

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА**

На правах рукописи

Горбунова Марина Валентиновна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ
ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ**

Специальность 3.1.29 – Пульмонология

**Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор
Малявин Андрей Георгиевич

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Терминология, течение заболевания	15
1.2. Современная эпидемиология обструктивного апноэ во сне	17
1.3. Патофизиологические аспекты обструктивного апноэ во сне	20
1.3.1. Фарингеальные коллапсы	20
1.3.2. Интермиттирующая гипоксемия и ночная гипоксия	23
1.3.3. Оксидативный стресс и обструктивное апноэ во сне	24
1.3.4. Симпатическая нервная система и обструктивное апноэ во сне	25
1.4. Коморбидность при обструктивном апноэ во сне	26
1.4.1. Масштаб коморбидности при обструктивном апноэ во сне	26
1.4.2. Кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания	28
1.4.3. Метаболические нарушения и обструктивное апноэ во сне	29
1.4.4. Другие коморбидные заболевания и обструктивное апноэ во сне	35
1.5. Алгоритмы диагностики апноэ во сне	36
1.5.1. Клиническая диагностика обструктивного апноэ во сне	36
1.5.2. Инструментальная диагностика обструктивного апноэ во сне	37
1.6. Терапия пациентов с обструктивным апноэ во сне	40
1.6.1. Модификация образа жизни	40
1.6.2. Медикаментозная терапия	44
1.6.3. Немедикаментозные методы терапии	47
Глава 2. Материалы и методы исследования	57
2.1. Дизайн исследования и характеристика групп пациентов	57
2.2. Методы исследования	62
2.2.1. Общее клиническое обследование	63
2.2.2. Анкетирование	65
2.2.3. Лабораторные методы исследования	67
2.2.4. Инструментальные методы исследования	69
2.2.5. Немедикаментозное лечение (CPAP-терапия)	74

2.2.6. Статистический анализ	75
Глава 3. Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с обструктивным апноэ во сне	77
3.1. Клиническая характеристика пациентов	77
3.2. Показатели сна обследованных пациентов до СРАР-терапии	81
3.3. Метаболические и гормональные показатели пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии	83
3.4. Изучение показателей артериального давления до СРАР-терапии	100
3.5. Анализ эндотелиальной функции до СРАР-терапии	107
3.6. Оценка центральной гемодинамики по данным эхокардиографии, доплерографии сердца и сосудов до СРАР-терапии	111
3.7. Характеристика пищевого поведения и эмоционально-личностных особенностей пациентов до СРАР-терапии	122
Глава 4. Оценка клинической эффективности СРАР-терапии	126
4.1. Динамика клинико-антропометрических показателей	130
4.2. Динамика метаболических показателей и гормонального профиля	132
4.3. Динамика эндотелий-зависимого изменения тонуса сосудов (RHI)	142
4.4. Динамика офисного артериального давления и показателей СМАД	144
4.5. Динамика показателей эхокардиографии и доплерографии сердца	148
4.6. Динамика показателей пищевого поведения	153
Глава 5. Эффективность СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов (4–6 часов; > 6 часов)	156
Глава 6. Обсуждение результатов	176
Выводы	217
Практические рекомендации	220
Список сокращений	221
Список литературы	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время каждый пятый житель урбанизированных стран мира имеет клинически значимый уровень обструктивного апноэ во сне (ОАС) – заболевания, основными чертами которого являются: 1) повторяющиеся коллапсы верхних дыхательных путей (ВДП) на уровне глотки, приводящие к фрагментации сна; 2) нарушения вентиляционной функции с ночными десатурациями и колебаниями внутригрудного давления; 3) храп, когнитивные расстройства с развитием избыточной дневной сонливости (Young T., 2002, Бузунов Р.В., 2020).

Наличие у пациента ОАС и собственно тяжесть болезни определяется индексом полных (апноэ) и частичных (гипопноэ) коллапсов (ИАГ) за 1 час сна. По данным метаанализа 24 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) из базы данных «PubMed» и «Embase», распространённость ОАС с ИАГ ≥ 5 соб./час (пороговое значение начала болезни) колеблется от 9% до 38% среди взрослого населения, достигая 90% среди мужчин и 78% среди женщин в пожилом возрасте. При ИАГ ≥ 15 соб./час распространённость ОАС составляет 6% – 17% среди лиц трудоспособного возраста, с пиком в 49% в старшей возрастной группе (Senaratna C.V., 2017).

В Российской Федерации отмечается низкая выявляемость пациентов с ОАС и позднее начало лечения, что значительно ухудшает качество жизни и прогноз, производительность труда, повышает риски дорожно-транспортных происшествий среди молодых пациентов трудоспособного возраста, определяя социальную актуальность проблемы.

Увеличение распространённости ОАС связано с ростом показателей ожирения за последние несколько десятилетий. Было подсчитано, что 60-90% взрослых с ОАС имеют избыточный вес, при этом у людей с ожирением вероятность развития ОАС более чем в 10 раз выше, чем у лиц с нормальной

массой тела (Leppänen T, 2019). Более того, являясь хроническим воспалительным заболеванием, ОАС самостоятельно запускает процессы накопления жировой массы в организме человека, формируя сложную двухстороннюю связь (Kheirandish-Gozal L., 2019).

ОАС существенно повышает риски фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), дислипидемии, инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) (Ogilvie R.P., 2018, Salman L.A., 2020). Недавние исследования также показали взаимосвязь между ОАС и неалкогольной жировой болезнью печени (Jin S., 2018), хронической болезнью почек (Hwu D.W., 2017), нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями, приводя тем самым к ранней инвалидизации и смертности больных различных возрастных групп (Gottlieb D.J., 2020). Системные проявления заболевания опосредованы несколькими патофизиологическими механизмами ОАС, включая интермиттирующую гипоксемию, фрагментацию сна, повышенную активность симпатической нервной системы, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальную дисфункцию, воспаление. Однако клинко-патогенетические особенности метаболических нарушений у пациентов с ОАС различной степени тяжести заболевания изучены недостаточно, открываются свежие факторы, определяющие их выраженность (Prabhakar N.R., 2020).

В связи с растущей распространенностью и разнообразными клиническими проявлениями, нелеченый ОАС несет ощутимое экономическое бремя, оцениваемое в мире от 34 до 69 миллиардов долларов в год (Salman L.A., 2020).

Вентиляционная поддержка с положительным давлением в дыхательных путях (РАР-терапия) (от англ. positive airway pressure – PAP) признается терапией первой линии для пациентов с ОАС, независимо от возраста, пола, степени тяжести болезни (Patil S.P., 2019, Chang H.P., 2020). Автоматически титруемая СРАР-терапия (от англ. continuous positive airway pressure – CPAP) является надёжным вариантом амбулаторного использования вентиляционной поддержки у больных с ОАС (Kennedy B., 2019). Клиническая эффективность терапии ОАС существенно зависит от фенотипа и комплаентности пациента, предлагаемого

вмешательства, коморбидных заболеваний, что требует проведения дальнейших исследований с целью разработки персонализированных алгоритмов ведения таких больных (Patil S.P., 2019, Chang H.P., 2020).

Степень разработанности проблемы

В зарубежных научных работах имеются многочисленные данные о метаболических нарушениях (МН), структурно-функциональных изменениях сердца и сосудов у пациентов с тяжелым ОАС (Bonsignore M.R., 2019, Cuspidi C., 2019, Vironneau V., 2020). Однако малое число публикаций посвящено легкой и среднетяжелой степени заболевания, большинство исследований затрагивают лишь отдельные виды обменов, не давая комплексного представления о клиническом статусе больных с ОАС. Кроме того, оценке кардиометаболического профиля данной категории пациентов в отечественной литературе посвящены единичные исследования (Свириев Ю.В., 2009, Гребень Н.И., 2019, Дербенева С.А., 2019). Не вполне ясна роль эпикардального жира, как возможного прогностического фактора системного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ОАС (Драпкина, О.М., 2018, Агальцов М.В., 2020).

ОАС признается независимым фактором риска нарушений углеводного и липидного обменов (Seicean S., 2008, Pugliese G., 2020). Установлена прямая взаимосвязь между ОАС, нарушенной гликемией натощак, нарушенной толерантностью к глюкозе, инсулинорезистентностью и СД 2 типа. По величине и силе она была сходной среди больных, имеющих и не имеющих ожирение, что делает неоднозначными причинно-следственные связи такой коморбидности (Seicean S., 2008, Borel A.L., 2013, Murphy A.M., 2017). Частота ночных десатураций является независимым фактором развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных с ОАС (Nadeem R., 2014). В то же время патогенетический механизм влияния интермиттирующей гипоксемии (ИГ) на метаболизм глюкозы, энергетический обмен и воспаление жировой ткани изучен не до конца. Открытым остаётся вопрос о клинических и лабораторно-

инструментальных маркерах для определения вероятности развития метаболических, гормональных и кардиоваскулярных нарушений у пациентов с обструктивным апноэ во сне (Barros D., 2019, Бродовская Т.О., 2019).

На сегодняшний день широко обсуждается лечебная тактика пациентов с ОАС. С одной стороны, упрощенные алгоритмы коррекции ОАС, не учитывающие МН, существенно снижают клиническую эффективность терапии (Chang H.P., 2020), в связи с чем лечение пациентов с ОАС должно основываться на сочетании лекарственной и немедикаментозной терапии, включая вентиляционную поддержку (Brodie K.D., 2021). С другой стороны, «фенотипирование» болезни, персонализация поведенческих, вентиляционных, стоматологических, хирургических пособий, длительность наблюдения, необходимые данной категории больных, существенно повышают стоимость лечения (Lorenzi-Filho G. 2017, Charčiūnaitė K., 2021).

Доказано, что СРАР-терапия, проводимая ночными сеансами > 4 ч/ночь, устраняет избыточную сонливость, риски нежелательных сердечно-сосудистых событий (инсультов, инфарктов), улучшает качество жизни пациентов с ОАС (Wang Y., 2017, Chang H.P., 2020). Несмотря на свою высокую эффективность, СРАР-терапия ограничена «факторами комплаентности» к ней, плохим масочным интерфейсом, отсутствием в вентиляционном контуре устройств увлажнения воздуха, сохранением воздушной утечки и остаточных явлений апноэ (Lance C.G., 2019). В настоящее время отсутствует единый аргументированный алгоритм длительного применения СРАР-терапии, нет утвержденных рекомендаций о продолжительности ночных сеансов вентиляционной поддержки для коррекции метаболических нарушений.

Таким образом, малоизученными являются клинические и патогенетические особенности метаболических нарушений у пациентов с ОАС различной степени тяжести. Отсутствуют комплексные программы длительного использования СРАР-терапии, остаются спорными подходы в мониторинге терапии практикующими специалистами. Все вышеперечисленное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Определить клинико-патогенетические особенности метаболических нарушений и оптимизировать вентиляционную поддержку на основании оценки лабораторно-инструментальных маркёров кардиометаболического профиля в комплексной терапии пациентов с обструктивным апноэ во сне.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности метаболического профиля, структурного ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести;
2. Выявить маркеры метаболических и гормональных нарушений среди антропометрических и полиграфических показателей у пациентов с обструктивным апноэ во сне;
3. Разработать модели оценки вероятности нарушения эндотелиальной функции и гипертрофии левого желудочка у пациентов с обструктивным апноэ во сне по рутинным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям;
4. Оценить эффекты комплексной терапии, включающей длительно проводимую СРАР-терапию, на клинические и лабораторно-инструментальные показатели метаболических и гормональных нарушений, пищевого поведения, эндотелиальной функции, структурного ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести;
5. Оценить изменения кардиометаболического профиля пациентов с тяжёлой степенью обструктивного апноэ во сне в зависимости от длительности ночных сеансов СРАР-терапии;
6. Оптимизировать вентиляционную поддержку с учётом продолжительности проведения и длительности ночных сеансов СРАР-терапии для коррекции метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести.

Научная новизна

Проведен клинический анализ метаболических и гормональных нарушений у пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести и выполнена количественная оценка маркеров, имеющих высокую прогностическую ценность для определения вероятности развития инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии, гиперлептинемии, снижения уровня тестостерона в крови, увеличения толщины эпикардияльного жира.

Предложена модель распознавания эндотелиальной дисфункции по изменению индекса реактивной гиперемии (RHI) с хорошей диагностической чувствительностью/специфичностью, позволяющая выявлять в ранние сроки от начала заболевания эндотелиальную дисфункцию у пациентов с обструктивным апноэ во сне любой степени тяжести и своевременно сформировать дальнейшую лечебную тактику, снижающую риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработана модель определения повышения индекса массы миокарда левого желудочка, как параметра гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с хорошей диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяющая повысить точность скрининга ГЛЖ среди пациентов с обструктивным апноэ во сне любой степени тяжести.

Впервые на основании анализа кардиометаболического профиля пациентов с обструктивным апноэ во сне установлена продолжительность СРАР-терапии ≥ 12 месяцев с ночными сеансами > 6 ч/ночь, эффективно устраняющая метаболические, гормональные, сердечно-сосудистые нарушения у данной категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что нарушенная гликемия натощак (НГН) и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперлептинемия, снижение уровня тестостерона являются

наиболее частыми метаболическими и гормональными нарушениями пациентов различной степени тяжести ОАС. Обоснована целесообразность проведения лабораторной диагностики у пациентов групп риска.

Результаты проведенного исследования позволяют изучить мотивацию к переделанию пищи и необходимость профилактики набора веса среди пациентов с обструктивным апноэ во сне. Показано, что анализ пищевого поведения голландским опросником DEBQ, трехфакторным опросником Стункарда и дневником самоконтроля, применение госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), балльная оценка субъективных характеристик сна позволяют своевременно выявлять причины нарушений обмена веществ у пациентов с обструктивным апноэ во сне и ожирением.

Установлена зависимость между ночной гипоксемией, повышением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. CPAP-терапия, устраняющая гипоксемию, в сочетании с антигипертензивной терапией позволяет достигать целевых значений САД/ДАД, нормализует циркадный ритм, снижает скорость утреннего подъёма и устраняет вариабельность АД.

Предлагаемый план терапии обструктивного апноэ во сне, учитывающий маркёры метаболических, гормональных и сердечно-сосудистых нарушений, позволяет персонализировать комплексную медикаментозную и CPAP-терапию в амбулаторных условиях, устранять риски развития резистентной артериальной гипертензии (РАГ), улучшать углеводный, липидный и пуриновый обмены.

Высокая эффективность и отсутствие значимых побочных эффектов длительно проводимой CPAP-терапии в амбулаторных условиях значительно расширяют границы её применения среди пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести.

Методология и методы исследования

Проведены одномоментное, проспективное и ретроспективные исследования клинических, полиграфических, метаболических показателей, параметров

сердечно-сосудистой системы у 368 пациентов с обструктивным апноэ во сне. В одномоментном исследовании изучены данные показатели до CPAP-терапии, в проспективном – в процессе комплексной терапии, в ретроспективном – в связи с длительностью ночных сеансов CPAP-терапии. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике. Исследование проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты, включенные в исследование, предоставили письменные информированные согласия. Для изучения клинико-патогенетических характеристик метаболических нарушений и обоснования методов вентиляционной поддержки применялся комплекс анамнестических, клинико-антропометрических, лабораторно-инструментальных и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Характерными лабораторными изменениями метаболического и гормонального профиля пациентов с обструктивным апноэ во сне, пропорциональными степени тяжести заболевания и выраженности ночной гипоксемии, являются инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперлептинемия со сниженным уровнем тестостерона.
2. Характерными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы пациентов с обструктивным апноэ во сне являются структурное ремоделирование сердца и сосудов в виде концентрической гипертрофии левого желудочка, увеличенная толщина эпикардального жира, пропорциональные степени тяжести заболевания.
3. Установлены клинические и инструментальные маркёры (окружность шеи, сонливость, индекс десатураций, время на сатурации ниже 90%), позволяющие выявлять метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ во сне разной степени тяжести заболевания.
4. Длительность CPAP-терапии не менее 12 месяцев с регулярными ночными сеансами более 6 ч/ночь является ключевым фактором коррекции

метаболических нарушений о чем свидетельствуют: редукция массы тела и уменьшение индекса висцерального ожирения; улучшение углеводного обмена; устранение атерогенной дислипидемии и гиперурикемии; повышение уровня тестостерона и чувствительности тканей к инсулину; уменьшение уровня лептина; регресс гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия; изменения показателей пищевого поведения у пациентов с обструктивным апноэ во сне любой степени тяжести.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечена представленными исходными данными, репрезентативным числом наблюдений, использованием современных методов исследования, а также адекватными методами статистической обработки полученного материала.

