

7. У пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС СРАР-терапия улучшает показатели диастолической функции левого желудочка: статистически значимо снижает отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости потока предсердной систолы E/A (2,2 и 1,8, $p=0,040972$), уменьшает отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу E/e' (с 15 до 12, $p=0,039693$). Получены положительные корреляции между динамикой ИАГ и отношениями E/A ($r=+0,55$, $p=0,041902$), динамикой ИАГ и E/e' ($r=+0,67$, $p=0,026378$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учётом влияния СОАГС на клиническое состояние, качество жизни, гемодинамические показатели у пациентов с ХСН рекомендуется активно выявлять данное сопутствующее заболевание с помощью скрининговой ночной пульсоксиметрии и полисомнографии.
2. CPAP-терапия по средствам устранения хронической интермиттирующей гипоксемии способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам и качеству жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и является безопасным и эффективным методом лечения у данной категории пациентов.
3. С целью улучшения показателей центральной гемодинамики рекомендуется использовать CPAP-терапию в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.
4. С целью достижения наилучшего клинического эффекта CPAP-терапию следует проводить не менее 5 ночей в неделю, минимальная продолжительность процедуры 4–4,5 часа за ночь. Длительные перерывы в лечении нецелесообразны. Оптимальным лечебным давлением следует считать 4,5 – 10 мм вод. ст.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААМС	- Американская академия медицины сна
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
Ао	- аорта
АПФ	- ангиотензин-превращающий фермент
АРА	- антагонисты рецепторов ангиотензина II
БАБ	- бета-адреноблокаторы
ВДП	- верхние дыхательные пути
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВСС	- внезапная сердечно-сосудистая смерть
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДД	- диастолическая дисфункция
ДИ	- доверительный интервал
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
ИА	- индекс атерогенности
ИАГ	- индекс апноэ/гипопноэ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИКДО	- конечный диастолический объем, индексированный к площади поверхности тела пациента
ИКСО	- конечный систолический объем, индексированный к площади поверхности тела пациента
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	- индекс массы тела
ИОЛП	- объем левого предсердия в диастолу, индексированный к площади поверхности тела
ИОТ	- индекс относительной толщины стенки
КДО	- конечный диастолический объем
КДР	- конечный диастолический размер
КЖ	- качество жизни

КСО	- конечный систолический объем
КСР	- конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
НДС	- нарушения дыхания во сне
НУП	- натрийуретический пептид
ОЛП	- объем левого предсердия в диастолу
ОТС	- относительная толщина стенок
ПДКВ	- положительное давление конца выдоха
ПЖ	- правый желудочек
ПНЖК	- полиненасыщенные жирные кислоты
ПСГ	- полисомнография
САД	- систолическое артериальное давление
СН	- сердечная недостаточность
СННФВ	- сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса
СОАГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
СОАС	- синдром обструктивного апноэ сна
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СНС	- симпатическая нервная система
ТЗСЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ТШХ	- тест шестиминутной ходьбы
УО	- ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния
ЭКГ	- электрокардиограмма

