

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **МАЛИШЕВСКИЙ Михаил Владимирович**

Официальные оппоненты:

ШАПОШНИК Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ПЕТЕЛИНА Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии «Тюменского кардиологического научного центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Сибирский Федеральный округ, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12)

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук диссертационного совета Д 208.102.02, созданного на базе Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а с текстом автореферата на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208. 102 02, доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к распространённым заболеваниям сердечно-сосудистой системы и характеризуется высокой частотой развития инвалидности и неблагоприятным прогнозом. Распространенность ХСН в мире у лиц старше 70 лет достигает 10% [Tiller D., 2013], в Российской Федерации - 7% [Агеев Ф.Т., 2006; Фомин И.В., 2010 г]. Выявление обратимых факторов развития и прогрессирования ХСН, разработка и внедрение методов их диагностики и коррекции являются принципиально важными для успешного лечения данной группы пациентов. Определенным ограничением современных подходов к изучению ХСН является их акцент на бодрствующего пациента. Принципы ведения пациентов с ХСН предполагают, что период сна не оказывает значимого воздействия на патофизиологические механизмы прогрессирования и декомпенсации ХСН. Следует отметить, что в период сна умеренно выраженное апноэ встречается у каждого второго пациента с сердечно-сосудистым заболеванием [Wolk R., Kara T., 2003; Punjabi, N.M., 2009]. Работами Stiles S. (2006) и Roca G.Q. (2013) показано значительное ухудшение прогноза выживаемости у лиц с недостаточностью кровообращения и синдромом обструктивного апноэ сна, риск летального исхода при некоррегированном синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна возрастает примерно в 3 раза [Marin J.M., 2005; Bakker, J. P., 2012; Gami Aroor S., 2013]. Следовательно, коррекция синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) может иметь существенное значение в лечении ХСН.

CPAP-терапия является современным эффективным методом коррекции обструктивного апноэ сна (Wisconsin Sleep Cohort Study, 2009), доказано снижение смертности у пациентов с тяжелым СОАГС при применении данного метода [Qiong Ou, 2015]. В литературе имеются единичные и противоречивые данные о влиянии длительной CPAP-терапии на состояние пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. 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.

Научная новизна исследования

В настоящей работе впервые проведено комплексное изучение ХСН у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. В исследовании показано, что СОАГС снижает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН, оцененную с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). 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. Доказано, что наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии, влияет на степень компенсации ХСН, выявлены сильные положительные корреляционные связи между индексом апноэ/гипопноэ и уровнем NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Продемонстрирована способность СОАГС ухудшать качество жизни у пациентов с ХСН. 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. СОАГС влияет на нарушение диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХСН в виде повышения отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу. Коррекция СОАГС с помощью длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев статистически значимо повышает толерантность к физической нагрузке в тесте с шестиминутной ходьбой, улучшает качество жизни у пациентов с ХСН. В исследовании получена сильная положительная корреляция между динамикой уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) и снижением индекса апноэ/гипопноэ на фоне длительной СРАР-терапии. После 6 месяцев СРАР-терапии у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС отсутствовали симптомы тревоги и депрессии. В работе продемонстрированы положительные эффекты длительной СРАР-терапии на диастолическую функцию сердца. С целью ранней диагностики и коррекции СОАГС был разработан алгоритм ведения пациентов с ХСН в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Практическая значимость работы

Полученные данные о клиническом состоянии, толерантности к физической нагрузке, качестве жизни и показателях центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС определяют более пристальное внимание к ранней диагностике СОАГС у пациентов с сердечной недостаточностью. 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 СРАР-терапии. Длительную СРАР-терапию можно рассматривать как дополнительный компонент лечебной программы у пациентов с ХСН и доказанным СОАГС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие СОАГС в качестве сопутствующей патологии оказывает статистически значимое влияние на клиническое состояние, качество жизни, показатели центральной гемодинамики у пациентов ХСН.

2. Длительная СРАР-терапия в составе комплексной терапии улучшает клиническое состояние, качество жизни, показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО 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.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК. 3 работы опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе сомнологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник», носило характер открытого двухэтапного исследования с периодом активного лечения и наблюдения 6 месяцев. В исследование были включены 100 пациентов, все пациенты получали терапию согласно стандартам ведения пациентов с ХСН. Все пациенты имели в качестве основной причины ХСН ИБС, которая была подтверждена по данным коронароангиографии.