Основные результаты работы доложены на Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2016, 2018, 2019, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (г. Екатеринбург, 2019), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 2020), Всероссийском форуме «Сон – 2016» (г. Москва, 2016), Второй международной конференции Европейского общества кардиологов «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике» (г. Москва, 2016), XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (г. Москва, 2018), Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» (г. Москва, 2016, 2019), Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (г. Москва, 2018, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу 1-го и 2-го терапевтических отделений Больницы Центросоюза Российской Федерации, 1-го

пульмонологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы», 2-го терапевтического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы», в учебный процесс на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, кафедре поликлинической терапии лечебного факультета, кафедре внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки) – и областям исследования п. № 4 «диагностика и клиника наследственных и приобретённых болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных», п. № 5 «изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Личный вклад

Автор является ответственным исполнителем и непосредственно участвовал в планировании, теоретической разработке, технической подготовке всех этапов настоящего диссертационного исследования. Автор лично сформулировал цель и задачи исследования, разработал дизайн, провел сбор первичных материалов, участвовал в проведении и расшифровке инструментальных исследований, лично выполнил клиническую оценку метаболических нарушений, титрование и

мониторинг СРАР-терапии. Автором лично сформированы базы данных, выполнена «базовая» статистическая обработка данных, проведен анализ полученных результатов, выполнена подготовка и публикация статей по теме исследования, написана и оформлена рукопись диссертации.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 27 научных работы, в том числе 18 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 главы в монографиях с соавторами, патенты на изобретение: 1) «Способ определения вероятности висцерального ожирения у больного с обструктивным апноэ-гипопноэ сна по четырем антропометрическим признакам» № 2742798 С1 от 10 февраля 2021 года; 2) «Способ определения вероятности диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больного с апноэ-гипопноэ по двум признакам» № 2743445 С1 от 18 февраля 2021; 3) «Способ определения вероятности диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больного с апноэ-гипопноэ по четырем антропометрическим признакам» № 2743458 С1 от 18 февраля 2021 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 264 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания дизайна и методов исследования, изложения собственных результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка источников цитируемой литературы, сокращений. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 90 таблицами. В работе использованы 42 отечественных и 288 иностранных источника литературы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Терминология, течение заболевания

В медицинском сообществе интерес к событиям дыхательных пауз во сне начинается в XIX веке описанием R. Caton (1889) клинического случая пациента с морбидным ожирением, храпом, дневной сонливостью, сонным апноэ, который он определил термином «ночная нарколепсия» [76]. Позже, научная статья A. G. Bickelmann (1956) о «синдроме Пиквика», опубликованная в журнале «The American Journal of Medicine», явилась «бомбой», перевернувшей представления о клинической важности апноэ во сне [60]. Впервые определение ОАС было сформулировано в 1976 году C. Guilleminault и соавт. [126].

С клинической и патофизиологической точки зрения ОАС – состояние группы расстройств цикла сон-бодрствование, подгруппы сонно-зависимых расстройств дыхания, характеризующееся повторяющимися глоточными коллапсами (дыхательными паузами > 10 сек.) с сохранёнными респираторными усилиями, ночными падениями насыщения крови кислородом (SaO_2) (десатурациями), фрагментацией сна, сопровождающееся храпом и избыточной дневной сонливостью [158, 235] (Рисунок 1).

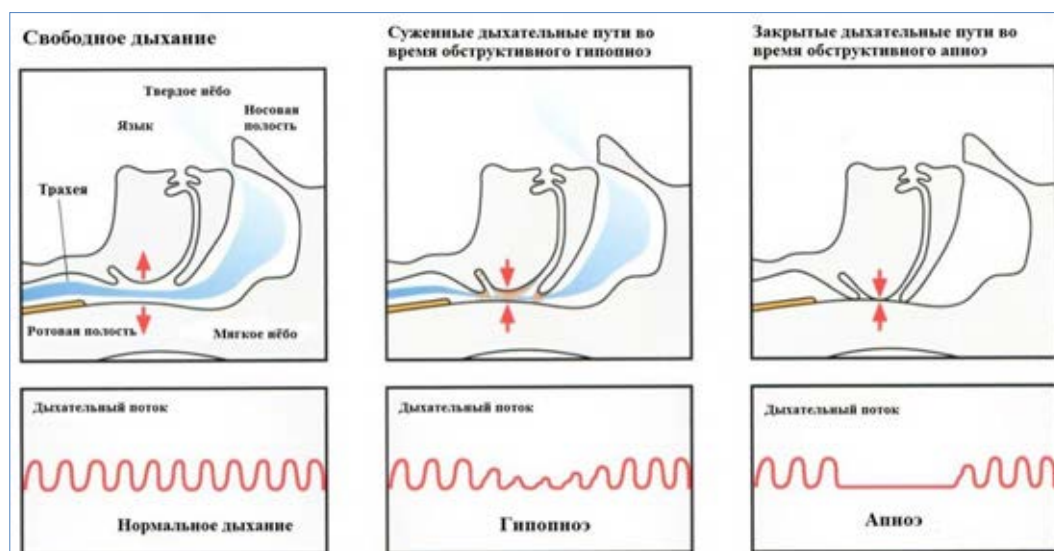


Рисунок 1 – Механизмы развития гипопноэ и апноэ в период сна [26]

Тяжесть ОАС определяется по значению индекса апноэ-гипопноэ сна (ИАГ) – общее число дыхательных событий (окклюзий (апноэ) и сужений (гипопноэ) просвета глотки) к часу сна [2]. Началу заболевания у взрослых пациентов соответствует порог ИАГ ≥ 5 соб./ч. Лёгкое ОАС имеется у лиц с ИАГ ≥ 5 и < 15 соб./ч, среднетяжёлое – с ИАГ ≥ 15 и < 30 соб./ч и тяжёлое – при ИАГ ≥ 30 соб./ч [9]. Клиническая интерпретация тяжести заболевания у конкретного пациента обязательно учитывает снижение уровня кислорода крови (вариация SaO_2 и частота десатураций) и кардиоваскулярные последствия (подъёмы артериального давления, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда и головного мозга) [8].

ОАС считается мультифакторным заболеванием, поскольку его развитие обусловлено как наследственной предрасположенностью, так и факторами внешней среды, что представлено на Рисунке 2 [205].

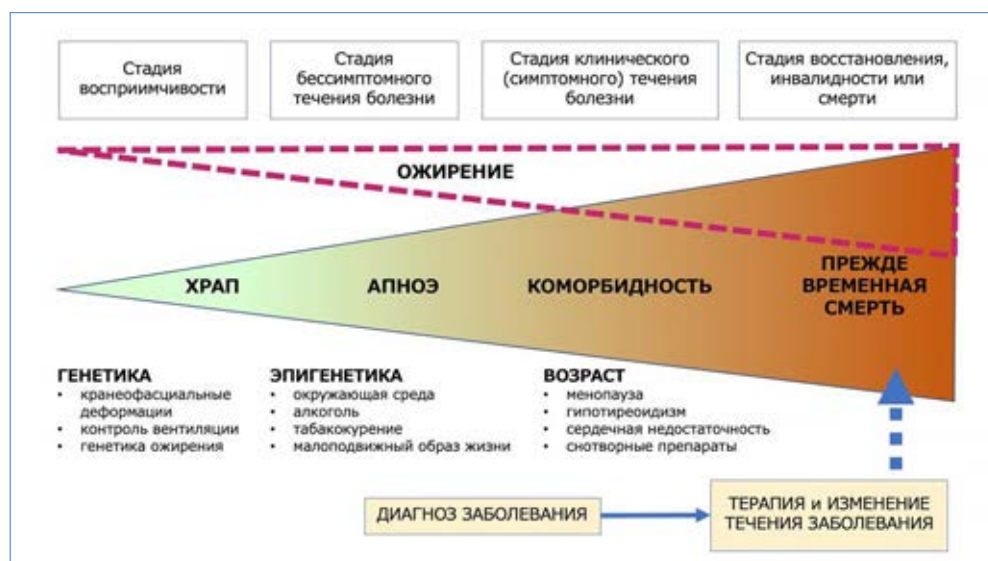


Рисунок 2 – Схематическое представление развития заболевания апноэ во сне

По сути ОАС является частью непрерывного патофизиологического процесса, при котором верхние дыхательные пути (ВДП), главным образом глотка, демонстрируют высокую податливость к воздушным потокам. Первоначально эта дисфункция протекает бессимптомно или проявляется «храпом» (стадия восприимчивости к болезни). Существует вероятность того, что генетически предрасположенные пациенты (о которых у нас на сегодняшний день

нет чётких знаний) развивают и усиливают дисфункцию, превращая её в болезненность. Далее при увеличении веса тела, экологические и эпигенетические факторы усугубляют дисфункцию ВДП. На этом этапе храп обычно усиливается, появляются кратковременные ночные апноэ, но пациенты обычно не обращаются за помощью по причине отсутствия ограничения здоровья или повседневной деятельности. Без раннего лечения дисфункции ВДП пациенты быстро достигают стадии «клинического течения» болезни, при которой очевидны симптомы и болезнь начинает развиваться в молодом возрасте по отношению к общей популяции, что возможно считать «ускоренным старением» таких больных. Важную роль при этом будет играть ожирение и гипоксия, многократно усиливающие данные процессы. Пациенты с невыявленным ОАС и не получающих терапию заболевания, имеют высокие риски развития сердечно-сосудистых фатальных событий [205]. В настоящее время современная медицина нуждается в знании о естественной эволюции болезней. Повышенного внимания заслуживают исследования, охватывающие длительные периоды наблюдения за пациентами, патогенез и клинические исходы ОАС по причине кардиоваскулярных и метаболических осложнений [8].

1.2. Современная эпидемиология обструктивного апноэ во сне

Распространенность ОАС значительно варьируется в зависимости от исследуемой популяции и того, как определяется заболевание (например, методология тестирования, используемые критерии оценки и пороговое значение ИАГ). Особый интерес представляет проспективное популяционное исследование, проведённое более двух десятилетий назад в Висконсине «WSCS» (от англ. Wisconsin Sleep Cohort Study) и охватившее работающих лиц в возрасте 30 – 60 лет, позволившее по-новому оценить роль и клиническую значимость ОАС. По данным WSCS, опубликованным в 1993 г, 9% женщин и 24% мужчин имели ОАС (ИАГ ≥ 5 соб/час) [324]. С этого момента произошло резкое увеличение распространенности ОАС. Экстраполируя оценки когорты

исследуемых в Висконсине на население США с использованием данных Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с поправкой на пол, возраст и индекс массы тела (ИМТ), распространенность ОАС в 2007 – 2010 годах по сравнению с 1988 – 1994 годами увеличилась на 14 – 55%, в зависимости от анализируемой подгруппы [118, 251]. Данные наиболее цитируемого исследования Р.Е. Перрард и соавт. (2013) [251] представлены на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Графическое представление результатов эпидемиологического исследования Р.Е. Перрард (2013)

Согласно данному исследованию распространенность ОАС увеличивается с возрастом и примерно в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В мультиэтническом исследовании атеросклероза частота ОАС среди взрослых в возрасте от 54 до 93 лет превышала 60 %, ОАС от умеренной до тяжелой степени присутствует у 30,3% белых, 32,3% афроамериканцев, 38,2% латиноамериканцев и 39,4% участников китайского происхождения [86]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном на Европейской популяции (Швейцария), распространенность ОАС умеренной и тяжелой степеней составила до 50% у мужчин и до 23% у женщин [132].

Особое внимание уделяется встречаемости ОАС среди больных с сердечно-

сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Избыточная масса тела, увеличение потребления сахара и натрия за последние два десятилетия значительно увеличили распространённость апноэ у пациентов с кардиоваскулярной патологией [17] (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота ОАС при сердечно-сосудистых заболеваниях, %

Патология	%
Ишемическая болезнь сердца	43-91
Острое нарушение мозгового кровообращения	30-58
Артериальная гипертензия	30-83
Сердечная недостаточность (со сниженной фракцией выброса)	12-53
Сердечная недостаточность (с сохранённой фракцией выброса)	40
Гипертрофическая кардиомиопатия	40
Терминальная стадия хронической болезни почек	40-60

Масштабное 10-ти летнее РКИ оценки кардиологического профиля пациентов с ОАС «SHHS» (от англ. Sleep Heart Health Study) установило, что сердечная недостаточность у пациентов ОАС с ИАГ ≥ 30 соб./ч встречается на 58% чаще чем у пациентов, не имеющих данного заболевания [206].

Исследования последних лет демонстрируют роль ОАС в качестве независимого предиктора высокого риска смертности от всех причин. Так, метаанализ L. Pan (2016) двенадцати проспективных когортных исследований, включавших 34 382 пациентов с ОАС установил, что общий уровень смертности (смерти от всех причин – HR) составил 1,262 (95% ДИ: 1,093 – 1,431) со значительной гетерогенностью. Кроме того, у пациентов лёгкой степени ОАС HR = 0,945 (95% ДИ: 0,810 – 1,081), среднетяжёлой степени ОАС HR = 1,178 (95% ДИ: 0,978–1,378), тяжёлой степени ОАС HR = 1,601 (95% ДИ: 1,298 – 1,902). Это свидетельствовало о возрастании риска «смерти от всех причин» в 1,8 раз среди пациентов тяжёлой степени заболевания [246]. Позже, метаанализ Y. Fu (2017) 27 исследований, включающих 3162083 пациентов, получающих и не получающих терапию ОАС, обнаружил, что при лёгком ОАС суммарный HR = 1,19 (95% ДИ:

0,86 – 1,65), при среднетяжёлом ОАС HR = 1,28 (95% ДИ: 0,96 – 1,69), и при тяжёлом ОАС HR = 2,13 (95% ДИ: 1,68 – 2,68). Более того, непосредственный HR сердечно-сосудистой смерти для лёгкого ОАС составил 1,24 (95% ДИ: 0,53 – 2,55), для среднетяжёлого ОАС составил 2,05 (95% ДИ: 0,57 – 5,47), для тяжёлого ОАС составил 2,73 (95% ДИ: 1,94 – 3,85). Убедительно показано, что именно ОАС является независимым предиктором риска смертности от всех причин и ССЗ у пациентов с ОАС терапевтического профиля [114].

1.3. Патофизиологические аспекты обструктивного апноэ во сне

1.3.1. Фарингеальные коллапсы

Фарингеальные коллапсы и храп типичны для детей и взрослых с ОАС. Их характерной чертой является возможность развития как в период глубокого сна (дельта-сон), так и сна со сновидениями (REM – сон с быстрым движением глазных яблок от англ. rapid eye movement sleep).

Зонами глоточных коллапсов часто являются: полость носа и носоглотка; ротоглотка; участок позади корня языка [33] (Рисунок 4).

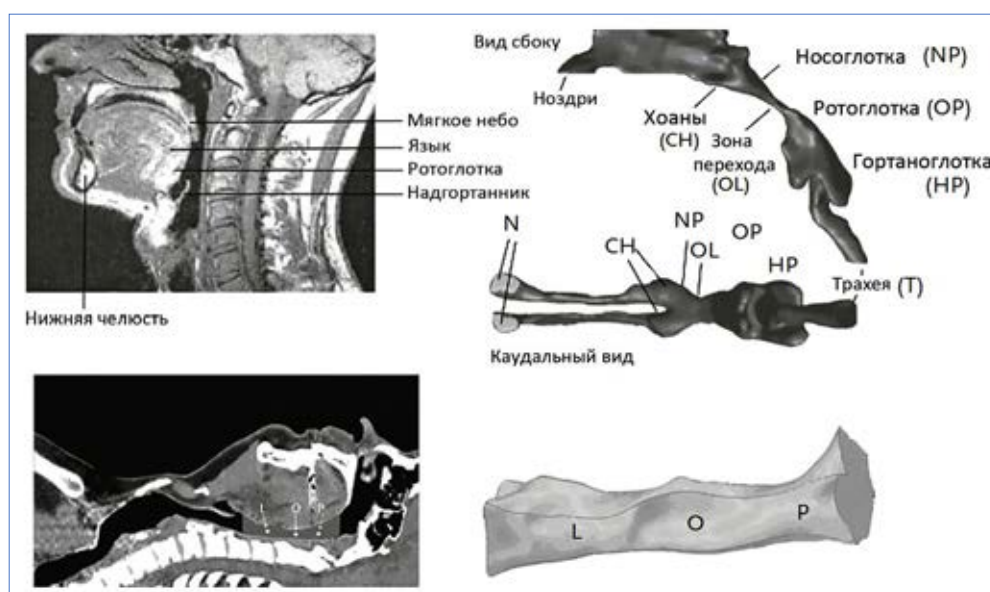


Рисунок 4 – Причины существования узостей и коллапсов глотки [26]

У пациентов с ОАС любое сужение ВДП меняет вентиляцию. Этого не происходит со здоровыми лицами, у которых в период сна поддерживается постоянное и регулярное дыхательное усилие. Функциональные характеристики ВДП, напрямую связаны с их анатомической структурой (врожденные факторы, например, микро- и ретрогнатия, макроглоссия и приобретенные факторы, например, гипертрофия миндалин, накопление жира в области шеи, языка, глотки) и тонусом мышц-дилататоров глотки [256] (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Рентгенологические причины узостей и коллапсов глотки [26]

Падение тонуса или полная атония мышц обсуждаемой зоны значительно изменяет просвет ВДП, приводит к их частичному или полному смыканию [9]. Анализ проекций глоточного отдела ВДП показал, что нарушения дыхания в ночной период времени ассоциированы с измененным просветом глотки, однако в период бодрствования у таких пациентов верхние дыхательные пути являются полностью проходимыми для воздуха [26].