ЭХО-КГ	- эхокардиография
ЭМГ	- электромиография
ЭОГ	- электроокулография
ЭЭГ	- электроэнцефалография
AASM	- Американская Академия медицины сна
ANP	- предсердный натрийуретический пептид
BNP	- мозговой натрийуретический пептид
DT	- время замедления раннего диастолического кровотока
E	- максимальная скорость раннего диастолического наполнения
Ea (E')	- максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу
ESC	- European Society of Cardiology
ESH	- European Society of Hypertension
HADS	- The hospital Anxiety and Depression Scale
IVRT	- время изоволюмического расслабления
CPAP	- Continuous Positive Airway Pressure (непрерывное положительное давление в дыхательных путях)
CW	- Continuous Wave Doppler (постоянно-волновой доплер)
MHLFQ	- the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire
NT-proBNP	- мозговой предшественник натрийуретического пептида
NYHA	- New-York Heart Association
PW	- pulsed wave (импульсный доплер)
REM	- Rapid eye movement (фаза быстрого сна)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин // Журнал Сердечная Недостаточность.-2006.-№7 (1).- С.112-115.
2. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев и др. // Журнал Сердечная недостаточность.- 2004.-№5 (1).-С.4–7.
3. Бабак, С.Л. Дыхательные расстройства в период сна: современная лечебная тактика / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев // Справочник поликлинического врача. — 2013. — №7. — С. 28–33.
4. Беленков, Ю.Н. Эпидемиологическое исследование Сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Consilium-medicum.- 2002.-Т. 4,№3.- С.56-59.
5. Белов, А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. М.: Издательство ТГТПС, 2000. 81с.
6. Бузунов, Р.В. Целесообразность применения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна // Кардиология. -№ 3 - 2011 г.
7. Бузунов, Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда, Е.В. Царева - М., 2012 –128 с.
8. Вейн, А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение/ А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов — М.: Эйдон Медиа, 2002. — 308 с.
9. Ерошина, В.А. Значение синдрома обструктивного апноэ сна в развитии сердечно-сосудистых поражений. Диагностика и комплексное лечение в условиях санатория // Дисс. ... д-ра мед. наук. – М.,- 2000.
10. Ерошина, В.А. Кардиологические проявления среднетяжелого обструктивного апноэ сна: артериальная гипертензия, аритмии сердца, ишемия миокарда / В.А. Ерошина, Р.В. Бузунов, Ю.В. Зимин, С.А. Чевочкина // Кремлевская медицина. Клинический вестник.- 1998.- № 2.- С. 38-42.
11. Зимин, Ю.В. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного апноэ: действительно ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных с этим заболеванием? / Ю.В. Зимин, Р.В. Бузунов // Кардиология. — 1997. — № 9. — С.85—97.

12. Маркин, А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СОАГС/ А.В. Маркин, Т.И. Мартыненко, Г.И. Костюченко // Клиницист. – 2014 г. - №1. – с. 15-21.
13. Маркин, А.В. Влияние длительной СРАР-терапии на показатели системного воспаления у пациентов с СОАС / А.В. Маркин, И.Я. Цеймах, В.М. Нагайцев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - том 7 вып. 1. - с. 9-12.
14. Пальман, А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных терапевтического стационара: клинко-эпидемиологическое исследование / А.Д. Пальман, А.Л. Чуранов, А.С. Лишута // Клиническая геронтология. - 2001. № 12. - С. 15–18.
15. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. // Сердечная Недостаточность 2006. – т.7, №3: 112-115.
16. Чазова, И.Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // Российский кардиологический журнал - 2006. - № 1. - С. 75–86.
17. Щекотов, В.В. Структурно-функциональные особенности сердца у больных синдромом обструктивного апноэ сна в зависимости от степени его тяжести и выраженности метаболического синдрома./Щекотов В.В., Янкина Т.И., Жижилев Е.В.// Клиницист. - №1. - 2011 г. - С. 28-32.
18. Яковлев, А.В. Динамика отдельных кардиоваскулярных факторов риска на фоне СРАР-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна/ Яковлев А.В., Пономарёв С.В., Снегирькова А.К., Феликов И.М., Яковлева Н.Ф., Баймаева Е.А.. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2013 г. - № 4 – С. 34-36.
19. Aloia, M.S. Motivational enhancement to improve adherence to positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial/ Aloia MS, Arnedt JT, Strand M, Millman RP, Borrelli B.// Sleep. – 2013. – Vol. 36 – P. 1655–1662.
20. Altekin, R.E. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea by automated function imaging method; an observational study / R.E. Altekin, A. Yanıkoğlu, M.S. Karakaş // AnadoluKardiyolDerg. - 2012. - Vol. 12. - P. 320–330.
21. Altintas, N. Relationship between OSA severity index and left ventricular function and volume | / N. Altintas, E. Aslan, A. Helvaci // Ann Saudi Med. – 2012. – Vol. 32 (4). – P. 384–90.
22. Anandam, A. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study / A. Anandam, M. Patil, M. Akinnusi // Respirology. – 2013. – Vol. 18(8). – P. 1184–90.
23. Arias, M.A.. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men / M.A. Arias, F. Garcia-Rio, A. Alonso-Fernandez // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 375–83.