Критериями включения в исследование являлись: наличие хронической сердечной недостаточностью ХСН IIА-IIБ стадии, ФК I-IV (NYHA), верифицированной на основании критериев, рекомендованных Европейским обществом кардиологов в 2016 г.; наличием СОАГС, подтвержденного по данным полисомнографии и критериям American Academy of Sleep Medicine (2005 г.).

Критерии исключения из исследования являлись: любые признаки психического нездоровья; известное или подозреваемое злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами; заболевания, связанные с изолированной правожелудочковой недостаточностью; постоянная форма мерцательной аритмии или трепетания предсердий; атриовентрикулярная блокада II и III степени; тяжёлые ЧМТ в анамнезе, новообразования ЦНС; наличие сахарного диабета 1-ого и 2-ого типа; неконтролируемого гипо- и гипертиреоза; терминальной ХПН, цирроза печени, злокачественных новообразований; хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма; рецидивирующие синуситы, глазные инфекции; наличие в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, острого респираторного дистресс-синдрома; предшествующие хирургические вмешательства на мозге, среднем или внутреннем ухе, гипофизе; частые носовые кровотечения.

На I этапе исследования проводилось изучение и сравнение особенностей клинического состояния, основных параметров центральной гемодинамики, качества жизни у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС и пациентов с ХСН без СОАГС. В соответствии с целью и задачами исследования были отобраны 100 пациентов, которые в последующем были распределены на 2 группы: 1-я

группа - пациенты с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50); 2-я группа – пациенты с ХСН без клинических и полисомнографических симптомов СОАГС (n=50).

На II этапе исследования изучались клиническое состояние, качество жизни, показатели центральной гемодинамики пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС. Посредством рандомизации методом «слепых конвертов» из пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней степени тяжести и тяжелым СОАГС были сформированы следующие группы пациентов: 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.

Всем пациентом проводилась оценка по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ), шкале оценки клинического состояния (ШОКС), Стэнфордскому опроснику сонливости, шкале апноэ сна, шкале Ерworth, Миннесотскому опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ), шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Специальные методы исследования

1. В данном исследовании определение уровня NT-proBNP проводилось с помощью **иммуноферментного анализа** с использованием стрипового набора NtproBNP ИФАБЕСТ (ИФА набор Human N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP ELISA KIT), плашечным методом.

2. Допплер-ЭХО-кардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате ACUSON Sequoia 512 Siemens (США), секторным датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двумерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях, с использованием методик импульсного (PW), постоянно-волнового (CW), цветового доплера для оценки скоростных показателей. Систолическую функцию оценивали по фракции выброса ЛЖ, рассчитанной биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона).

Диастолическую функцию оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ и М-модального цветного исследования скорости распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ.

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

Израиль). **Полисомнография** выполнялась на 41-канальном многофункциональном комплексе для проведения нейрофизиологических исследований Нейрон-Спектр-5 (Нейрософт, Россия). Тяжесть СОАГС устанавливалась на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) с учётом сатурации, длительности и частоты эпизодов апноэ: легкий СОАГС - $5 < \text{ИАГ} < 15$; СОАГС средней степени тяжести - $15 < \text{ИАГ} < 30$, тяжелый СОАГС - $\text{ИАГ} > 30$.

CPAP-терапия проводилась на аппарате Weinmann Somnovent AutoS (Германия) с увлажнителем. Суть данного метода в создании постоянного положительного давления в дыхательных путях, которое препятствует их спадению при эпизоде апноэ. Среднее лечебное давление составляло в $5 \pm 1,5$ 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистические методы обработки материала

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программ “STATISTICA ver. 8.0”. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 2010. При нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической величины со стандартными отклонениями, при ненормальном распределении – медианы с 25-й и 75-й перцентилями (межквартильным размахом). Сравнение средних величин при их нормальном распределении определяли с помощью критерия Стьюдента, при ненормальном использовали непараметрический метод Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой 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).