Объясняет такой феномен модель «равновесия сил». Известно, что отрицательное давление ВДП, существующее в состоянии бодрствования, полностью компенсируется тонусом мышц-дилататоров глотки, обеспечивающих беспрепятственное проведение воздуха. Изучение механизмов полных коллапсов фарингального сегмента установило, что они описываются «уравнением Бернулли» и формулой «резистора Старлинга». В соответствии с данными уравнениями, резкое сужение участка глотки повышает скорость прохождения через неё воздушного потока и одновременно существенно понижает внутреннее

давление (принцип: чем выше скорость, тем ниже давление). Снижение давления неминуемо приводит к сдавливанию стенок снаружи, что провоцирует коллапс/перекрытие верхних дыхательных путей [31] (Рисунок 6).

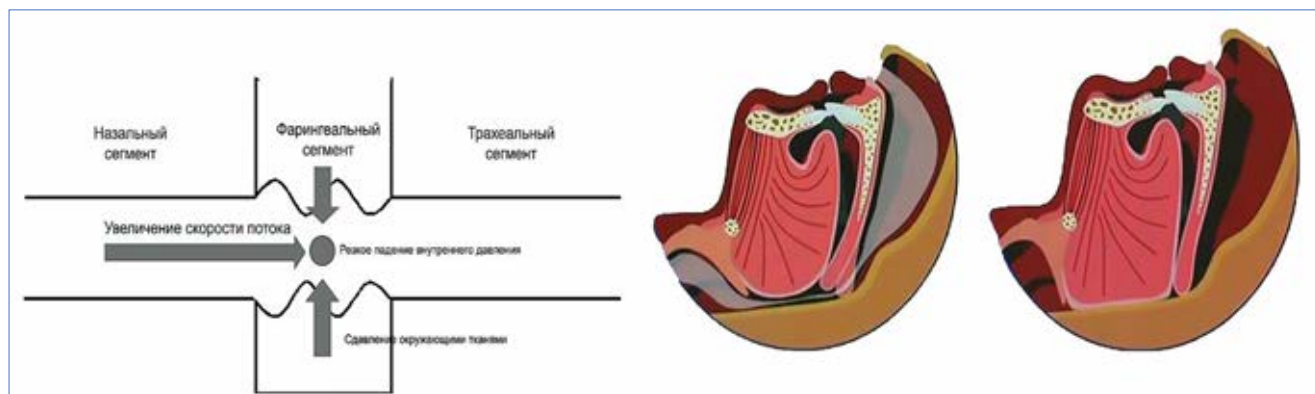


Рисунок 6 – Схема развития коллапсов по законам Бернулли и Старлинга [26]

Существуют доказательства того, что фарингальные коллапсы развиваются из-за дисбаланса воздухоносного и тканевого давлений, а значит они полностью автономны и не зависят от присасывающей силы диафрагмы [106].

Принципиально важным признается нейрогенный контроль ВДП. Поскольку в период сна происходит физиологическое снижение тонуса мышц-дилаторов, возможно развитие сужения/нестабильности воздухоносного просвета. У здоровых лиц, нейрогенный многоуровневый контроль регулирует снижение тонуса посредством нейромедиаторов [106]. Наиболее значимым из них является серотонин (5-НТ), оказывающий стимулирующее воздействие на двигательные нейроны ВДП. Наибольшая потенцирующая активность принадлежит подтипу серотонина 2А (5-НТ2А) [110]. При этом, фармакологическое лечение, препятствующее развитию апноэ путем воздействия на рецепторы агонистов 5-НТ2А, практически не используется у пациентов с обструктивным апноэ во сне из-за того, что обнаружены клинически значимые побочные эффекты, вызванные стимуляцией других нейронных путей [178].

1.3.2. Интермиттирующая гипоксемия и ночная гипоксия

Неравномерная вентиляция в период сна по причине глоточных коллапсов у пациентов с ОАС приводит к нарушению газообменной функции [26]. Это состояние принято называть «интермиттирующая гипоксемия» (ИГ). Не следует её путать с термином «гипоксия/ночная гипоксия», поскольку последние отражают недостаток кислорода в ткани, а «гипоксемия» отражает недостаток растворенного в крови кислорода. Более того, именно длительная «ночная гипоксия» способствует накоплению углекислоты, что находит своё отражение в ночной гиперкапнии у таких больных [211] (Рисунок 7).

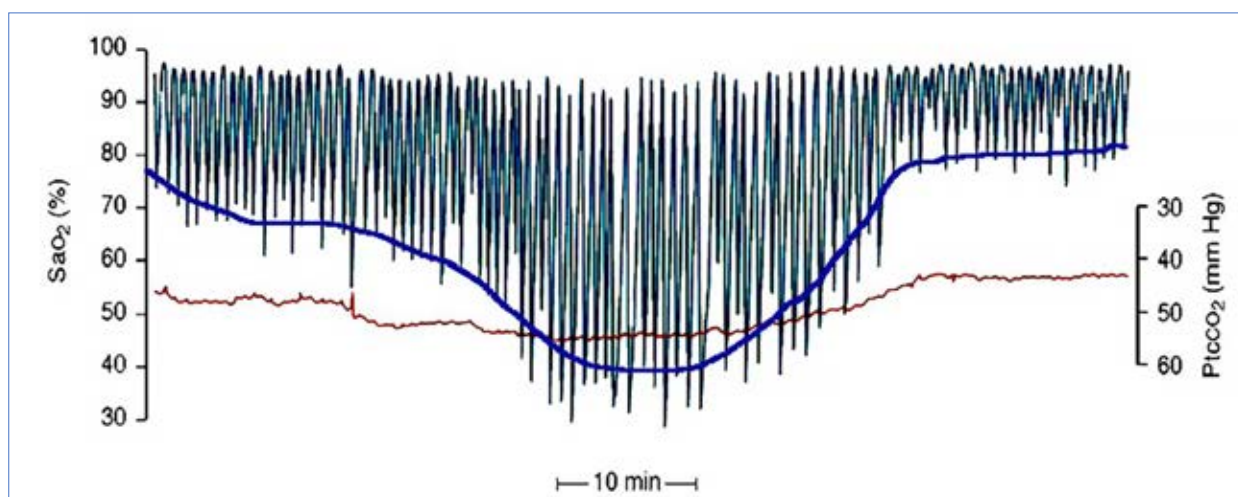


Рисунок 7 – Изменения насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2 (%)) и транскутанного уровня углекислоты (PtcCO_2 (mmHg)) при апноэ во сне [26]

Хорошо известны правила, при которых ночная гипоксия/гиперкапния вызывают патофизиологические нарушения: 1) $\text{SaO}_2 < 90\%$ более 5 минут сна с одномоментным снижением $< 85\%$; 2) $\text{SaO}_2 < 90\%$ более 30% общего времени сна. ИГ у пациентов с обструктивным апноэ во сне влечет за собой кардиоваскулярные осложнения (ишемию головного мозга и сердечной мышцы, нарушения ритма сердца, сердечную недостаточность) [2].

В отличие от ночной гипоксии, именно ИГ инициирует каскад эндотелиальных повреждений посредством накопления в крови пациента

«недоокислённых» реактивных форм кислорода (от англ. reactive oxygen species – ROS), способных прямым образом повреждать сосудистый эндотелий. Затем, происходит активация вазоактивных субстанций, усиливающих повреждение сосуда, и повышается число адгезивных молекул, играющих основную роль в развитии атеросклероза и ССЗ [3] (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Схематическое представление механизма повреждения сосудистой стенки у пациентов с ОАС при интермиттирующей гипоксемии

1.3.3. Оксидативный стресс и обструктивное апноэ во сне

Скачок уровня кислорода в крови является «спусковым крючком» в активации транскрипционных факторов воспаления. К ним относят нуклеарный (ядерный) фактор κB (NF- κB), запускающий образование провоспалительных медиаторов/цитокинов (фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин 1 (ИЛ-1). Важно, что именно TNF- α отвечает за экспрессию адгезивных субстанций, фиксирующих лейкоциты к эндотелию сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [21].

Проникновение моноцитов в сосудистый эндотелий управляется адгезированными лейкоцитами (CD), повышающими продукцию медиаторов

воспаления. У пациентов с ОАС обнаружен достоверный прирост CD15, CD11c и моноцитов, а также накопление ROS в моноцитах и субпопуляции гранулоцитов. По мнению ряда авторов, апноэ во сне напрямую ассоциировано с высвобождением хемокинов (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 = MCP-1) и селектинов [314]. Исследования стресс-белка теплового шока 70 (HSP70) среди пациентов с ОАС установило, что его исходные значения в моноцитах были статистически значимо выше и положительно коррелировали с ИАГ и длительностью нахождения на уровне $\text{SaO}_2 < 90\%$. При этом индуцированный уровень HSP70 моноцитов статистически значимо снижался и имел обратную зависимость от ИАГ и $\text{SaO}_2 < 90\%$.

Более того, выраженность дисфункции эндотелия напрямую зависела от тяжести ОАС, как и уровень сосудисто-клеточной адгезивной молекулы-1 (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-I). Интересно, что имелась прямая корреляция ИАГ с уровнем растворимого рецептора к ИЛ-6 (sIL-6R) и концентрацией TNF- α [283].

1.3.4. Симпатическая нервная система и обструктивное апноэ во сне

У здоровых лиц во время фазы «медленного сна» ($\approx 80\%$ времени сна) снижается активность симпатической нервной системы (СНС) [26] и повышается тонус блуждающего нерва или парасимпатической нервной системы (ПСНС) [249]. Парадоксально, что при наступлении REM-сна активность изменяется на противоположную, то есть резко возрастает СНС и существенно подавляется ПСНС [32]. Однако, у пациентов с ОАС активность СНС доминирует. Такие изменения объясняются 4-мя основными причинами. Во-первых, частые глоточные коллапсы за счёт резких изменений внутригрудного отрицательного давления снижают ударный объём сердца и активность барорецепторов синокаротидной зоны, что активирует сосудодвигательный центр и усиливает «симпатическую импульсацию» [26]. У пациентов с ОАС под воздействием ИГ повреждается барорефлекторная зона и наблюдается снижение чувствительности

барорефлекса к гипотензивным препаратам (рефрактерная гипертония) [49]. Во-вторых, острая/хроническая гипоксия стимулирует центральные хеморецепторы продолговатого мозга и периферические хеморецепторы аорты/синокаротидной зоны, возбуждающие сосудодвигательный центр [26], повышая симпатическую и снижая парасимпатическую активность (учащение ЧСС и повышение АД) [274]. В-третьих, в результате блокировки рецепторов «растяжимости» лёгких на вдохе, так называемый «пульмональный барорефлекс», существенно уменьшается физиологическое подавление активности СНС [131]. В-четвёртых, собственно фрагментация сна, частые микропробуждения и активация корковых структур мозга многократно усиливают активность СНС и подавляют ПСНС [199].

1.4. Коморбидность при обструктивном апноэ во сне

1.4.1. Масштаб коморбидности при обструктивном апноэ во сне

В настоящее время отмечается высокая встречаемость коморбидных заболеваний среди пациентов с ОАС, что наглядно прослеживается в научной литературе [102] (Рисунок 9).

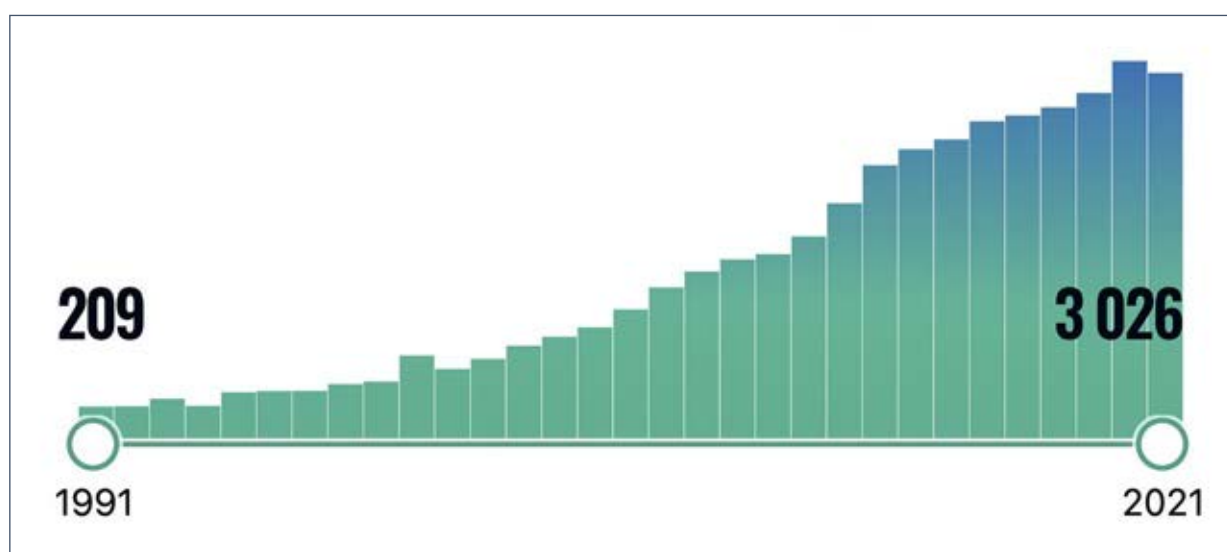


Рисунок 9 – Диаграмма публикаций, по ключевым словам, апноэ во сне и коморбидность в период 1991 – 2021 годов

Наблюдается гендерная неравномерность распределения коморбидных заболеваний у таких пациентов. Так, СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), чаще встречаются у пациентов с ОАС мужского пола, а артериальная гипертензия (АГ) и депрессия нередко наблюдаются среди женщин. Более того, «бремя» коморбидной патологии напрямую ассоциировано с тяжестью обструктивного апнэ во сне (Рисунок 10) [67].

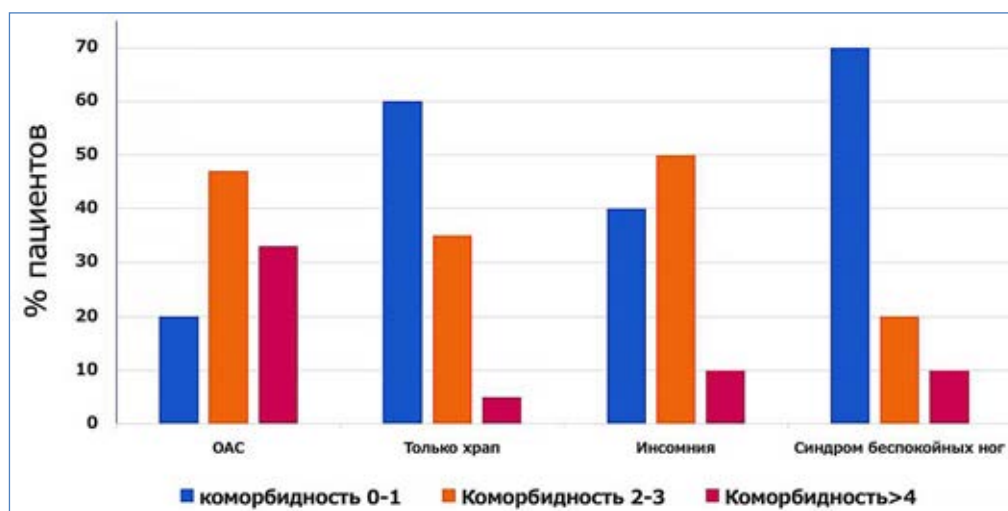


Рисунок 10 – Диаграмма коморбидных заболеваний пациентов с ОАС [67]

Интерес представляет анализ, выполненный группой G. Ruel и соавт. (2018) о распространённости коморбидных заболеваний при ОАС, их связи с качеством жизни и риском смерти [263]. У пациентов с ОАС установлена высокая встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, аритмии, ишемический инсульт), респираторных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма) и метаболических нарушений (СД 2 типа, дислипидемия, подагра). Второе место занимают заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс), хронические заболевания печени, хронические расстройства сна и депрессия. Более того, авторы выделили 5 коморбидных заболеваний, существенно повышающих риск смерти пациентов с ОАС: АГ, ИБС, СД 2 типа, ХОБЛ, депрессия. Анализ позволил разработать «индекс» коморбидной патологии (ИКП) пациентов с ОАС, учитывающий влияние числа и степени тяжести сопутствующих заболеваний на

относительный риск смертельного исхода, что позволяет практикующему специалисту выбрать правильную терапевтическую тактику. Например, несмотря на то, что высокий риск смерти имеется среди пациентов с ОАС и терминальной стадией почечной недостаточности, аневризмой аорты, такая коморбидность имеет наименьшую распространённость в выборке, а значит низкий ИКП и клинически менее значима. И наоборот, высокий ИКП является достоверным предиктором раннего смертельного исхода пациента с ОАС [263].

1.4.2. Кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания

В настоящее время роль апноэ во сне, как важного патогенетического фактора и предиктора сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний считается доказанной. Не вызывает сомнений, что увеличение рисков развития кардиоваскулярной патологии при ОАС происходит посредством ИГ, чрезмерной активации СНС, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, системного воспаления и ускоренного атеросклероза [2, 3, 21, 283, 314]. В тоже время ИГ способна активировать и защитные механизмы, например, развитие коллатералей коронарных сосудов у пациентов с ОАС + ИБС [199].