24. Bakker, J. P. Obstructive sleep apnea: an elephant in the cardiovascular room / J. P. Bakker, B. Sharma // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 580–581.
25. Berry, C. A review of quality of life evaluation in patients with congestive heart failure / C. Berry, J. McMurray // *Pharmacoeconomics*. – 1999. – Vol. 16. – P. 247- 271.
26. Can, M. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea / M. Can, S. Acikgoz, G. Mungan // *Chest*. – 2006. – Vol. 129(2). – P. 233–237.
27. Chami, H. A. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study / H. A. Chami, R. B. Devereux, J. S. Gottdiener // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2599–2607.
28. Cho, K.I. Impact of obstructive sleep apnea on the global myocardial performance beyond obesity / K.I. Cho, J.H. Kwon, S.M. Kim // *Echocardiography*. - 2012. - Vol. 29. - P. 1071–1080.
29. Cioffi, G. Analysis of left ventricular systolic function by midwall mechanics in patients with obstructive sleep apnea / G. Cioffi, T. E. Russo, A. Selmi // *Eur J Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 61–68.
30. D’Ambrosio, C. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea / C. D’Ambrosio, T. Bowman, V. Mohsenin // *Chest*. – 1999. – V. 115. – P. 123-129.
31. Damy, T. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for CHF / T. Damy, L. Margarit, A. Noroc // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – Vol. 6. – P. 189-192.
32. Doff, M.H. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up / M.H. Doff, A. Hoekema, P.J. Wijkstra, J.H. van der Hoeven, J.J. Huddleston Slater // *B. Sleep*. – 2013. – Vol. 36. – P. 1289–1296.
33. Doherty, L.S. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome / L.S. Doherty, J.L. Kiely, V. Swan, W.T. McNicholas // *Chest*. - 2005. - Vol. 127., № 6. - P. 2076–2084.
34. Eckert, D.J. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets / D.J. Eckert, D.P. White, A.S. Jordan, A. Malhotra, A. Wellman // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 188. – P. 996–1004.
35. Epstein, L.J. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / L.J. Epstein, D. Kristo, P.J. Strollo // *J. Clin. Sleep Med*. - 2009. - Vol. 5, № 3. - P. 263–276.
36. Gami Apoor, S. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults / S. Gami Apoor, J. Olson Eric, K. Shen Win // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 7 – 349-352.