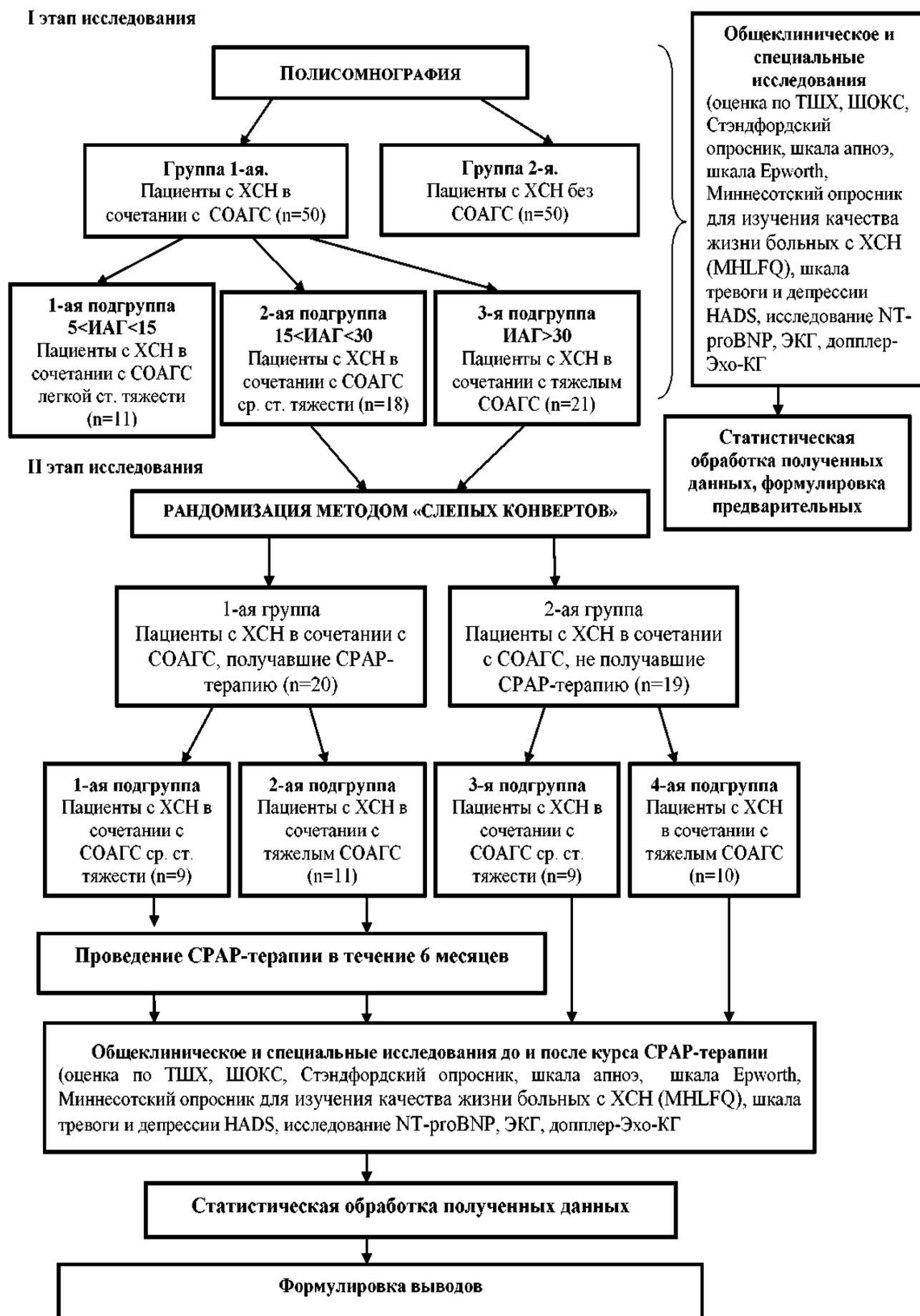


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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. Средний возраст пациентов первой группы $65,4 \pm 9,08$ лет, второй группы - $62,5 \pm 8,15$ года ($p > 0,05$), с преобладанием в обеих группах лиц мужского пола (1-ая группа – 52%, 2-ая группа – 54%). В зависимости от степени тяжести СОАГС 1-ая группа ($n=50$) была разделена на 3 подгруппы: 1-ая подгруппа ($n=11$) – пациенты с ХСН в сочетании с легким СОАГС, 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.

В результате исследования удалось выяснить, что толерантность к физической нагрузке, выраженность клинических симптомов ХСН, уровень натрийуретического пептида находятся в тесной связи с тяжестью СОАГС. Средний результат оценки по ШОКС во 1-ой группе ($n=50$) был выше $7[5;9]$ баллов, чем во 2-ой группе ($n=50$) – $6 [5,5;7,5]$ баллов, отличия были статистически незначимы, ($p > 0,05$). При оценке 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, ($p > 0,05$). В ходе анализа результатов теста с шестиминутной ходьбой удалось установить, что толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС снижается при усугублении выраженности хронической интермиттирующей гипоксемии (рис. 2), 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 ($r = -0,67$, $p = 0,023785$).