Артериальная гипертензия (АГ) является хорошо изученной коморбидной патологией пациентов с ОАС [311]. Доказано, что апноэ во сне взаимосвязано с гипертоническими кризами, наиболее часто развивающимися в конце эпизода апноэ и гипопноэ. Оно повышает вариабельность и показатели среднего ночного АД [279]. Существует установленная пропорция «доза/ответ» между тяжестью ОАС и степенью АГ. Интересно, что все пациенты с ОАС могут иметь повышенные уровни АД не только в период сна, но и в период бодрствования. Это доказывает необходимость проведения суточного мониторинга АД (СМАД) у пациентов с ОАС [2]. К сожалению, РАГ, требующая контроля 3-мя и более препаратами, часто наблюдается среди пациентов с ОАС. Именно поэтому, подавляющему большинству пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС потребуется комплексная терапия ОАС и РАГ [3].

Фатальные кардиоваскулярные события и смерть являются следствием существования высоких кардиоваскулярных рисков у пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС по причине аритмогенных эффектов апноэ во сне и чрезмерной стимуляции СНС. Наблюдается развитие фатальных сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде у пациентов с ОАС, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство [303]. Установлено, что среди больных с острым коронарным синдром (ОКС) распространённость ОАС превышает 75%, а тяжёлое ОАС имеют 25% больных. Однако, остаётся малопонятным насколько ОАС может изменять естественные исходы в этой популяции пациентов [268].

Нарушения ритма сердца, и особенно фибрилляция предсердий (ФП), являются часто встречаемыми событиями среди пациентов с ОАС. Апноэ во сне способно запускать аритмогенный механизм ФП, что подтверждается высоким риском рецидивов ФП среди таких больных. В тоже время, в этом вопросе существуют очевидные противоречия, по причине небольшого количества и высокой неоднородности исследований. Так, в ряде научных работ обнаружено повышение частота внезапной коронарной смерти (ВКС) у пациентов с ОАС только в ночной период времени, в то время как другие исследования демонстрируют равномерное распределение частоты ВКС в течение суток [91].

Цереброваскулярные заболевания наиболее часто встречаются среди храпящих лиц и пациентов с ОАС. Однако, для комплексной оценки влияния апноэ во сне на защитные механизмы и выживаемость таких пациентов после инсульта необходимы дальнейшие исследования [40].

1.4.3. Метаболические нарушения и обструктивное апноэ во сне

Метаболические нарушения (МН) у пациентов с ОАС встречаются в 6 – 9 раз чаще, чем в общей популяции. При этом пик встречаемости МН среди пациентов с ОАС приходится на возраст 50 – 59 лет для мужчин и 60 – 69 лет для женщин. Кроме того, избыточная дневная сонливость (ИДС), по сути, патогномоничный клинический симптом ОАС, имеет сильную и независимую

связь с ожирением и МН [75]. К тому же увеличение распространённости ОАС в популяции полностью согласуется с ростом числа лиц с ожирением за последние два десятилетия. Так, Висконсинское когортное исследование сна убедительно продемонстрировало, что умеренная ($\approx 10\%$) прибавка веса пациентами с ОАС приводила к увеличению ИАГ на 32% и шестикратно повышала вероятность тяжёлой степени заболевания. В тоже время, умеренное снижение веса тела ($\approx 10\%$) приводило к снижению ИАГ на 26% [252, 323].

Накопление жира в тканях шеи, языка и глотки требует больших усилий для мышц, обеспечивающих проходимость ВДП особенно в фазе REM-сна [256]. Кроме того, лишний вес напрямую ухудшает вентиляцию за счет уменьшения остаточной функциональной ёмкости лёгких и дыхательного объема [256].

Несмотря на то, что существуют различные мнения о «пороге развития» МН среди пациентов с ОАС, центральным фактором признается абдоминальное ожирение, определяемое по увеличению окружности талии, либо по изменению соотношения «талия/бедро». Окружность талии (ОТ) существенно зависит от внутрибрюшной или висцеральной жировой ткани, расположенной между желудком, печенью, почками, кишечником и другими внутренними органами. Вместе с тем, одного фактора ожирения, объясняющего развитие МН у пациентов с ОАС, недостаточно. Обнаружено, что высокие уровни висцерального жира наблюдались среди пациентов с ОАС, не страдающих ожирением, после поправки на возраст и ИМТ. Другие метаболические параметры, такие как холестерин, триглицериды, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), воспалительные маркёры, также обычно повышены у таких пациентов [184]. Висцеральный жир составляет $\approx 8\%$ от общего количества жировой ткани у женщин, существенно увеличиваясь во время менопаузы, и $\approx 20\%$ от общего количества жировой ткани у мужчин, объясняя существующий половой диморфизм в распространённости ОАС [10]. Следует отметить, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) в группе педиатрических пациентов продемонстрировали, что вероятность развития ОАС зависит от ОТ в детстве, а тяжесть ОАС ассоциирована с увеличением ОТ в подростковом возрасте [98].

Системное воспаление у пациентов с ОАС напрямую связано с накоплением висцерального жира. Так, при сравнении пациентов с ОАС и контрольной группой, сопоставимой по возрасту и ИМТ, первые имеют значительное повышение уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), TNF α и С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови. При этом уровни СРБ положительно коррелируют с ИАГ, индексом микропробуждений, ночной гипоксемией [139]. Несмотря на признание того факта, что апноэ во сне является самостоятельным предиктором, повышающим уровень провоспалительных цитокинов, в последние годы найдены неоспоримые доказательства ключевой роли центрального ожирения в развитии системного воспаления, метаболической дисфункции, прогрессирования заболевания среди детей и взрослых пациентов с ОАС.

Установлено, что жировая ткань помимо адипоцитов, фибробластов и эндотелиальных сосудистых клеток, содержит ряд иммунных клеток, таких как тучные клетки, эозинофилы, В-клетки, Т-клетки и макрофаги [13]. В сравнении с подкожным жиром, висцеральный жир содержит больше адипоцитов, способных вырасти до крупных размеров, а содержание в их составе «жировых капель» повышается пропорционально увеличению веса тела. Выросшие адипоциты начинают секретировать низкие уровни TNF α . В свою очередь, TNF α стимулирует пре-адипоциты и окружающие их эндотелиальные клетки к продукции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), индуцируя тем самым рекрутирование макрофагов и адгезию их клетками сосудистого эндотелия. По мере роста и деления адипоцитов нарастают эндотелиальные повреждения за счёт оксидативного стресса, скопления клеток и вовлечения в процесс дополнительных макрофагов, усиленно секретирующих TNF α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и другие провоспалительные цитокины [6]. В результате в плазме повышаются уровни белков-реагентов острой фазы воспаления, например, СРБ. В итоге, любое ожирение, а в особенности висцеральное, создаёт провоспалительный фон, поддерживающий порочный круг рекрутирования макрофагов, нарушающий нормальное функционирование адипоцитов, активирующий факторы транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки [117].

Висцеральный жир имеет богатую сосудистую сеть, позволяющую легко доставлять адипокины в кровоток и нервную систему. В отличие от подкожного жира, близость висцерального жира к сосудистой сети, центральным нервам, жизненно важным органам (например, печень), превращает этот тип жировой ткани в потенциально опасный для здоровья. Кроме того, висцеральная жировая ткань имеет высокую концентрацию глюкокортикоидов, андрогенов и адренергических рецепторов, что делает её восприимчивой к передаче сигналов гормона стресса, катехоламинов и тестостерона [215]. Более того, накопление в висцеральных адипоцитах крупных липидных капель приводит к их дисфункции, с развитием высокой скорости поглощения глюкозы и резистентности к инсулину. Таким образом, за счёт увеличения ОТ и повышения уровня висцерального жира развиваются МН и сердечно-сосудистые нарушения, приводящие к высоким рискам сердечно-сосудистой смерти и высокой «смертности от всех причин», особенно среди пациентов с ОАС мужского пола [302].

Эпидемиологические исследования, выполненные в разных странах и на разных популяциях, установили связь между ИАГ, инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), нарушенной гликемией натощак (НГН) и СД 2 типа [13, 130, 149, 184]. В исследовании N.M. Punjabi и соавт. (2002) было показано, что по сравнению со здоровыми людьми (ИАГ < 5 соб./час), у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОАС отношение шансов для НТГ составило соответственно 1,27 и 1,46 [257]. Отмечено, что степень тяжести ОАС связана с большей вариабельностью циркадного ритма глюкозы [256] и ассоциируется с НТГ и/или НГТ независимо от пола, возраста, расы, ИМТ и ОТ [222]. Несколько экспериментальных исследований с использованием моделей на животных и *in vitro* показали, что ИГ при ОАС, приводит к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и резистентности к инсулину в органах-мишенях [265]. Был сделан вывод, что ОАС является самостоятельным фактором риска, приводящим к нарушению углеводного обмена [184, 265].

Сахарный диабет 2 типа и ОАС имеют двунаправленную связь, которая особо интересна с клинической точки зрения. В крупных когортных

исследованиях тяжесть ОАС связана с риском развития СД 2 типа [243]. Так в исследовании Т. Kendzerska и соавт. (2014) 5-летняя кумулятивная заболеваемость СД 2 типа составила 7,5% у пациентов с легким ОАС, 9,3% у пациентов с умеренным ОАС и 14,9% у пациентов с тяжелым ОАС [163]. В популяционном исследовании взрослых людей среднего возраста города Лозанны (Швейцария), шансы заболеть диабетом среди лиц, находящихся в наивысшем quartile ИАГ, были в 4,9 раза выше, чем в самом низком quartile. После учета ожирения и распределения жировых отложений отношение шансов уменьшилось, но оставалось повышенным [132]. У пациентов с сахарным диабетом атеросклероз сонных артерий может приводить к ослаблению реактивности на гипоксемию, предрасполагая к ОАС [256]. Эффект гипергликемии также может зависеть от долгосрочного развития вегетативной нейропатии, которая, как было показано, влияет на химический контроль дыхания, изменяя сигнал центральных и периферических хеморецепторов, а также языкоглоточных, блуждающих и проприоцептивных нервов, что частично объясняет преобладание 26% легких форм ОАС у пациентов с диабетом и вегетативной нейропатией по сравнению с контрольной группой диабетиков с неавтономной нейропатией [256]. При этом, хорошо известно, что эффективная терапия ОАС предотвращает развитие тяжёлых осложнений диабета [27]. Такое предположение клинически оправдано, поскольку ранняя терапия ОАС снижает риски развития нефропатий, заболеваний периферических артерий, диабетической ретинопатии. Тем не менее, данные метаанализов показывают отсутствие убедительных доказательств хорошего гликемического контроля [43].

В настоящее время обсуждается роль **хронической бессимптомной гиперурикемии (ГУ)** у пациентов с ОАС как независимого фактора развития АГ, кардиоваскулярной патологии, хронической болезни почек, а также её взаимосвязь с высокими рисками сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин [18]. Установлена взаимосвязь между тяжестью ОАС и повышением в сыворотке крови концентрации мочевой кислоты, которая остаётся достоверно значимой даже после поправки на пол, возраст, ИМТ.

Существует несколько патофизиологических механизмов повышения мочевой кислоты у пациентов с ОАС. Во-первых, рецидивирующая гипоксия на фоне регулярных глоточных коллапсов снижает аэробный метаболизм и увеличивает анаэробный гликолиз, что ускоряет деградацию аденозинтрифосфат (АТФ) до аденозиндифосфата (АДФ) и дальнейший метаболизм до ксантина, увеличивая источник пурина, и как следствие – повышение в крови концентрации мочевой кислоты. Во-вторых, из-за длительного нарушения сна снижается продукция АТФ и ослабляется ингибирование фосфорибозиламидтрансферазы, что также приводит к повышению уровня мочевой кислоты в крови. В-третьих, выявляемая гиперинсулинемия у пациентов с ОАС способна блокировать выведение уратов на уровне почечных канальцев, что тоже способствует повышению её концентрации в крови. Существующая у пациентов с ОАС гиперурикемия увеличивает риск развития подагры и кардиоваскулярной патологии, а сами пациенты, с высокими концентрациями мочевой кислоты, подвержены риску развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [277].

Представляется интересным **повышение уровня лептина крови** у пациентов с ОАС. По данным ряда исследований установлена взаимосвязь между тяжестью ОАС и уровнем лептина. Так у пациентов тяжёлой степени ОАС (ИАГ ≥ 30 соб./ч) уровень лептина достоверно выше, чем у пациентов лёгкой степени (ИАГ < 15 соб./ч) и ассоциирован с высоким ИМТ. Однако, единого объяснения развитию гиперлептинемии у пациентов с ОАС в настоящее время нет [62].

Наиболее предпочтительным кандидатом, определяющим уровень лептина в кровотоке пациентов с ОАС, является количество белой жировой ткани. Возможно предположить, что ожирение является основным виновником повышения лептина у данной категории больных. Так, у лиц с ожирением и ОАС обычно наблюдается высокий уровень циркулирующего лептина, значения которого могут увеличиваться до 98 нг/мл при условии, что жировая масса тела достигает $\approx 30\%$. С другой стороны, повышение концентрации циркулирующего лептина происходит в ответ на тканевую гипоксию. Доказано, что тканевая гипоксия усиливает активность промотор-гена лептина, экспрессию мРНК и

секрецию лептина из культивируемых адипоцитов. Более того, активация СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ИГ стимулирует выработку и выделение лептина. В исследовании Х. Ху (2020) показатель длительности ночной гипоксемии (TSat90%) у пациентов с ОАС оказался единственным достоверным предиктором уровня лептина крови [315].

1.4.4. Другие коморбидные заболевания и обструктивное апноэ во сне

Болезни почек и апноэ во сне имеют общие факторы риска, такие как АГ, СД 2 типа, ожирение и пожилой возраст. При ОАС возникает ИГ, пиковое повышение АД, гиперактивность СНС, активация РААС, усиление окислительного стресса и системного воспаления, эндотелиальная дисфункция, которые могут оказывать влияние на функцию почек [188].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и ОАС широко распространены в популяции и могут встречаться у одних и тех же пациентов. Такая их взаимосвязь получила название «синдром перекрёста» или «OvS» (от англ. overlap syndrome – OvS). Распространённость «OvS» составляет 1,0 – 3,6% среди лиц в общей популяции, 8,0 – 56,0 % среди пациентов с ОАС и 3,0 – 66,0 % среди пациентов с ХОБЛ. Установлено, что наиболее часто «OvS» обнаруживается у мужчин пациентов с ОАС > 40 лет, что хорошо согласуется с данными о распространённости ХОБЛ. Среди пациентов с ХОБЛ, проходящих лёгочную реабилитацию, ИАГ ≥ 15 соб./час был установлен у 45% обследованных лиц. Более того, у таких пациентов широко распространены и другие дыхательные расстройства в период сна (ДРС), причём 66% пациентов изначально имеют среднетяжёлые и тяжёлые формы заболевания [329].

Бронхиальная астма (БА) и ОАС широко распространены среди пациентов с лёгочными заболеваниями. Интересно, что именно гипопноэ, а не апноэ, являлись основными респираторными событиями в период сна у пациентов с БА. Доказано, что существование избыточной дневной сонливости (ИДС) у

пациента с БА приводит к плохо контролируемой астме и снижению качества жизни, а верифицированное ОАС напрямую связано с высокой частотой обострений БА. Обнаружено, что 49% пациентов с БА имеют лёгкую и среднетяжёлую степень ОАС, а коморбидные пациенты тяжёлого ОАС + БА имеют высокий ИАГ, плохое качество сна и выраженную ИДС [141].

Взаимосвязь между **онкологическими заболеваниями** и апноэ во сне была обнаружена в последние годы в ряде эпидемиологических исследований. Так, смертность от рака в период наблюдения была статистически выше среди больных с ОАС, чем контрольной группы общей популяции, контрольной группы больных раком, и объяснялось продолжительностью ночной гипоксемии и тяжестью ОАС. Кроме того, отмечена заболеваемость раком поджелудочной железы и меланомы у относительно молодых пациентов с ОАС [123].

1.5. Алгоритмы диагностики апноэ во сне

1.5.1. Клиническая диагностика обструктивного апноэ во сне

Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра диагноз обструктивного апноэ во сне ставится на основании анализа клинических симптомов заболевания и данных ночного полиграфического/полисомнографического обследования, верифицирующего тип и характер ночного дыхательного расстройства [269].

Правила оценки респираторных событий и их клиническая интерпретация подробно описана в клинической рекомендации AASM (от англ. American Academy of Sleep Medicine) пересмотра 2012 и 2018 годов [59, 203].

В повседневной реальной врачебной практике наиболее используемыми являются «опросники расстройств сна», один из которых – «STOP BANG» («СТОП ХРАП») – был валидизирован для русскоязычной аудитории (Таблица 2).