37. Gapelyuk, A. Cardiovascular regulation in different sleep stages in the obstructive sleep apnea syndrome / A. Gapelyuk, M. Riedi, A. Suhrbier // *Biomed Tech (Berlin)* - 2011. – Vol. 56 (4). - 207–213.
38. Gottlieb, D.G. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study / D.G. Gottlieb, G. Yenokyan, A.B. Newman // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(4). – P. 352–360.
39. Hall, C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play // *Eur J Heart Fail*. – 2001. Vol. 3. – P. 395-397
40. Kasai, T. Sleep apnea and heart failure // *J Cardiol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 247-249.
41. Kendzerska, T. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade-Long Historical Cohort Study / T. Kendzerska, S.A. Gershon, G. Hawker // *Plos Journal*. – 2014. – Vol. 2. – P. 208-216.
42. Kent, B.D. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: *Sleep Apnea* / B.D. Kent, W.T McNicholas // *European Respiratory Society Monograph*. - 2010. – Vol. 8 - P. 340–359.
43. Kim, S.H. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function / S.H. Kim, G.Y. Cho, C. Shin // *Am J Cardiol*. - 2008. - Vol. 101. - P. 1663–1668.
44. Kohler, M. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS / M. Kohler, J.C. Pepperell, B. Casadei // *Eur Respir J*. - 2008. - Vol. 32. - P. 1488–1496.
45. Kourouklis, S.P. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure / S.P. Kourouklis, E. Vagiakis, I.A. Paraskevaidis // *Int J Cardiol*. - 2012. - Vol. 168. - P. 157–162.
46. Lin Gen-Min The Association between Obstructive Sleep Apnea Severity and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Women // *American Thoracic Society*. - 2014. –Vol. 4. – P. 509-513.
47. Ljunggren, M. Association between obstructive sleep apnea and elevated levels of type B natriuretic peptide in a community-based sample of women / M. Ljunggren, B. Lindahl, J. Theorell-Haglo, E. Lindberg // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1521–1527.
48. Loke, Y. K. Association of OSA with risk of Serious Cardiovascular Events: systematic review and meta-analysis / Y. K. Loke, J. W. Brown, C. S. Kwok // *Circulation CV Outcomes and Quality*. - 2012. – Vol. 7. – P. 682-289.
49. Luchner, A. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors / A. Luchner, G. Behrens, J. Stritzke, M. Markus // *Eur J Heart Fail*. – 2013. – Vol. 15. – P. 859–867.

50. Marin, J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/ hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente, A.G. Agusti // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365(9464). – P. 1046–1053.
51. McNicholas, W.T. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities / W.T. McNicholas, M.R. Bonsignore // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P.156—178.
52. Mirrakhimov, A. Obstructive Sleep Apnea and Preclinical Cardiac Damage: Need for U.S. Representative Study Sample // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189 (7). - P. 868-869.
53. Moro, J. A.. Silent heart disease in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome: usefulness of the myocardial performance index / J. A. Moro, L. Almenar, S. Ponce // *Arch Bronchopneumol.* – 2008. – Vol. 44 (8). – P. 418–423.
54. Ntalapascha, M. Oxidative stress in patients with OSA syndrome / M. Ntalapascha, D. Makris, A. Kyparos // *Sleep Breath.* – 2012. – Vol. 5. – P. 615-619.
55. Olafiranye, O. Sleep Apnea and Subclinical Myocardial Injury: Where Do We Stand? / O. Olafiranye, S. Reis // *American Journal of respiratory and critical medicine*. - 2013.- Vol. 188 – P. 1394-1395.
56. Oliveira, W. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography / W. Oliveira, O. Campos, E. Bezerra Lira-Filho // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2008. - Vol. 21. - P. 1355–1361.
57. Parish, J.M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease / J.M. Parish, V.K. Somers // *Mayo Clin Proc.* – 2004. – Vol. 79. – P. 1036–46.
58. Parthasarathy, S. Emergence of obstructive sleep apnea phenotyping: from weak to strong! // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – P. 898–900.
59. Phillips, C.L. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial / C.L. Phillips, R.R. Grunstein, M.A. Darendeliler // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 879–887.
60. Prinz, C. Sleep apnea is common in patients with coronary artery disease / C. Prinz, T. Bitter, C. Piper // *Wien. Med. Wochenschr.* - 2010. - Vol. 160, № 13–14. - P. 349–355.
61. Pritchett, A. M. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population based study / A. M. Pritchett, D. W. Mahoney, S. J. Jacobsen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 87–92.
62. Punjabi, N.M. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study / N.M. Punjabi, B.S. Caffo, J.L. Goodwin // *PLoS Med.* - 2009. - V 6. – P. 429-431.