Рисунок 2. Результаты теста с шестиминутной ходьбой у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС с учётом степени тяжести СОАГС, метры.

В данном исследовании средний уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($n=50$) - 2587[2194;2980] пг/мл, у пациентов с ХСН без СОАГС ($n=50$) - 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, ($p < 0,05$), рисунок 3.



Рисунок 3. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС, пг/мл.

Максимальное значение NT-proBNP было определено у пациентов с тяжелым СОАГС ($n=21$) - 3478[3092;3864] пг/мл. При анализе корреляционной

взаимосвязи между уровнем N-концевого фрагмента предшественника 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 и могут быть объяснены с ростом преднагрузки при повторяющихся эпизодах апноэ.

Наличие сопутствующего синдрома апноэ/гипопноэ сна ассоциировано со снижением уровня качества жизни у пациентов с ХСН. 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;86] балла. 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] балла, ($p<0,05$). По шкале HADS субклиническая депрессия была выявлена у пациентов с ХСН без СОАГС ($n=50$) - 8[7;9] балла, клинически выраженная депрессия обнаружена у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($n=50$) - 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] балла) и депрессия (14[13;15] балла). СОАГС влияет на повышение уровня тревоги и депрессии у пациентов с ХСН: 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 ($r=+0,70$, $p=0,042816$).

Высокий уровень тревоги и депрессии, низкое качество жизни и его ухудшение при прогрессировании СОАГ у пациентов с ХСН могут быть объяснены суммированием проявлений ХСН, ограничивающими повседневную жизнедеятельность, и симптомов СОАГС (отсутствием хорошего ночного сна, дневной сонливостью и головными болями).

Для решения третьей задачи исследования всем пациентам выполнялась доплер-ЭХО-кардиография. В данном исследовании фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в группе с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50) - составила 35[29;41]%, в группе с ХСН без СОАГС (n=50) – 37[33;41]%, отличия были статистически незначимы, ($p>0,05$). При изучении ФВЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (n=50) в зависимости от степени тяжести СОАГС отмечалась её снижение при утяжелении СОАГС (рис. 4). Фракция выброса ЛЖ отрицательно коррелировала с индексом апноэ/гипопноэ ($r=-0,61$, $p=0,041394$).

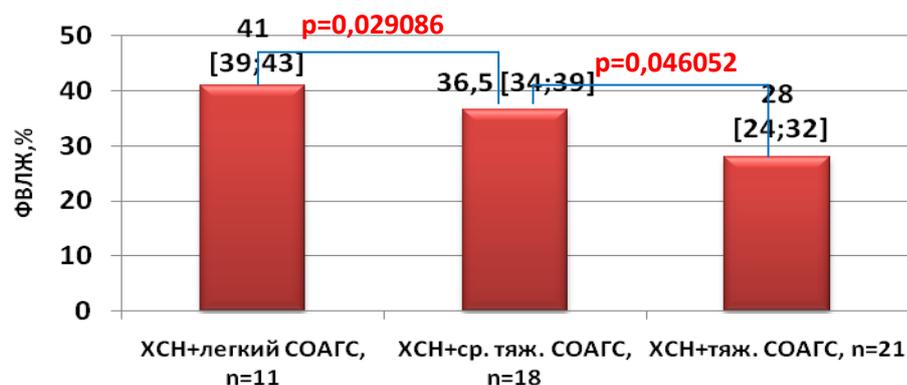


Рисунок 4. Фракция выброса левого желудочка у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС, %.

Таким образом, 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 объяснена 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 клетке во время эпизода десатурации на нормальное сокращение ЛЖ.

СОАГС у пациентов с ХСН оказывает влияние на показатели 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 Е (149[110;188] см/с и 108[80;136] см/с, $p=0,049257$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения Е и максимальной скорости потока предсердной систолы А (1,9[1,3;2,5] и 1,4[0,8;2,0], $p=0,048079$), отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения Е и усредненной максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу e' (15[13;17] и 12[10;14], $p=0,042109$). Прослежены статистически значимые отличия в показателях трансмитрального кровотока в диастолу при анализе с учётом степени тяжести СОАГС (Таблица 1).

Таблица 1. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС в зависимости от степени тяжести СОАГС.