Таблица 2 – Опросник «STOP BANG»

Клинические вопросы	Ответы в баллах	Оцениваемые показатели	Ответы в баллах
Есть ли у Вас громкий храп? (настолько громкий, что его слышно через закрытую дверь или храп раздражает окружающих)	ДА=1 НЕТ=0	Индекс массы тела $>28 \text{ кг/м}^2$	ДА=1 НЕТ=0
Часто ли Вы усталость, слабость, сонливость в дневное время? (например, при вождении автомобиля или чтении)	ДА=1 НЕТ=0	Возраст старше 50 лет	ДА=1 НЕТ=0
Имеются ли у Вас во сне дыхательные паузы, перехватывания дыхания или удушье?	ДА=1 НЕТ=0	Охват шеи (муж.>43 см; жен.>41 см)	ДА=1 НЕТ=0
Повышается ли у Вас артериальное давление или Вы принимаете антигипертензивную терапию?	ДА=1 НЕТ=0	Мужской пол	ДА=1 НЕТ=0

Уровень «0 – 2» балла соответствует низкому риску ОАС; уровень «3 – 4» балла – умеренному риску ОАС; «5 – 8» баллов – высокому риску ОАС [26]. Чувствительность опросника «STOP BANG» возрастает при увеличении тяжести ОАС. Так при лёгком ОАС чувствительность составляет 65,6% и специфичность = 60%; при среднетяжёлом ОАС чувствительность = 74% и специфичность = 53%; при тяжёлом ОАС чувствительность = 80% и специфичность = 49% [58]. Использование указанного опросника практически исключает вероятность ошибки даже врачами-интернами в отборе пациентов для специализированной инструментальной диагностики [88].

1.5.2. Инструментальная диагностика обструктивного апноэ во сне

Существующие к настоящему времени многочисленные инструментальные методы диагностики ОАС разделяются по сложности и числу анализируемых показателей на четыре основных группы (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровни инструментальной диагностики ОАС [26]

Уровень диагностики	Метод и условия мониторингирования	Диагностируемые параметры
Уровень 1	Полисомнография (ПСГ) с многоканальной регистрацией в условиях специализированного отделения под контролем медицинского персонала	Стандартизованная 12-ти канальная ПСГ (электроэнцефалография (ЭЭГ), электромиография (ЭМГ), электрокардиография (ЭКГ) или частота сердечных сокращений (ЧСС), воздушный поток, минимум два респираторных усилия, SaO ₂) с дополнительными каналами (АД, давление в пищеводе, PtCO ₂ (чрескожное), видеонаблюдение моторной активности)
Уровень 2	ПСГ с многоканальной регистрацией в стационарных и амбулаторных условиях без дополнительного контроля медицинского персонала	Стандартизованная 12-ти канальная ПСГ регистрация (ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ или ЧСС, воздушный поток, минимум два респираторных усилия, SaO ₂)
Уровень 3	Полиграфия (ПГ) с многоканальной регистрацией в стационарных и амбулаторных условиях без дополнительного контроля медицинского персонала	Стандартизованная 4-х канальная ПСГ регистрация (ЧСС, воздушный поток, респираторные усилия, SaO ₂)
Уровень 4	Скрининг (СК) с многоканальной регистрацией в амбулаторных условиях	Стандартизованная 2-х канальная СК регистрация (воздушный поток и SaO ₂)

Чувствительность и специфичность каждой диагностической группы существенно различаются и зависят от технических характеристик оборудования, возможностей программного обеспечения, наличия ручной интерпретации сигналов. Наиболее точным и достоверным («золотой диагностический стандарт»), но при этом наиболее дорогостоящий, трудоёмкий, требующий специального персонала, обученного для проведения процедуры (медицинские

техники), является ночное полисомнографическое исследование или ПСГ (1-й и 2-й уровни) [26]. В настоящее время широко используемым вариантом портативной амбулаторной диагностики ОАС признается ночная полиграфия (3-й уровень) и разнообразные «скрининги апноэ», имеющие небольшое число регистрируемых сигналов (4-й уровень) [142, 202].

Интерес представляет метод периферической артериальной тонометрии (РАТ) (от англ. peripheral arterial tonometry), получивший широкое распространение с 2013 года [25]. Компанией «Itamar Medical Ltd.» (Израиль) было разработано портативное диагностическое устройство «WatchPAT» в форме наручных часов с фиксацией на запястье [326] (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Внешний вид портативного устройства WatchPAT

Основополагающей концепцией верификации обструктивного/центрального апноэ сна через анализ РАТ-сигнала является автономная стимуляция пальцевой вазоконстрикции путём активации СНС с результирующим изменением кровенаполнения пальцев кисти человека. Варьирующий кровоток пальца кисти (изменяющийся ≈ 100 раз при вазодилатации или вазоконстрикции) напрямую зависит от СНС, изменяющей свою активность при эпизодах ОАС. Таким образом, используя оригинальный алгоритм высокоточной регистрации сосудистого тонуса и кровенаполнения фаланги пальца возможно достоверно регистрировать событие апноэ во сне обструктивного характера. Развитие РАТ-

технологии в сторону совершенствования аппаратной диагностики и математических алгоритмов интерпретации сигнала позволило создать высокоточную диагностику как обструктивного, так и центрального апноэ во сне среди скомпрометированных пациентов [160, 253].

1.6. Терапия пациентов с обструктивным апноэ во сне

Лечебные программы коморбидных пациентов с ОАС должны быть комплексными и охватывать такие позиции как:

1. изменение образа жизни (коррекция веса тела, диетотерапия, дозированная физическая нагрузка, фармакологические препараты для снижения массы тела);
2. медикаментозное лечение (антигипертензивная; гиполипидемическая и сахароснижающая терапия);
3. немедикаментозные методы восстановления проходимости дыхательных путей (хирургическая коррекция ЛОР-патологии, вентиляционная поддержка, позиционное лечение, внутриротовые аппликаторы) [148].

1.6.1. Модификация образа жизни

Изменение образа жизни необходимо рассматривать как неотъемлемую часть стратегии терапии пациентов с ОАС. Причиной тому являются часто встречаемые среди таких пациентов гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена [289].

Коррекция веса тела, учитывая взаимосвязь между ожирением и ОАС, выступает наиболее логичной клинической рекомендацией для пациентов с ОАС и ожирением. Очевидно, что уменьшение массы тела является многоцелевой задачей, позволяющей сформировать у пациента «здоровый образ жизни» (ЗОЖ) с целью улучшения здоровья, качества жизни, функциональности эндокринных органов [154]. В метаанализе A. Carneiro-Barrera (2019) польза снижения веса на $\approx 27\%$ заключалась в нормализации ИАГ. Установлено, что клиническая

эффективность от коррекции веса достигается при его снижении на 25% – 30% [74]. Уменьшение потребления калорий и повышенная физическая нагрузка является основой всех дополнительных мероприятий по снижению веса, включая рациональную фармакотерапию и бариатрическую хирургию [73]. В настоящее время хорошо изучено влияние вмешательств по модификации образа жизни и снижению веса тела у пациентов с ОАС. Так, выполненное внутри исследования «Sleep AHEAD» (от англ. Action for Health in Diabetes), многоцентровое вспомогательное исследование «Look AHEAD» среди 264 пациентов с ОАС + СД 2 типа с избыточным весом, ожирением, рандомизированных для получения фармакотерапии СД 2 типа, выполнялась интенсивная интервенция по модификации образа жизни (ИИМОЖ). Интервенция включала диету пониженной калорийности ($\approx 1200 - 1800$ ккал/день) с заменителями пищи и умеренную 175-ти минутную физическую активность. Через 12 месяцев в группе пациентов ИИМОЖ потеря веса составила 10,5%, с 3-х кратными шансами достижения ремиссии ОАС. Кроме того, в этой группе происходило достоверное ($p < 0,001$) снижение ИАГ на 9,7 соб./час. Исходная тяжесть ОАС и снижение веса на 10 кг/год являлись сильными предикторами успеха ИИМОЖ-терапии [282].

Предполагается линейная зависимость между коррекцией веса и нормализацией ИАГ при любой степени тяжести ОАС. Доказанным является снижение ИАГ на 0,4 соб./час при снижении веса на 1,0 кг. Такие клинические эффекты сохраняются в последующие 4 года, несмотря на почти 50% коррекцию веса тела. Кроме того, ремиссия ОАС в 5 раз более вероятна среди пациентов ИИМОЖ (20,7%), чем среди пациентов контрольной группы (3,6%) [179]. Благоприятные эффекты от расширения физической активности, соблюдения предписанных рекомендаций являются возможными причинами устойчивого эффекта, отличного от простого снижения веса тела. Вот почему важно принять структурированный, целостный подход в терапии таких пациентов в дополнение к разумному снижению веса тела [130].

Очень низкокалорийная диета. Нехирургические вмешательства, приводящие к быстрой потере веса в течение 6 месяцев, используют очень

низкокалорийные диеты (ОНКД), обеспечивающих < 800 ккал/сут. ОНКД выполняется только под медицинским наблюдением, с использованием специально разработанных и полноценных заменителей пищи. Начиная с 1970 года, они активно используются для безопасной и быстрой коррекции веса с сохранением мышечной массы. Установлено, что быстрая потеря веса, достигаемая посредством ОНКД, не влияет на скорость последующего восстановления веса тела в сравнении с программами постепенного (обычного) снижения веса тела [42]. Более того, потеря веса в результате ОНКД значительно улучшает течение заболевания и показатели вегетативной нервной системы, такие как АД и чувствительность барорефлекса. Выполненный группой M. Stelmach-Mardas (2021) метаанализ выявил, что программа ОНКД, проводимая среди пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС, за 9 недель приводила к снижению веса тела на 17% и уровня ИАГ на 67%; эффект ОНКД сохранялся устойчивым в течение последующего года наблюдения [284].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и зерна; умеренным потреблением рыбы и птицы; низким потреблением молочных продуктов, красного мяса, мясных полуфабрикатов и сладостей; умеренным потреблением вина [12]. Диета имеет несколько предполагаемых преимуществ для здоровья, включая снижение частоты ССЗ у лиц с высоким риском таковых, профилактику СД 2 типа, нормализацию метаболических нарушений у коморбидных пациентов. Преимущества средиземноморской диеты распространяются на пациентов с ОАС, причём значимое улучшение ИАГ наблюдается с одновременным восстановлением REM-сна в первые 6 месяцев соблюдения диеты. Установлено, что эффекты диеты на пациентов с ОАС не зависят от снижения веса тела, а основное её действие связано с перераспределением отложений жира, уменьшением оксидативного стресса и воспаления, восстановлением нейромышечного контроля над ВДП и гармонизацией усилий по поддержанию постоянства просвета ВДП в период сна [120].

Физическая нагрузка является неотъемлемой частью комплексной терапии большинства хронических заболеваний и обычно рекомендуется в дозе умеренной (< 150 мин/неделю) или высокой интенсивности (не менее 60 мин/неделю), как часть стратегии здорового образа жизни (ЗОЖ) [122]. Хотя физические упражнения обычно не приводят к значительным изменениям массы тела, есть убедительные доказательства того, что регулярная физическая активность играет важную роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ, СД 2 типа, РАГ, ожирения, депрессии и остеопороза. Вероятнее всего эффекты физической активности связаны с влиянием на тонус мышц, улучшением SaO_2 , стабилизацией просвета ВДП в период сна, снижением ночного смещения ростральной жидкости, влиянием на центральное ожирение [190].

Фармакологические препараты для похудения не могут рассматриваться как альтернативное лечение и должны использоваться в качестве дополнения основной стратегии модификации образа жизни у пациентов с хроническими заболеваниями (СД 2 типа, АГ, ИБС). Лекарственные препараты для похудения изменяют энергетическую регуляцию, снижают аппетит, позволяют насыщаться меньшим объёмом и частотой приёма пищи, продлевают чувство насыщения даже при небольшом объёме еды. Они способны уменьшить вес тела на 15% в течение 12 месяцев при использовании их в сочетании с другими способами модификации образа жизни [11]. Фармакологическое снижение веса следует рассматривать для всех пациентов с ОАС и $\text{ИМТ} > 30,0 \text{ кг/м}^2$, а также пациентов с ОАС и $\text{ИМТ} > 27,0 \text{ кг/м}^2$, имеющих осложнения заболевания. Для азиатских популяций пациентов пороговое значение ИМТ снижено до $> 27,0 \text{ кг/м}^2$ или $> 25,0 \text{ кг/м}^2$ соответственно [208]. Назначение лекарственной терапии ожирения должно сопровождаться тщательным обследованием пациента в первые 3 месяца, для оценки её безопасности, переносимости и эффективности. Препарат следует немедленно отменить в случае возникновения каких-либо проблем с безопасностью или переносимостью. Следует признать, что существует значительная и мало прогнозируемая вариабельность индивидуальных реакций пациента на снижение веса тела при таком лечении. Тем не менее, потеря массы тела через 12–16 недель

от начала терапии является предиктором эффективной коррекции веса пациентом через 1 – 2 года. Однако, уменьшение веса $< 5\%$ через 3 – 4 месяца, несмотря на оптимизацию терапии и приверженность пациента к дозе, является предиктором высоких рисков осложнений и финансовых затрат. Такая стратегия аналогична терапии пациентов СД 2 типа, когда антигипергликемические и антигипертензивные препараты назначаются пациентам даже после достижения ими целевых значений глюкозы и цифр АД [16].

1.6.2. Медикаментозная терапия

Антигипертензивная терапия (АГТ) для лечения пациентов с ОАС + АГ должна осуществляться одновременно с коррекцией ОАС и модификацией образа жизни. Наиболее изученным механизмом формирования АГ у пациента с ОАС является активация СНС. Очевидно, что АГТ препаратами различных классов оказывает разные эффекты на пациентов с ОАС. Так, в исследовании Н. Kraiczi (2000) оценивалось влияние 5 антигипертензивных препаратов на «офисное» АД в пероральных дозах для однократного приёма у пациентов с ОАС: атенолол 50 мг, амлодипин 5 мг, эналаприл 20 мг, гидрохлоротиазид 25 мг, лозартан 50 мг. Установлено отсутствие влияния препаратов на тяжесть ОАС. Более того, их воздействие на ночные показатели АД было аналогично их влиянию на дневные показатели АД. Выбор антигипертензивных препаратов у пациентов с ОАС зависит от выявления причин резистентности и особенностей АГ [176].

β -адреноблокаторы оправданы в комбинированных схемах терапии АГ, ассоциированной с ОАС и активацией СНС. В исследовании M.G. Ziegler и соавт. (2017) у пациентов с ОАС + АГ анализировалось снижение АД при назначении небиволола в дозе 5 – 10 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5 – 25 мг/сут. В группе больных, принимающих небиволол, происходило значимое ($p < 0,01$) понижение офисного САД и ДАД на 11,0 мм рт.ст. и 8,0 мм рт.ст. соответственно. В контрольной группе пациентов, принимающих гидрохлортиазид, снижение было на 3,0 мм рт.ст. и 1,0 мм рт.ст. соответственно. Примечательно, но только на фоне

β -адреноблокатора происходило значительное снижение среднесуточного ДАД. Среди других, установленных положительных эффектов небиволола, стоит отметить повышение чувствительности барорефлекса, уменьшение вариабельности сердечного ритма и сосудистой жёсткости [330].

Антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также обоснованы у пациентов с ОАС, поскольку у них существует повышенная секреция натрийуретических пептидов и усиленная продукция в почках ренина. Однако, эффективность ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА) противоречива, что объясняется разнонаправленной работой РААС (низкая концентрация ренина, высокая концентрация ангиотензина II и альдостерона). Например, при назначении лозартана пациентам с ОАС + АГ (группа 1) и пациентам с АГ без ОАС (группа 2) в группе 1 установлен меньший антигипертензивный эффект, чем в группе 2, именно в ночные и ранние утренние часы. Кроме того, лозартан не повлиял на уровень альдостерона в группе 1 и статистически значимо снизил его концентрацию во второй группе. Это дает основание предполагать у коморбидных пациентов с ОАС + АГ изменение эффективности ИАПФ [291]. Понимая, что большинство пациентов с ОАС + АГ имеют множественные метаболические нарушения применение антагонистов РААС с органо-протективными свойствами и потенциалом влияния на прогноз заболевания возможно считать единственно оправданной терапевтической стратегией [26].

Диуретики. Увеличение концентрации альдостерона и альдостерон-индуцированное накопление жидкости у пациентов с ОАС повышает тяжесть ОАС и способствует развитию РАГ. В таких случаях терапия спиронолактоном может эффективно снизить артериальное давление и обструкцию верхних дыхательных путей [26]. В исследовании L. Yang и соавт. (2016) среди пациентов с ОАС + АГ и группой контроля к терапии препаратами (ИАПФ, БРА, диуретики) был добавлен спиронолактон в дозе 20 мг/сут с возможностью повышения дозы при необходимости до 40 мг/сут. Через 12 недель терапии в основной группе произошло снижение ИАГ (с $20,4 \pm 17,2$ соб./час до $8,4 \pm 7,4$ соб./час, $p < 0,05$) и

ИД ($36,8 \pm 12,3$ соб./час до $16,0 \pm 6,0$ соб./час, $p < 0,05$). Кроме того, отмечено снижение в основной группе офисного АД и среднесуточных показателей СМАД [318]. В крупном РКИ, проведённом группой X. Ке (2017) с включением 543 пациентов с ОАС + АГ, многофакторный линейный регрессионный анализ выявил преимущество терапии спиронолактоном над фуросемидом и гидрохлортиазидом уменьшать ИАГ независимо от статуса курения, возраста, пола, ИМТ, активности ренина плазмы [161]. Несомненно, в большинстве случаев пациентам с ОАС + АГ требуется оптимизация терапии диуретиками, а комбинация тиазидовый/петлевой диуретик в сочетании со спиронолактоном выступает важной составляющей медикаментозного лечения РАГ, связанной с ОАС [44].