63. Qiong, Ou. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Mortality in Elderly Patients with Moderate to Severe Obstructive Severe Sleep Apnea: A Cohort Study / Qiong Ou, Yong-Chi Chen, Sheng-Qing Zhuo // *Plos one. Journal.* - 2015. – Vol. 6. – P. 280-283.
64. Qaseem, A. Clinical Guideline. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians / Qaseem A., Dallas P., Owens D. K. American // *College of Physicians.* – 2014. – Vol. 8. – P. 522-526.
65. Randerath, W. J. European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea / W. J. Randerath, J. Verbraecken, S. Andreas, G. Bettega // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 37, № 5. - P. 1000–1028.
66. Roca, G.Q. Sleep Apnea Is Associated with Subclinical Myocardial Injury in the Community. The ARIC-SHHS Study / G.Q. Roca, S. Redline, N. Punjabi // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2013. - Vol. 188, № 12. – P. 1460-1465.
67. Robinson, G.V. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomised controlled trials // G.V. Robinson, J.C.T. Pepperell, H.C. Segal // *Sleep.* – 2004. – Vol. 59. - P. 777-782.
68. Shahar, E. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar, C.W. Whitney, S. Redline, E.T. Lee // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 163. – P. 19–25.
69. Shah, N. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? / N. Shah, S. Redline, H.K. Yaggi // *Sleep Breath.* – 2013. – Vol. 17. – P. 819–826.
70. Somers, V. K. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing / V. K. Somers, D. P. White, R. Amin // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, (8). – P. 686–717.
71. Steiropoulos, P. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / P. Steiropoulos, V. Tsara, E. Nena // *Chest.* – 2007. – V. 132. – P. 843-851.
72. Tishler, P.V. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing / P.V. Tishler, E.K. Larkin, M.D. Schluchter, S. Redline // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2230–2237.
73. Usui, Y. Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among OSA patients / Y. Usui, H. Tomiyama, T. Hashimoto // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26 (1). – P. 117–23.

74. Usui, Y. Coexistence of OSA and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction / Y. Usui, Y. Takata, Y. Innoue // *Sleep Breath* 2011. – Vol. 7. – 477-480.
75. Varol, E. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index / E. Varol, S. Akcay, M. Ozaydin // *Heart Vessels*. - 2010. - V. 25. - P. 400–404.
76. Wang, H. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure / H. Wang, J.D. Parker, G.E. Newton // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1625–1631.
77. Warley, A.R.H. Plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in obstructive sleep apnoea (OSA) / A.R.H. Warley, A. Morice, J.R. Stardling // *Thorax*. - 1997. - Vol. 18. - P. 195.
78. White, D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2005. – Vol. 172. – P. 1363-1370.
79. White, D.P. Continuous positive airway pressure versus the mandibular advancing splint: are they equally effective in obstructive sleep apnea management? // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 187. – P. 795–797.
80. White, J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review) / J. White, C. Cates, J. Wright // *The Cochrane Library*. – 2004. – Issue 1. – P. 432-434.
81. Wolk, R. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. / R. Wolk, T. Kara, V. K. Somers // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (1). – P. 9–12.
82. Xiao-Bin, Zhang. Efficacy of Positive Airway Pressure on Brain Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure and Sleep-Disorder Breathing: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Clinical Research in Cardiology*. – 2015. – Vol.104, Issue 3. – P. 208-216.
83. Yang, S.Q. Mal-effects of obstructive sleep apnea on the heart / S.Q. Yang, L.L. Han, X.L. Dong // *Sleep Breath*. - 2012. - Vol. 16. - P. 717–722.
84. Ybarra, J. Association between sleep-disordered breathing, aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and insulin resistance in morbidly obese young women / J. Ybarra, F. Planas, F. Navarro-Lo´pez // *Eur J Intern Med*. – 2009. – Vol. 20. – P. 174–181.
85. Yim, S. Obstructive Sleep Apnea: Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment / S. Yim, A. Jordan, A. Malhotra // *Progress Respiratory Research Basel, Karger*. – 2006. – Vol. 35. – P. 118–136.
86. Young, T. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen–Year Follow–up of the Wisconsin Sleep Cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard // *Sleep*.– 2009.–Vol. 31(8). - P. 1071–1078.
87. Yumino, D. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischemic heart failure / D. Yumino, H. Wang, J.S. Floras, G.E. Newton // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 819–824.