Показатель	1-ая подгруппа ХСН + Легкий СОАГС, n=11	2-ая подгруппа ХСН + Ср. тяж. СОАГС, n=18	3-я подгруппа ХСН + Тяжелый СОАГС, n=21	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Е, см/с	83 [49;117]	124 [64;184]	207 [129;285]	0,035792	0,039742	0,027065
А, см/с	68 [56;80]	69 [55;83]	82 [67;97]	0,657916	0,049732	0,049653
e' , см/с	10 [6;14]	9 [5;13]	7 [4;10]	0,049835	0,032669	0,020639
Е/А	1,2 [0,8;1,6]	1,6 [0,9;2,1]	2,3 [1,7;2,9]	0,247531	0,047439	0,043542
IVRT, мс	113 [68;158]	101 [53;149]	58 [32;84]	0,293861	0,042367	0,032109
DT, мс	223 [161;285]	204 [133;275]	135 [88;182]	0,042891	0,036632	0,029674
Е/ e'	11,5 [9;14]	14 [12;16]	16 [15;17]	0,237812	0,042169	0,046738

Выявлены корреляции средней силы между индексом апноэ/гипопноэ и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения Е ($r=+0,62$, $p=0,039271$), между индексом апноэ/гипопноэ и отношением максимальной

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

На II этапе исследования при рандомизации методом «слепых конвертов» из пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени были сформированы две группы: 1-ая группа наблюдения ($n=20$ пациентов), в которой пациенты получали СРАР-терапию, из них 10 (50%) мужчины и 10 (50%) женщины; 2-ая группа ($n=19$ пациентов) не получавших длительную СРАР-терапию (9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%)). Средний возраст пациентов 1-ой группы $-64,91\pm 6,02$ года, 2-ой группы - $65,23\pm 5,04$ года ($p>0,05$).

СРАР-терапия в течение 6 месяцев способствовала улучшению клинического состояния, повышению толерантности к физической нагрузке и степени компенсации ХСН у пациентов 1-ой группы. Средний балл по ШОКС у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС ($n=20$) до применения СРАР-терапии составил 7 [6;8], после применения – 4 [3;5] балла, ($p<0,05$). Динамика результатов оценки по ШОКС у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировала со снижением индекса апноэ/гипопноэ ($r=+0,53$, $p=0,038608$).

Продемонстрировано статистически значимое улучшение среднего результата теста с шестиминутной ходьбой и снижение уровня NT-proBNP после 6 месяцев СРАР-терапии у пациентов 1-ой группы, рисунок 5 и 6. При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результата теста с шестиминутной ходьбой и снижением индекса апноэ/гипопноэ у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН ($n=20$) на фоне длительной СРАР-терапии получена средней силы отрицательная корреляция ($r=-0,58$, $p=0,030747$). 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 ($r=+0,81$, $p=0,022564$). В группе пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС, не получавших СРАР-терапию ($n=19$), статистически значимых отличий при анализе

результатов по ШОКС, ТШХ и уровню NT-proBNP получено не было ($p>0,05$). У пациентов 2-ой группы ($n=19$), 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, ($p>0,05$).

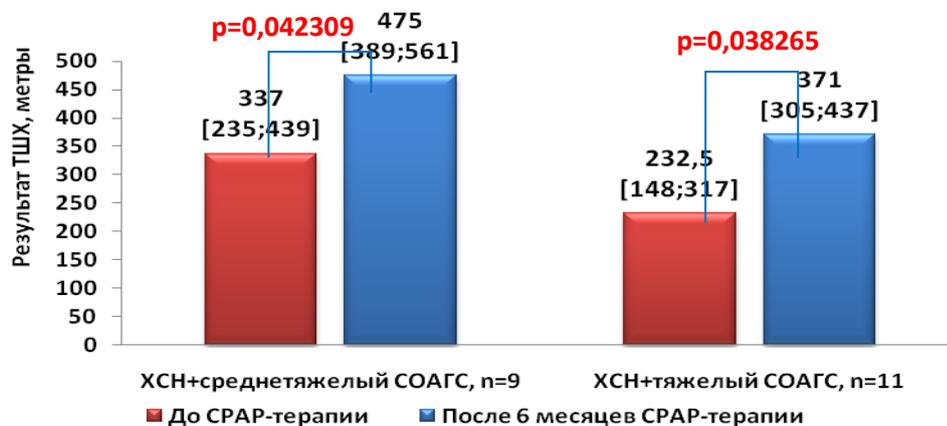


Рисунок 5. Результат теста с шестиминутной ходьбой у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне проведения длительной СРАР-терапии, метры