Антагонисты кальция или блокаторы кальциевых каналов (БКК) рекомендованы для лечения АГ в качестве препаратов первой линии многокомпонентных схем терапии РАГ. Однако, существуют данные об ассоциации расстройств сна у пациентов с ОАС и назначением указанной группы препаратов. Так, в исследовании F.B. Nerbass и соавт. (2011) у 186 пациентов с ОАС+АГ, находящимся на подобранной АГТ (ИАПФ, БРА, БКК, диуретики, β -блокаторы), методом полисомнографии изучалось общее время сна (ОВС) и его эффективность [231]. 39 пациентов получали БКК (амлодипин 29 человек; лацидипин – 2; дилтиазем – 8; верапамил – 4 больных). Отмечено, что возраст пациентов ($p < 0,001$) и БКК ($p = 0,037$) имели статистически значимую обратную связь с ОВС. Помимо того, при аналогичных значениях ИАГ и ИМТ, у больных, находящихся на терапии БКК, отмечалось уменьшение на 10% продолжительности сна и снижение его эффективности [231]. Среди пациентов, принимающих БКК, обнаружено в 3 раза больше событий ночной десатурации. Фактически, препараты БКК, посредством торможения лёгочной вазоконстрикции способствуют ночной гипоксемии [231]. Такой механизм связан с возможностью БКК накапливать жидкость в нижних конечностях (ростральная жидкость) [26]. Ночью у пациентов с ОАС происходит перемещение ростральной жидкости из нижних конечностей в верхнюю часть тела с закономерным её накоплением в окологлоточном пространстве, провоцируя тем самым

фарингиальные коллапсы [26]. Важно помнить, что терапия пациентов с ОАС + АГ высокими дозами БКК нежелательна. Появление отёков нижних конечностей служит поводом для прекращения приёма препаратов данного класса [234].

Гиполипидемическая и сахароснижающая терапия. Необходимо подчеркнуть тот факт, что специальной гиполипидемической терапии пациентов с ОАС не существует. Необходимость проведения такой терапии зависит от коморбидного фона, причин первичных липидных расстройств и расчётного сердечно-сосудистого риска [4, 128]. Наибольшую практическую выгоду имеет терапия статинами, которая способна понизить уровень триглицеридов (ТГ) на 10–20% от базовых значений. Современные статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) демонстрируют устойчивое снижение уровня ТГ и абсолютного риска фатальных и нефатальных ССС [36].

Аналогично вышесказанному, специальной сахароснижающей терапии пациентов с ОАС не существует. Поскольку признается тот факт, что ОАС выступает в качестве независимого предиктора повышения уровня глюкозы крови, такие больные могут рассматриваться как имеющие преддиабет [29]. В настоящее время нет лекарств, одобренных для лечения преддиабета. Интерес представляет исследование «STOP-NIDDM» (от англ. Stop Non–insulin-dependent Diabetes Mellitus) ингибитора альфа-глюкозидазы (препарат акарбоза), который улучшил толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, снизил на 25% развитие диабета из преддиабета, а также риски ССС [87].

1.6.3. Немедикаментозные методы терапии

Немедикаментозные методы терапии пациентов с ОАС подразделяются на хирургические и нехирургические. К хирургическим методам относят: ЛОР-операции (зоны: нос, ротовая полость/нёбо, гипотарингеальные операции); ортогнатическая хирургия; стимуляция подъязычного нерва; трахеостомия и многоуровневая черепно-челюстно-лицевая хирургия [20]. Нехирургические методы в основном состоят из: неинвазивной вентиляции лёгких (НВЛ) в режиме

РАР-терапии (СРАР, АРАР, ВiРАР); позиционной терапии (ПТ); внутриротовых аппликаторов (МАД); чрескожной электростимуляции (ЧЭС) [292].

Терапия положительным давлением (РАР-терапия) (от англ. positive airway pressure – РАР) является наиболее эффективным подходом при любой степени тяжести ОАС. РАР-терапия имеет два основных режима: постоянное положительное воздушно-давление (СРАР-терапия, от англ. continuous positive airway pressure – СРАР), двухуровневое положительное воздушно-давление (ВiРАР-терапия, от англ. bilevel positive airway pressure – ВiРАР) [247].

Постоянное положительное воздушно-давление (СРАР-терапия) является «стандартом» лечения пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС, и используется выборочно в терапии пациентов лёгкого ОАС [26, 247]. Впервые С.Е. Sullivan (1981) сообщил о высокой эффективности СРАР-терапии в предотвращении глоточных коллапсов у пациента с ОАС [287].

Ключевым механизмом СРАР-терапии считается «воздушно-давление стент», создаваемый постоянным положительным давлением на уровне глотки, позволяющий стабилизировать вдох/выдох пациента и «каудальное смещение» воздушно-давления потока [247] (Рисунок 12).

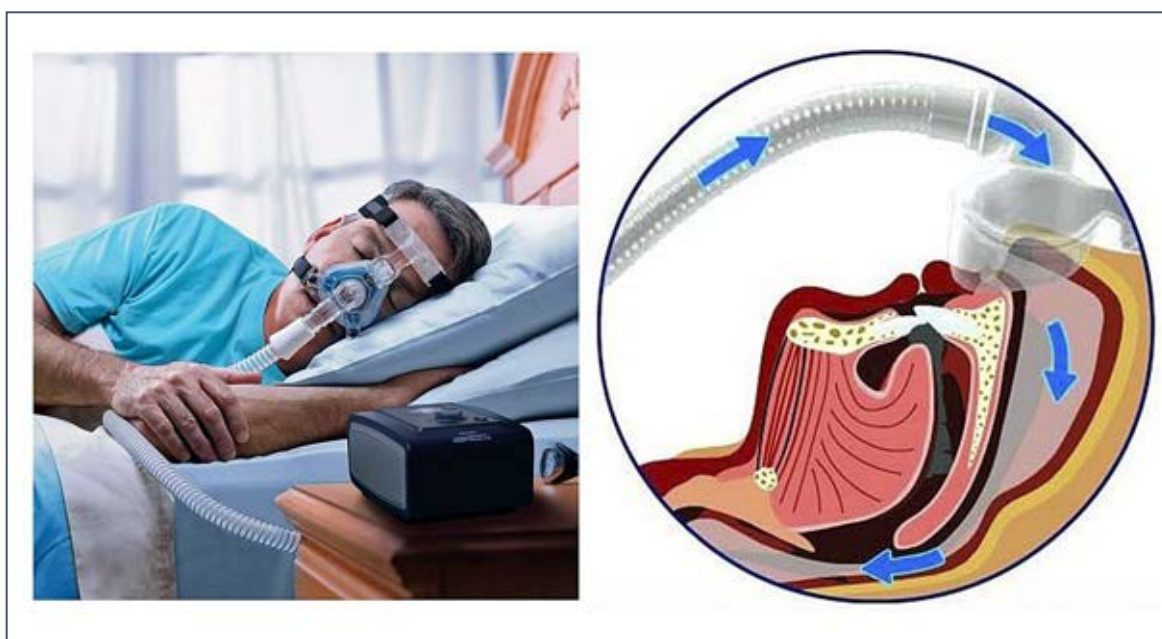


Рисунок 12 – Схематическое представление «воздушно-давления стента» при проведении СРАР-терапии [26]

Двухуровневое положительное воздухоносное давление (BiPAP-терапия) является альтернативным методом лечения пациентов с ОАС [247]. Принцип BiPAP-терапии основан на формировании физиологического изменения положительного давления на вдохе и выдохе, при этом давление вдоха IPAP (от англ. inspiratory positive airway pressure – IPAP) создаёт условие для расправления грудной клетки, наполнения лёгких воздухом, вымывания из лёгких углекислого газа (CO_2), а давление выдоха EPAP (от англ. expiratory positive airway pressure – EPAP) позволяет поддерживать газообмен кислорода (O_2), устраняет возможность «воздушных ловушек», поддерживает открытость дыхательных путей на выдохе [1, 275]. Таким образом, BiPAP-терапию выгодно использовать у тех пациентов, кто нуждается в высоком давлении вдоха (IPAP) для расправления грудной клетки или у тех, кто испытывает существенные проблемы с выдохом (ХОБЛ) или имеют гиповентиляцию (например, при синдроме «ожирение-гиповентиляция»). Несмотря на большую физиологичность, BiPAP никогда не используется в качестве терапии первой линии у пациентов с ОАС по причине сложности подбора управляемых параметров вентиляции [1, 143].

Автоматически титруемая CPAP-терапия является режимом, основанном на автоматическом выборе изменяющегося положительного давления в диапазоне 5,0 мбар – 20,0 мбар в зависимости от характера респираторного события (апноэ, гипопноэ, вибрации) [247]. По своей сути авто-CPAP-терапия создаёт минимально необходимое лечебное давление, постоянно контролируя воздушный поток. Следует признать, что «искусственный интеллект» приборов авто-CPAP-терапии, их возможность к «обучению» под конкретного пациента обеспечивает наилучший комфорт и комплаенс к проводимому лечению [113].

Исследования антигипертензивной эффективности CPAP-терапии показали различные эффекты у коморбидных пациентов с ОАС с контролируемой и неконтролируемой АГ [24, 244]. В метаанализе С. Fava и соавт. (2014) было установлено понижение дневного САД ($-2,2 \pm 0,7$ мм рт.ст.) и ДАД ($-1,9 \pm 0,6$ мм рт.ст.), а также ночного САД ($-3,8 \pm 0,8$ мм рт.ст.) и ДАД ($-1,8 \pm 0,6$ мм рт.ст.) при длительно проводимой CPAP-терапии. Установлена ассоциация между

ИАГ и величиной снижения АД [107]. У пациентов с ОАС и контролируемой АГ метаанализ Х. Ну и соавт. (2015) выявил значимое уменьшение САД (– 2,32 мм рт.ст.) и ДАД (– 1,98 мм рт.ст.) на фоне СРАР-терапии [135]. Необходимо подчеркнуть, что предикторами ответа на СРАР-терапию выступали: приверженность к проведению респираторной поддержки, ИАГ 15 – 30 соб./час, ESS 7 – 15 баллов, исходно высокие значения АД [94]. Двухнедельный перерыв СРАР-терапии у больных с ОАС+АГ, длительно леченных с высокой комплаентностью, был связан со статистически значимым ($p < 0,05$) повышением САД (+ 9,0 мм рт.ст.) и ДАД (+ 7, 8 мм рт.ст.) при домашнем измерении и повышением САД (+ 5,4 мм рт.ст.) и ДАД (+ 5,0 мм рт.ст.) при офисном измерении, и сопровождался возрастанием экскреции катехоламинов с мочой, усугублением эндотелиальной дисфункции при прекращении вентиляции [271].

У пациентов с ОАС с неконтролируемой и резистентной АГ в метаанализе J.P. Bakker и соавт. (2014) установлено, что на фоне респираторной поддержки (СРАР-терапии) отмечалось снижение АД несмотря на степень тяжести ОАС и выраженность дневной сонливости [51] (Таблица 4).

Таблица 4 – Эффекты СРАР-терапии на уровень АД у пациентов с ОАС+РАГ

Исследование	N	Возраст лет	ИАГ, соб./час	Измерение АД	Время, нед.	СРАР часы	АД эффект (мм рт.ст.)
L. Lozano (2010)	75	59	52	СМАД	12	5,6	САД - 6.8 ДАД - 6.9
R.P. Pedrosa (2013)	40	57	63	СМАД	24	6,2	САД - 6.6 ДАД - 4.5
L. Liu (2016)	457	57	45	СМАД	18	6,0	САД - 4.8 ДАД - 2.9
C.A. Feldstein (2016)	946	56	43	СМАД	12	5,8	САД - 6.9 ДАД - 4.7
C. Navarro-Soriano (2019)	194	57	35	СМАД	12	5,0	САД - 9.0 ДАД - 7.3

Примечание: ИАГ – индекс апное-гипопное, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

В работе L. Lozano и соавт. (2010) был подтверждён эффект респираторной поддержки у больных тяжёлой степени ОАС с РАГ. При сочетании АГТ и СРАР-терапии, по сравнению с применением только АГТ, установлено более значимое снижение ДАД и количества нон-дипперов [197]. R.P. Pedrosa и соавт. (2013) изучали эффективность комбинированной терапии (СРАР + АГТ) у пациентов с ОАС + РАГ, ранее не имевших диагноз апноэ во сне. Установлено снижение только дневного САД/ДАД и увеличение числа больных, достигших целевых значений АД. Различий в динамике циркадного ритма АД не обнаружено [248].

В метаанализ L. Liu и соав. (2016) вошли 5 РКИ, изучавших влияние СРАР-терапии на АД у пациентов с ОАС + РАГ максимальной длительностью 18 месяцев. Отмечено значимое уменьшение САД ($-4,78$ мм рт.ст.; 95% ДИ: $-7,95$ до $-1,61$) и ДАД ($-2,95$ мм рт.ст.; 95% ДИ: $-5,37$ до $-0,53$), снижение на 7,5% доли нон-дипперов в группе комбинированной терапии [188].

В метаанализ C.A. Feldstein (2016) вошли 9 РКИ, оценивающих влияние СРАР-терапии на АД у пациентов с ОАС+РАГ максимальной длительностью 12 месяцев. Установлено, что СРАР-терапия более эффективна у пациентов с ОАС + РАГ, чем у пациентов с ОАС + АГ. Возможным объяснением является более выраженная активация СНС и сосудистой дисфункции у таких больных. Сложное взаимодействие между комплаентностью, демографией, генетикой, коморбидностью пациентов объясняет различия, установленные в РКИ во влиянии СРАР-терапии на РАГ [108].

В апостериорный анализ (англ. *post-hoc analysis*) намерения к лечению исследования HIPARGO, выполненный группой C. Navarro-Soriano (2019) были включены пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС + РАГ, получавшие комбинированную терапию (СРАР + АГТ) длительностью 3 месяца. Отмечено выраженное уменьшение САД ($-9,0$ мм рт.ст. против $-1,6$ мм рт.ст.; $P = 0,021$), ДАД ($-7,3$ мм рт.ст. против $-2,3$ мм рт.ст.; $P = 0,004$) и на 10,4% доли нон-дипперов в группе комбинированной терапии [230].

Другие эффекты СРАР-терапии связаны с опосредованным воздействием на иные механизмы. Так, в исследовании Y. Wang (2017) в течении 3-х месяцев

изучались пациенты с ОАС, использующие ночную CPAP-терапию: 1) < 4 ч/ночь; 2) $4 - 6$ ч/ночь; 3) > 6 ч/ночь. Установлено, что увеличение длительности ночной CPAP-терапии > 6 ч/ночь уменьшает дневную сонливость (шкала сонливости – ESS), дневное утомление (шкала усталости – FSS), выраженность депрессии (шкала самооценки Цунга – SDS) [306]. Так же установлено, что CPAP-терапия снижает мышечную симпатическую активность и концентрацию норэпинефрина [294], уровень системного воспаления и оксидативного стресса [264], уменьшает эндотелиальную дисфункцию [258]. Проведенный метаанализ группой S.T. Chalegre (2021), включивший 9 РКИ и 685 пациентов с ОАС различной степени тяжести, установил, что CPAP-терапия не влияла на индекс аугментации (AI) ($-1,96$; 95% ДИ $-5,25$ до $-1,33$; $p = 0,24$), но существенно изменяла скорость пульсовой волны (PWV) ($-0,44$; 95% ДИ $-0,76$ до $-0,12$; $p = 0,001$), что эффективно улучшало жёсткость артерий [78]. Интерес представляет исследование группы F. de Souza (2017) впервые установившей способность CPAP-терапии у коморбидных пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью ОАС с РАГ без морбидного ожирения снижать уровень суточной экскреции альдостерона в моче при условии использования респираторной поддержки ≥ 4 ч/ночь, исключения приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов, с ночной гипоксемией и паттерном нон-диппер [99].

К неоправдавшимся ожиданиям относительно эффектов CPAP-терапии следует отнести результаты исследования ISAACC (от англ. CPAP in Patients with Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea) среди 1264 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ОАС, из которых 633 получали CPAP-терапию. Как показало исследование, среди пациентов с ОКС, не имеющих симптом избыточной дневной сонливости (ИДС), существование ОАС не было связано с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий, а лечение методом CPAP-терапии не изменяло частоту развития ИДС [268].