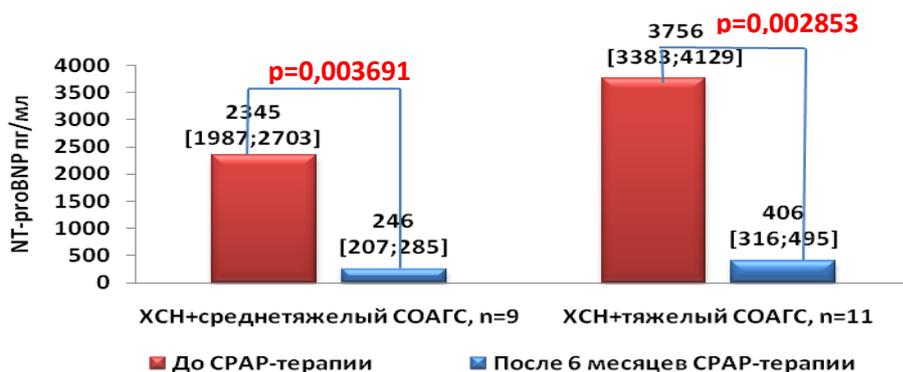


Рисунок 6. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС на фоне длительной СРАР-терапии в течение 6 месяцев, пг/мл.

При анализе результатов исследования обнаружено, что после 6 месяцев СРАР-терапии в 1-ой группе отмечалась статистически значимая положительная динамика по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ), у всех пациентов вне зависимости от тяжести сопутствующего СОАГС отсутствовали симптомы тревоги и депрессии по шкале HADS (Таблица 2). Результаты оценки по валидизированному опроснику для изучения качества жизни больных с ХСН (MHLFQ) у пациентов с сочетанием СОАГС и ХСН в динамике ($n=20$) на фоне длительной СРАР-терапии положительно коррелировали со снижением ИАГ

($r=+0,80$, $p=0,022087$). При анализе корреляционной взаимосвязи между динамикой результатов по шкале HADS тревоги и индексом апноэ/гипопноэ ($r=+0,78$, $p=0,027832$), результатов по шкале HADS депрессии и ИАГ ($r=+0,66$, $p=0,029378$) у пациентов с ХСН и СОАГС ($n=20$) на фоне длительной СРАР-терапии получены положительные корреляции средней силы. 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 2. Результаты оценки по валидизированному опроснику MHLFQ и по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС до и после проведения СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Подгруппа пациентов	СРАР-терапия	MHLFQ, баллы	HADS тревога, баллы	HADS депрессия, баллы
ХСН + СОАГС ср.ст. тяжести ($n=9$)	До ¹	75 [68;82]	10 [9;11]	10 [9;11]
	После ²	34,5 [28;41]	5,5 [5;6]	5 [4;6]
	P_{1-2}	0,023792	0,027386	0,020463
ХСН + СОАГС тяж. ст. ($n=11$)	До ³	76,5 [69;84]	15[14;16]	15[14;16]
	После ⁴	41 [30;52]	7 [6;8]	6 [5;7]
	P_{3-4}	0,0253796	0,024309	0,026531

При изучении данных доплер-ЭХО-кардиографии выявлено: среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов 1-ой группы ($n=20$) до применения СРАР-терапии составляло 33[29;37], после – 36[32;40]%, ($p>0,05$). 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 ($n=20$) 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.

Как видно из таблицы 3, в настоящем исследовании СРАР-терапия у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС (n=20) привела к статистически значимому улучшению практически всех параметров трансмитрального кровотока в диастолу. Получены положительные корреляции между динамикой ИАГ и отношениями Е/А ($r=+0,55$, $p=0,041902$), динамикой ИАГ и E/e' ($r=+0,67$, $p=0,026378$), отрицательные корреляции были выявлены между динамикой ИАГ и e' ($r=-0,52$, $p=0,039821$).

Таблица 3. Показатели трансмитрального кровотока в диастолу у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС при проведении СРАР-терапии в течение 6 месяцев.

Показатель	До проведения СРАР-терапии		После СРАР-терапии в течение 6 месяцев		P ₁₋₃	P ₂₋₄
	Ср. тяж. СОАГС ¹ n=9	Тяж. СОАГС ² n=11	Ср. тяж. СОАГС ³ n=9	Тяж. СОАГС ⁴ n=10		
Е, см/с	114 [47;181]	205 [144;266]	130 [65;195]	187 [124;250]	0,049210	0,040486
А, см/с	68 [56;80]	81,5 [69;94]	76 [54;98]	89 [76;102]	0,793467	0,856934
e' , см/с	8[5;11]	7[4;10]	11[7;15]	10[6;16]	0,046796	0,040364
Е/А	1,7 [1,3;2,2]	2,5 [2,2;2,8]	1,5 [1,2;1,8]	1,9 [1,4;2,4]	0,047649	0,040421
IVRT, мс	91 [55;127]	58 [36;80]	112 [78;146]	78 [57;99]	0,048248	0,043852
DT, мс	196 [121;271]	129 [92;166]7	227 [179;275]	166 [127;205]	0,043082	0,040356
E/e'	13,5 [10;17]	16[15;17]	11 [9;13]	12 [11;13]	0,049603	0,044829

На основании всех полученных в исследовании данных был разработан алгоритм диагностики и коррекции СОАГС у пациентов с ХСН (рис 7).

Алгоритм диагностики и коррекции СОАГС у пациентов с ХСН.