Вторым умеренным недостатком CPAP-терапии признается изменение комплаентности к ней пациентов в широком диапазоне 40% – 85%. Причиной тому являются: 1) психосоциальный фактор восприятия серьёзности заболевания

ОАС и ошибочное мнение об эффективности и переносимости СРАР-терапии; 2) плохое «первое впечатление» о СРАР-терапии и мнение партнёра по кровати; 3) технические недостатки устройств для СРАР-терапии (возможность утечек, трудность использования); 4) побочные эффекты и возможные осложнения от респираторной поддержки (заложенность носа или клаустрофобия); 5) прогрессия сопутствующих заболеваний, снижающих комплаентность к терапии (инсомния, синдром беспокойных ног (СБН), синдром периодического движения конечности (PLMS), комплексное апноэ во сне) [28, 218].

Позиционная терапия (ПТ-терапия) используется в качестве альтернативного лечения для пациентов с «позиционным апноэ во сне» лёгким и среднетяжёлым ОАС, при невозможности проведения респираторной поддержки [292]. Традиционным оборудованием для позиционной терапии – «техника теннисного мяча» (ТВТ) – является теннисный мяч, прикреплённый к спине ремнём. Несмотря на то, что ТВТ может эффективно препятствовать сну пациентов на спине её длительное использование приводит к выраженному дискомфорту по причине болей в спине (Рисунок 13) [299].



Рисунок 13 – Внешний вид портативного устройства для проведения терапии «техники теннисного мяча» [299]

Проведённый группой P.R. Srijithesh (2019) метаанализ эффективности использования ПТ-терапии и СРАР-терапии у пациентов с ОАС различной

степени тяжести установил преимущество СРАР-терапии в снижении ИАГ и увеличении SaO_2 в позиции на спине. Анализ подгрупп среднетяжёлого и тяжёлого ОАС выявил, что разница в ИАГ между ПТ-терапией и СРАР-терапией снизилась с 4,28 соб./час (95% ДИ: 0,72 – 7,83) до 2,08 соб./час (95% ДИ: 1,24 – 2,92). Это указывает на высокую вероятность клинической пользы от ПТ-терапии для пациентов этих групп. Метод ПТ-терапии достаточно эффективен, дешёв и прост в использовании при позиционном фенотипе ОАС [281].

Внутриротовые аппликаторы (MAD) (от англ. mandibular advancement device) являются ортодонтическими шинами, выдвигающими нижнюю челюсть вперёд, и могут использоваться в качестве терапии «первой линии» для пациентов с ОАС лёгкой степени тяжести (Рисунок 14) [39].



Рисунок 14 – Внешний вид внутриротового аппликатора MAD [39]

Кандидаты для MAD-терапии должны иметь мотивацию к такому лечению, здоровые зубы, физиологический диапазон движения нижней челюсти, отсутствие клинически значимых аномалий височно-нижнечелюстного сустава, определяемых в ходе стоматологического обследования [112].

Интерес представляет исследование U. Yamamoto (2019), сравнивающее кардиоваскулярные эффекты MAD и СРАР-терапию у пациентов разной степени тяжести ОАС. Установлено, что эффективная коррекция ИАГ достигалась при СРАР-терапии (СРАР против MAD: 4,5 соб./ч [95% ДИ: 3,24 – 5,12] против 11,1 соб./час [95% ДИ: 9,81 – 13,32]), после 8 недель без значимых различий по влиянию на комплаентность пациентов к терапии (СРАР против MAD: 274,5 ±

108,9 мин/ночь против $314,8 \pm 127,0$ мин/ночь, $p = 0,095$), изменениям АД (CPAP против MAD: $-1,5 \pm 5,7$ мм рт. ст. против $-1,2 \pm 7,5$ мм рт. ст., $p = 0,48$). Установлено, что высокая эффективность CPAP в коррекции ИАГ компенсируется более высокой комплаентностью пациентов к MAD, что приводит к сходному терапевтическому эффекту для обоих методов [316].

Чрескожная электростимуляция (TES) (от англ. transcutaneous electrical stimulation) является методом восстановления проходимости ВДП у пациентов с ОАС посредством стимуляции подъязычного нерва, синхронизированной с дыханием пациента (Рисунок 15) [64].

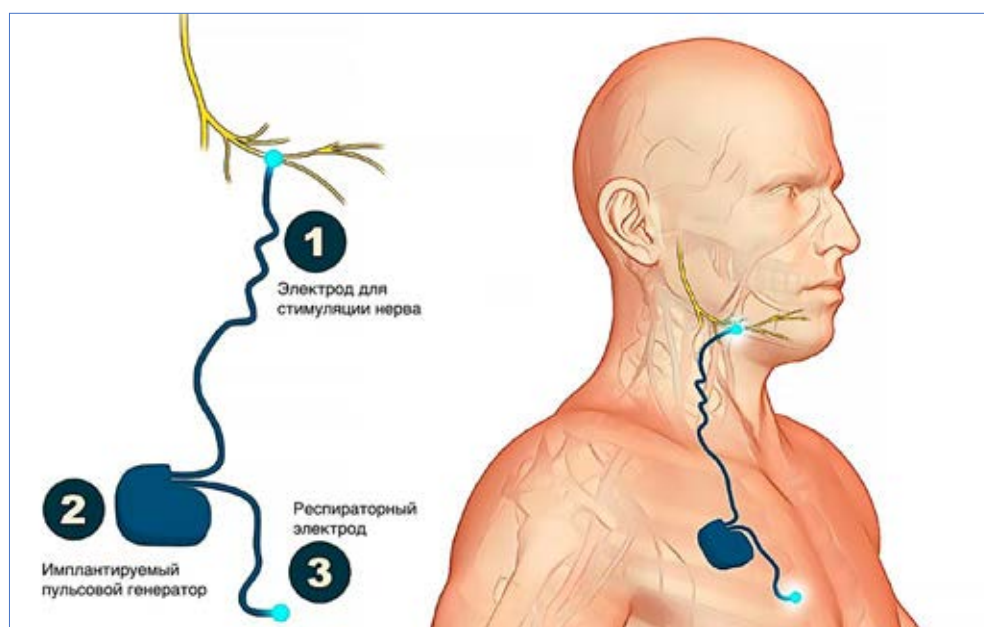


Рисунок 15 – Схема устройства для стимуляции подъязычного нерва [64]

Интерес представляет выполненное группой R. Mehra (2020) РКИ по изучению эффективности и безопасности современных TES-устройств (Inspire Medical Systems, США) среди 230 пациентов с ОАС + TES (основная группа) и 100 пациентов с ОАС + Компаратор (микрочип) (группа контроля) длительностью 1 год. Критериями исключения являлись: ИМТ > 32 кг/м²; ИАГ > 50 соб./час; наличие центрального и/или позиционного апноэ во сне; концентрические нёбные коллапсы. В основной группе установлено снижение ИАГ ($-19,1$ [$-27,1$; $-12,1$] соб./час против $-8,1$ [$-19,2$; $1,0$] соб./час), дневной сонливости (ESS) ($-5,0$ [$-8,0$;

– 1,0] баллов против 1,0 [– 1,0; 4,0] баллов). На финальном визите основная группа имела достоверное уменьшение индекса десатураций (9,2 [4,2; 20,3] против 20,8 [11,9; 36,8]; $p < 0,001$) и улучшение качества сна (FOSQ) (18,0 [15,7; 19,7] против 12,0 [9,9; 14,5]; $p < 0,001$). Авторами сделан вывод о том, что электростимуляция мышц глотки является многообещающей, безопасной и эффективной альтернативой CPAP-терапии для лечения пациентов со среднетяжёлой степенью ОАС [217].

Несмотря на многообразие проведённых клинических исследований, посвящённых патогенетическим механизмам развития и клиническим последствиям существования у пациентов такой болезни как обструктивное апноэ во сне, безусловно имеющей клинически оправданные и эффективные лечебные подходы, в первую очередь связанные с проведением неинвазивной вентиляции лёгких, чаще в режиме CPAP. В настоящее время остаются спорными и малоизученными патогенетические аспекты развития и клиническая диагностика метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести ОАС, отсутствуют комплексные программы терапии таких пациентов, учитывающие вмешательство в образ жизни, поведенческое консультирование, низкокалорийную диету, физическую активность, фармакологическую коррекцию, комплаентную вентиляционную поддержку, что и определило необходимость проведения настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в 2015 – 2020 г.г. в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» 1964 г. с пересмотром 2013 г., в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» 2005 г. и Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 № 200н. Исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике (выписка из протокола №07-15). Исследование проведено на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, больницы Центросоюза РФ (107150, Россия, Москва, ул. Лосиноостровская 39, стр. 2). Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Дизайн исследования и характеристика групп пациентов

Для достижения сформулированной цели и решения поставленных задач было запланировано три исследования с разными дизайнами:

1. одномоментное исследование – для решения задачи 1, 2, 3 (Рисунок 16);
2. проспективное исследование в параллельных группах – для решения задачи 1, 4, 6. Предусматривались плановые визиты на 3, 6, 12 месяце наблюдения с оценкой комплексной терапии, включающей длительно проводимую СРАР-терапию (Рисунок 17);
3. ретроспективное исследование случай-контроль – для решения задачи 5, 6 (Рисунок 17).

Отбор в исследование проводился среди взрослых амбулаторных пациентов, обратившихся в больницу Центросоюза РФ с жалобами на храп, ночные остановки дыхания, избыточную сонливость в дневные часы. Для определения вероятности наличия ОАС пациенты заполняли опросник STOP-

BANG, оценивались по шкале Эпфорта. Лицам, набравшим по опроснику STOP-BANG > 3 баллов, по шкале Эпфорта > 7 баллов и подписавших информированное согласие (ИС), проводилась компьютерная сомнография.



Рисунок 16 – Дизайн одномоментного исследования



Рисунок 17 – Дизайны проспективного исследования в параллельных группах и ретроспективного исследования случай-контроль

Консультирование пациентов включало рекомендации по модификации образа жизни и физической активности, подробно излагались принципы правильного питания с уменьшением суточной калорийности пищи [5]. В течение 4 недель пациентам была подобрана адекватная медикаментозная (антигипертензивная, гиполипидемическая) терапия и амбулаторно титрован уровень СРАР-терапии.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Возраст > 18 лет
- Жалобы на храп и/или остановки дыхания ночью
- По опроснику STOP-BANG > 3 баллов;
- Сонливость по шкале Эпфорта > 7 баллов
- Индекс апноэ-гипопноэ сна ≥ 5 соб./час
- Подобранная медикаментозная (антигипертензивная, гиполипидемическая) терапия
- Титрованный уровень лечебного респираторного давления
- Подписанное пациентом информированное согласие

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- Беременность, лактация;
- Сахарный диабет 1 и 2 типа;
- Тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание);
- Приём системных глюкокортикостероидов в течение трех месяцев, предшествующих скринингу;
- Психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании;
- Наркотическая и алкогольная зависимость;

- Пациенты с обструкцией дыхательных путей ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$), рестриктивными нарушениями ($\text{ЖЕЛ} < 80\%$), дневной сатурацией артериальной крови $\text{SaO}_2 < 90\%$ ($\text{FiO}_2=21\%$);

- Самостоятельное прекращение пациентом СРАР-терапии или использование прибора < 4 ч/ночь.

Таким образом, в **одномоментное исследование** было включено 368 пациентов с верифицированным ОАС ($\text{ИАГ} \geq 5$ соб./час) в возрасте 46 [42; 49] лет (358 мужчин (97,3%) и 10 женщин (2,7%)).

В зависимости от степени тяжести обструктивного апноэ во сне пациенты были разделены на 3 группы:

1. в группу лёгкого ОАС ($5,0 \leq \text{ИАГ} < 15,0$ соб./час, группа «А») включено 102 пациента (муж/жен 100/2; возраст 44 [40; 50] года);
2. в группу среднетяжёлого ОАС ($15,0 \leq \text{ИАГ} < 30,0$ соб./час, группа «Б») включено 98 пациентов (муж/жен 94/4; возраст 47 [42; 50] лет);
3. в группу тяжёлого ОАС ($\text{ИАГ} \geq 30,0$ соб./час, группа «В») включено 168 пациентов (муж/жен 164/4; возраст 46 [43; 48 лет]).

Далее выполнено **проспективное исследование в параллельных группах лёгкого, среднего и тяжёлого ОАС**. Критерии включения – те же. Критерий исключения: средняя продолжительность СРАР-терапии < 4 ч/ночь в любой контрольной точке наблюдения. Описанное выше одномоментное исследование являлось исходным визитом данного проспективного исследования. Далее пациентам предписывались визиты на 3, 6, 12 месяц от исходного визита. Каждый плановый визит предусматривал клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов с анализом антропометрических данных, показателей гемодинамики и метаболизма больных на фоне комплексной терапии.

Ретроспективное исследование случай-контроль для оценки эффективности СРАР-терапии с разной длительностью ночных сеансов (4–6 часов и > 6 часов) выполнялось среди пациентов с тяжёлым ОАС. Критерий распределения на группы (пороговое значение времени использования прибора – группирующего признака) был определен как середина интервала 4–8 часов. Критерии включения: 1) мужской пол; 2) $\text{ИАГ} \geq 30$ соб./час; 3) СРАР-терапия > 4

ч/ночь на протяжении года наблюдения; 4) подписанное информированное согласие. Критерии исключения не применялись. Группы сформированы путем подбора пар. Критерии подбора указаны на Рисунке 17. Были созданы две исходно (до начала СРАР-терапии) сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям группы пациентов по 18 человек в каждой. Пациенты получали СРАР-терапию в течение года. Сравнение групп проводилось по показателям метаболизма, артериального давления, структурного и функционального состояния сердца и сосудов, пищевого поведения исходно, далее на трёх последующих визитах (3, 6 и 12 месяц).

2.2. Методы исследования

Всем пациентам с ОАС проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование (Таблица 5).

Таблица 5 – Методы и объём исследований пациентов с ОАС (n=368)

Метод исследования	Количество исследований
Клинический осмотр	1445
Антропометрия	1445
Анкетирование:	
Шкала сонливости Эпфорт (ESS)	1445
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	719
Вопросник вероятности ОАС «STOP BANG»	368
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	368
Шкала вероятности развития диабета (FINDRISC)	368
Опросники пищевого поведения (DEBQ, Стункарда)	1077
Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)	368
Шкала CMDS (Cardiometabolic Disease Staging)	368
Шкала относительного риска	61
Липидограмма (ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, Апо-В)	1445
Углеводный обмен (глюкоза, ПГТТ, HbA1C, инсулин, НОМА-IR)	1445

Продолжение Таблицы 5

Метод обследования	Количество обследований
Определение гормонов: лептин	1445
тестостерон	1407
тиреотропный гормон	719
Другие биохимические показатели:	
АЛТ, АСТ, креатинин, скорость клубочковой фильтрации	719
Мочевая кислота, С-реактивный белок, фибриноген, гомоцистеин	1445
Компьютерная сомнография (КСГ)	719
Исследование функции внешнего дыхания	368
Электрокардиограмма	368
Эхокардиография и доплерография сердца и сосудов	1077
Исследование функции эндотелия (EndoPAT-2000)	1445
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	1445
Анализ карт памяти приборов с оценкой комплаенса к СРАР-терапии	1445

Примечание: ХС – холестерин, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-В – аполипопротеин; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, HbA1C – гликированный гемоглобин; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

2.2.1. Общее клиническое обследование

Общее клиническое обследование включало в себя изучение жалоб, анамнеза, наличия острых, хронических или ранее перенесенных заболеваний, травм и операций (при опросе и на основании медицинской документации), наследственности, статуса курения, употребления алкоголя и наркотических веществ, получаемой терапии, заполнение вопросников. Пациентов интервьюировали на наличие в анамнезе артериальной гипертензии, длительность её существования, регулярность, название и дозы получаемой антигипертензивной терапии, достижение целевых показателей АД. Также изучались особенности питания и физической активности пациентов, история увеличения массы тела, предыдущие попытки ее коррекции, использование

диеты, биологически активных добавок и/или лекарственных препаратов для редукции веса тела. Для систематизации и стандартизации данных была разработана медицинская карта, одобренная Межвузовским Комитетом по этике.

Оценка антропометрических параметров включала измерение роста (см) по стандартному ростомеру Р-234 («МСК», Россия), определение веса тела (кг) утром натощак на напольных медицинских электронных весах ВМЭН-150 («ТВЕС», Россия), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружности шеи (см), окружности талии (см).

Расчёт показателя индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся по формуле $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. По классификации ВОЗ (1997 г.) ИМТ 18,5 – 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ говорил о нормальной массе тела, 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточной массе тела, ИМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – соответствовал ожирению I степени, 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожирению II степени, от 40 $\text{кг}/\text{м}^2$ и более – ожирению III степени [5].

Окружность шеи (см) измерялась по основанию шеи. Нижний край ленты плотно, без натяжения проходил над костистым отростком седьмого шейного позвонка и спереди замыкался над яремной выемкой. Использовали среднее значение результатов двух замеров.

Окружность талии (ОТ, см) измерялась стоя при упоре на обе стопы, руки свободно располагались вдоль туловища, в конце выдоха, по средней подмышечной линии на середине расстояния между нижним краем рёберной дуги и гребнем подвздошной кости. Фиксировали среднее значение результатов двух замеров. В норме ОТ у женщин не должна превышать 80 см, у мужчин – 94 см [5].