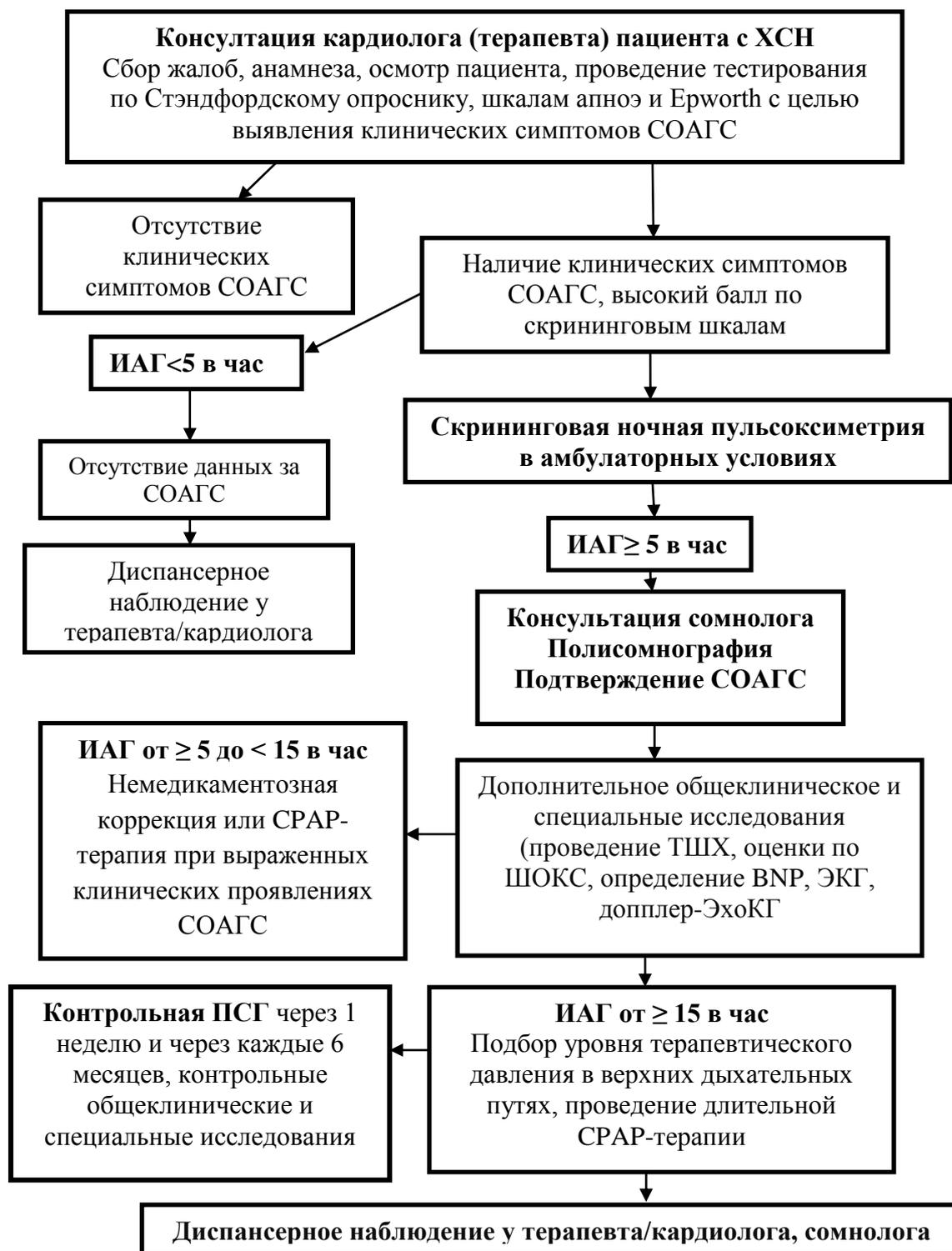


Рисунок 7. Алгоритм диагностики и коррекции СОАГС у пациентов с ХСН

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН наличие 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. 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 апно/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. СРАР-терапия посредством 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 СРАР-терапию в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с ХСН в сочетании с СОАГС.
4. С целью достижения наилучшего клинического эффекта СРАР-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 НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Сравнительный анализ распространенности хронической сердечной недостаточности в г. Тюмени за последние 7 лет / Сергеева Е.М., **Мищенко Т.А.**, Бухарова И.А., Васина А.А., Малишевский М.В., // **Медицинская наука и образование Урала.** - 2013. - №2. - С. 154-158.
2. *Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения г. Тюмени / **Мищенко Т.А.**, Сергеева Е.М., Васина А.А., Кузьмина Ю.С., Малишевский М.В., Раемгулов Р.А. // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2015. - №4. – с. 32-35.
3. Распространенность и лечение хронической сердечной недостаточности в Тюмени / Сергеева Е.М., **Мищенко Т.А.**, Васина А.А., Кузьмина Ю.С., Малишевский М.В. // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине». - г. Волгоград. – 2015. - № 2. – с. 76-79.
4. Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна/ **Мищенко Т.А.**, Сергеева Е.М., Васина А.А., Кузьмина Ю.С., Малишевский М.В.// Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине». - г. Волгоград. – 2015. - № 2. – с. 79-84.
5. Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / **Мищенко Т.А.** // Тюменский медицинский журнал. – 2015. - №2, том 17. – с. 38-39.
6. *Динамика показателей функции левого желудочка у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна/ **Мищенко Т.А.**, Сергеева Е.М., Раемгулов Р.А., Кузьмина Ю.С., Малишевский М.В.// **Медицинская наука и образование Урала.** – 2015. - №4. – с. 126-130.
7. *Динамика антропометрических показателей и распределения жировой ткани у пациентов с сочетанием синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической сердечной недостаточности на фоне длительной СРАР-терапии/ **Мищенко Т.А.**, Сергеева Е.М., Васина А.А., Раемгулов Р.А.,

Кузьмина Ю.С., Малишевский М.В. // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2016. - №1. – с. 17-20.

8. Клинико-функциональный статус пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС)/ **Мищенко Т.А.**, Кузьмина Ю.С., Раемгулов Р.А.// Сборник статей Международной Научно-практической конференции «Наука и современность». – Уфа. - 2015. – с. 222-226.
9. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: особенности клинико-функционального статуса/ **Мищенко Т.А.**, Малишевский М.В., Раемгулов Р.А.// Сборник материалов Второй Научно-практической конференции «Клиническая сомнология». – Москва. - 2016. – с. 71-72.
10. Качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна/ **Мищенко Т.А.**, Кузьмина Ю.С. // Научный форум. – 2016. - №2. – с. 22-24.
- 11.* Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна/ **Мищенко Т.А.**// Лечебное дело. – 2016. - №1. – с. 40-45.

*Примечание: * - отмечены работы, входящие в перечень журналов, рекомендованных ВАК.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИАГ	- индекс апноэ/гипопноэ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ПСГ	- полисомнография
СОАГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ТШХ	- тест шестиминутной ходьбы
ФВЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния
DT	- время замедления раннего диастолического кровотока
E	- максимальная скорость раннего диастолического наполнения
Ea (E')	- максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу
HADS	- The hospital Anxiety and Depression Scale
IVRT	- время изоволюмического расслабления
CPAP	- Continuous Positive Airway Pressure
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)

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МИЩЕНКО Татьяна Андреевна

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

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 10 февраля 2017 г.

Подписано в печать

Печать цифровая. Тираж 100. Заказ №1020 печатный сало «РА»,

ИП Рянин Александр Александрович, ИНН № 720314822324,

625001 Тюмень , ул. Нагорная д. 2, Оф. 109. Тел. (3452) 444-340

e-mail: kopir444340@list.ru