Для определения морфологии абдоминальной жировой ткани и её дисфункции рассчитывался **индекс висцерального ожирения (ИВО)** (Visceral Adiposity Index – VAI) по формуле:

1. для мужчин: $\text{ИВО} = (\text{ОТ} / (39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ЛПВП})$;
2. для женщин: $\text{ИВО} = (\text{ОТ} / (36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВП})$,

где ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – концентрация липопротеинов высокой плотности в крови, ОТ – окружность талии, ТГ – концентрация триглицеридов в крови. Мы учитывали повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: < 30 лет – 2,52; 30-42 лет – 2,23; 42-52 года – 1,92; 52-66 лет – 1,93; > 66 лет – 2,00 [317].

2.2.2. Анкетирование

Перед проведением анкетирования всем пациентам были даны подробные инструкции по заполнению предлагаемых шкал или опросников. Рекомендовалось внимательно читать каждое утверждение, отмечать любым символом один ответ в пустой графе, не раздумывать слишком долго над каждым пунктом, поскольку первая реакция всегда будет более правильной.

Субъективная оценка сна. Наличие и выраженность дневной сонливости оценивали по шкале дневной сонливости Эпфорта (ESS) [153]. Пациент определял возможность уснуть или задремать в 8 ситуациях по 3-бальной шкале, где 0 – засыпание маловероятно, 1 – небольшая вероятность уснуть, 2 – умеренная, 3 – высокая вероятность. Интерпретация результатов: норма 0–7 баллов; начальная 8–11 баллов; умеренная 12–17 баллов; выраженная – более 18 баллов [241].

Для определения особенностей и качества сна пациентов использовали анкету балльной оценки субъективных характеристик сна [23]. Она включала шесть вопросов, оцениваемых от 1 до 5: время засыпания («мгновенно» – 5 баллов, «очень долго» – 1 балл); продолжительность сна («очень долгий» – 5 баллов, «очень короткий» – 1 балл); количество ночных пробуждений («нет» – 5 баллов, «очень часто» – 1 балл); качество сна («отлично» – 5 баллов, «очень плохо» – 1 балл); количество сновидений («нет» – 5 баллов, «множественные и тревожные» – 1 балл); качество утреннего пробуждения («отлично» – 5 баллов, «очень плохо» – 1 балл). Интерпретация результатов: норма > 22 баллов; 19–21 баллов – пограничные значения; < 19 баллов – сон нарушен.

Вероятность ОАС определяли по опроснику «STOP BANG» в баллах. Уровень 0-2 балла соответствовал низкой вероятности наличия у пациента ОАС; уровень 3-4 балла – средней вероятности; 5-8 баллов – высокой вероятности [226].

Оценка психологического статуса пациента. Для оценки эмоционального фона пациента и исключения тревожного и депрессивного компонента использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [65]. Шкала содержала 14 пунктов (7 пунктов для оценки уровня тревоги и 7 для оценки уровня депрессии), по 4 варианта ответа в каждом, отражающих степень

нарастания симптоматики от 0 (отсутствие признака) до 3 (максимальная выраженность признака). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель: 0-7 – отсутствуют выраженные симптомы тревоги и депрессии, 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Оценка риска развития сахарного диабета. Шкала FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score) [298], разработанная Финской Ассоциацией Диабета, позволяет оценить 10-летний риск развития СД 2 типа, включая бессимптомный СД и нарушение толерантности к глюкозе с 85 % точностью. Шкала состоит из 8 вопросов с одним вариантом ответа. Интерпретация результатов: < 7 баллов – риск низкий: (примерно у 1-го из 100 будет диабет); 7-11 баллов – риск немного повышен (у 1-го из 25 будет диабет); 12-14 баллов – риск умеренный (у 1-го из 6 будет диабет), 15-20 баллов – высокий (у 1-го из 3 будет диабет); более 20 баллов – очень высокий (у 1-го из 2 будет диабет).

Суммарный сердечно-сосудистый риск оценивали по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), **кардиометаболический риск** - по шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) [129]. У молодых пациентов в возрасте 21-39 лет использовалась Шкала относительного риска [5].

Пищевое поведение оценивалось по голландскому опроснику пищевого поведения «The Dutch Eating Behavior Questionnaire» (DEBQ) [210] и трехфакторному опроснику Стункарда [286]. Опросник DEBQ содержит 33 вопроса с 6-ю вариантами ответов (никогда, редко, иногда, часто, очень часто, всегда) с балльной оценкой от 0 до 5. По опроснику выявляли 3 типа пищевого поведения (ПП): эмоциогенное ПП – привычка «заедать эмоции» (1–10 вопросов), экстернальное ПП – неспособность устоять перед вкусной едой, её аппетитным запахом и видом (вопросы 11 – 23), ограничительное ПП – попытки жёстко ограничивать себя в еде (вопросы 24 – 33). Собранные по каждому типу ПП баллы суммировались и делились на количество вопросов. Условная норма для ограничительного ПП – 2,4 балла; для эмоциогенного – 1,8 балла, для экстернального – 2,7 балла [210].

Трёхфакторный опросник Стункарда содержит 51 утверждение с вариантом

ответа верно/неверно. Опросник оценивает три фактора ПП: когнитивно-ограничительное (22 утверждения), эмоциогенную еду (15 утверждений), силу голода (14 утверждений). Интерпретация нормальности результата: для 1 фактора < 5 баллов, для 2 фактора < 4 баллов, для 3 фактора < 2 баллов.

Также на протяжении исследования пациенты вели дневник самоконтроля. В нем больные отмечали время приёма пищи, способ ее приготовления, объем порции, причину приёма пищи (пришло время еды, чувство голода, за компанию с окружающими, улучшить настроение, убрать напряжение, затрудняюсь ответить и т.д.). Кроме того, пациентам необходимо было перед едой определять интенсивность чувства голода, после еды – степень сытости по шкале от 0 до 10 баллов (0 – минимальный уровень, 10 – максимальный уровень).

2.2.3. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам забор крови из вены проводился утром натощак.

Концентрацию общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевой кислоты, креатинина определяли по стандартным методикам с использованием реактивов фирмы Abbott (США) на биохимическом анализаторе Architect с8000, с16000, (США). Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле СКД-ЕРІ-креатинин (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), повышающей точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м² и рекомендованной к применению в клинической практике в качестве скринингового метода (Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012).

Аполипротеин В, С-реактивный белок (СРБ) определяли высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с применением реактивов фирмы Abbott (США) на биохимическом анализаторе (Architect с8000, США). Референсные значения: аполипротеин В (0,49–1,73 г/л у мужчин; 0,53–1,82 г/л у женщин; СРБ (0 – 5 мг/л).

Для оценки углеводного обмена определялись такие показатели, как глюкоза натощак и через 2 часа после стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), гликированный гемоглобин (HbA1C). На основании диагностических критериев ВОЗ (2013), Международной диабетической федерации (IDF, 2013) показатели глюкозы в плазме крови 6,1–7,0 ммоль/л расценивались, как нарушенная гликемия натощак; уровень глюкозы на 120-й минуте ПГТТ 7,8–11,1 ммоль/л рассматривался, как нарушенная толерантность к глюкозе. Показатели HbA1C измерялись методом капиллярного электрофореза на анализаторе CAPILLARYS-2, Sebia (Франция) с помощью реактивов фирмы Sebia (Франция). Референсные значения: норма < 5,7 %, 5,7–6,5% – повышенный риск развития сахарного диабета $\geq 6.5\%$ – диагностический критерий сахарного диабета по данным Американской диабетической ассоциации (ADA) и одобренными в Российской Федерации [5]. Уровень инсулина в плазме крови определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах с использованием реактивов фирмы Abbott (США) на биохимическом анализаторе Architect i2000 (США). Референсные значения: 2,7–10,4 мкЕд/мл. Инсулинорезистентность оценивалась по индексу инсулинорезистентности НОМА-IR, вычисляемому по формуле: (глюкоза (ммоль/л) $\times$ иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)) $\div$ 22,5. Чувствительность к инсулину считалась нормальной при значении НОМА-IR $\leq 2,77$ [301].

Уровень тестостерона, гомоцистеина определяли в сыворотке крови с помощью реактивов фирмы Abbott (США) на биохимическом анализаторе Architect i2000 (США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Референсные значения тестостерона у мужчин зависели от возрастной группы. Референсные значения гомоцистеина для мужчин: 5,46 – 16,20 мкмоль/л; для женщин: 4,44 – 13,56 мкмоль/л.

Концентрацию лептина определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов фирмы DRG (Германия) на оборудовании вошер Hydroflex (Tecan, Австрия), шейкер Elmi SkyLine (Латвия), ридер Sunrise (Tecan, Австрия). Референсные значения для мужчин старше 20 лет: 0,5 – 13,8 нг/мл, для женщин старше 20 лет: 1,1 – 27,6 нг/мл.

2.2.4. Инструментальные методы исследования

Компьютерная сомнография (КСГ) проводилась всем пациентам в ночное время, представляя собой непрямой метод диагностики ОАС, построенный на технологии детекции периферического артериального тонуса (Periferal Arterial Tone – PAT) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна [158]. Применяли устройство «WatchPAT 200» (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с программным обеспечением ItamarMedical (Caesarea, Израиль). Прибор WatchPAT устанавливался на запястье перед сном самим пациентом и коммутировался с двумя датчиками: одноразовый биометрический сенсорный датчик, фиксировался на пальце и регистрировал PAT-сигнал, сатурацию крови и частоту сердечных сокращений; многоразовый датчик, закреплялся на груди и регистрировал храп, позицию тела и движения грудной клетки. Перед выдачей запрограммированного прибора на руки, пациент проходил подробный инструктаж о том, как одеть устройство и зафиксировать датчики. Также пациент получал памятку с наглядными картинками и пошаговым алгоритмом действий. Включение прибора происходило непосредственно перед сном, путем нажатия одной кнопки. Возникающие вопросы решались при телефонном контакте. Утром пациент снимал датчики и возвращал устройство в нашу клинику. Оценка данных проводилась в автоматическом режиме, при необходимости в ручном режиме расшифровки записи, что исключало возможность выраженной аберрации показателей. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) определялся как количество событий апноэ и гипопноэ за 1 час сна, а индекс десатураций (ИД) определялся как число снижений $\text{SaO}_2 > 4\%$ за 1 час сна. Следует отметить, что расчёт указанных индексов происходил от истинной длительности сна, а не от времени исследования. $5,0 \leq \text{ИАГ} < 15,0$ соб./час соответствовал лёгкому ОАС, $15,0 \leq \text{ИАГ} < 30,0$ соб./час - среднетяжёлому ОАС, ≥ 30 соб./час - тяжёлому ОАС. Так же компьютерный анализ сигналов позволял автоматически, в процентном соотношении определить стадии сна (поверхностный, глубокий, REM-сон).

Функция внешнего дыхания (ФВД) исследовалась с использованием оборудования и программного обеспечения Medical Graphics Corp. (США). Осуществлялся анализ данных спирометрии, показателей общей бодиплетизмографии. Все измерения газовых объёмов регистрировались в системе BTPS (от англ. Body Temperature and Pressure Saturated). Интерпретация данных осуществлялась путем сопоставления полученных результатов с должными величинами в соответствии с рекомендациями Российского Респираторного Общества (РРО) 2014 [41].

Артериальное давление измерялось с помощью прибора Tensoval duo control (Paul HARTMANN AG, Германия) в удобном сидячем положении, после 5-минутного отдыха, на обеих руках, манжеткой, соответствующей размеру плеча пациента, два раза с интервалом > 1 минуты по стандартному методу Н.С. Короткова. При разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. осуществляли ещё одно измерение. В карту пациента заносилось минимальное значение АД из 3 измерений [5].

Электрокардиография регистрировалась на приборе Kenz-Cardico 1211 (Suzuken, Япония) в 12 стандартных отведениях, лежа на спине, после 10-15 минут отдыха, не ранее, чем через 2 часа после приема пищи, с записью не менее 4 сердечных циклов в каждом отведении при скорости движения бумаги 25 мм/с.

Эхокардиографию с доплерографией проводили в одно- и двухмерном режиме с использованием импульсного, постоянно-волнового и цветного доплеровского картирования в стандартных эхокардиографических позициях на аппарате Xario 200 (Toshiba, Япония), датчик частотой 3,5 МГц.

Размеры полости и толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) оценивались из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ в М-режиме. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка, конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО) определялись при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм модифицированным методом Simpson.

Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле Американского эхографического общества (ASE), основанной на линейных измерениях и модели левого желудочка в виде вытянутого эллипсоида вращения:

$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(МЖП + КДР + ЗСЛЖ)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$; где ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка, 0,8 и 0,6 - поправочный коэффициент, 1,04 - коэффициент плотности сердечной мышцы, МЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см), ЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (см), КДР - конечный диастолический размер левого желудочка (см).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали, как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). Значения ИММЛЖ более 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин расценивались как ГЛЖ [204].

Для определения геометрии (типа) ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$, где ТЗСд – толщина задней стенки в конце диастолы, КДР – конечно-диастолический размер [209]. При увеличении ИММЛЖ и $ИОТ > 0,42$ устанавливали концентрическую гипертрофию, при увеличении ИММЛЖ и $ИОТ \leq 0,42$ – эксцентрическую гипертрофию, при нормальном ИММЛЖ и $ИОТ > 0,42$ - концентрическое ремоделирование ЛЖ [209].

Объем левого предсердия (ЛП) определялся «би-плановой» формулой площадь/длина, индексированной к площади поверхности тела (ППТ). Индекс объема правого предсердия (ИОПП) рассчитывался по формуле [166]:

$ИОПП = (0,85 \times S^2 / L) / ППТ$, где S – площадь ПП, L – длина ПП, ППТ – площадь поверхности тела. В норме ИОПП для мужчин не должен превышать 34 мл/м^2 , для женщин – 27 мл/м^2 [182].

Диастолическую функцию ЛЖ определяли по трансмитральному кровотоку с использованием импульсного доплеровского режима. Оценивались: максимальная скорость трансмитрального кровотока (ТМК) в фазу быстрого наполнения ЛЖ (Е, м/с); максимальная скорость ТМК в систолу предсердия (А, м/с); соотношение пиков Е/А; время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс); время замедления раннего диастолического потока (DT, мс) [228].

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивалось по скорости струи трикуспидальной регургитации с помощью непрерывно-волнового доплера. Применение цветного картирования внутрисердечных потоков дало возможность определить тип распространения струи

трикуспидальной регургитации и измерить ее пиковую скорость (TRV). Вычисление СДЛА осуществлялось по формуле: $\text{СДЛА} = \text{PGTK} + \text{Рпп}$, где PGTK – максимальный систолический транстрикуспидальный градиент давления между правым желудочком и правым предсердием (ПП), Рпп – давление в ПП [134].

Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) проводили в «М»-режиме путём измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Нормальному значению TAPSE соответствует величина ≥ 20 мм [134].

Измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) проводили в «В»-режиме перпендикулярно свободной стенке ПЖ из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, в конце систолы, по линии максимально перпендикулярной аортальному кольцу (месту отхождения восходящей аорты), применяющимся в качестве анатомического ориентира [15]. В качестве критерия эпикардального ожирения мы использовали значения, предложенные Кузнецовой Т.Ю. и коллегами: ТЭЖ ≥ 5 мм для пациентов до 45 лет, ≥ 6 мм для пациентов 45 - 55 лет, ≥ 7 мм для пациентов старше 55 лет [22].

Эндотелиальная функция сосудов изучалась путем оценки периферического артериального тонуса (РАТ-сигнала) с применением системы EndoPAT-2000 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) и оригинального алгоритма интерпретации показателей [253]. Манжета для измерения АД располагалась на «нерабочей руке пациента» (исследуемой руке), в качестве контроля измерения выступала другая рука пациента. Пневматические датчики-пробы, оценивающие амплитуду и наполнение пульсовой волны, располагались на указательных пальцах правой и левой рук пациента. В течение первых 5-10 минут происходило базовое измерение РАТ-сигнала, затем манжета на 5 минут накачивалась для прекращения кровотока до значения АД на 60 мм рт. ст. превышающее САД пациента (не менее 200 мм рт. ст. и не более 300 мм рт. ст.). Потом манжета сдувалась, РАТ-сигнал продолжал регистрироваться ещё 5 минут после устранения окклюзии на плечевой артерии для вычисления степени реактивной гиперемии. Рассчитывалось отношение средней пульсовой амплитуды

РАТ-сигнала за 1 минуту после сдувания манжеты (максимальная амплитуда) к средней пульсовой амплитуде РАТ-сигнала за период в 3,5 минуты до накачивания манжеты (базовая амплитуда). Вычисление индекса реактивной гиперемии (RHI) проводилось путем соотношения значения коэффициента РАТ исследуемой руки с таковым контрольной руки при учёте факторов внешней среды. Исследование выполнялось в утренние часы, натощак, после 20-минутного отдыха, в одной и том же помещении, при комфортной температуре (22-24°C), в положении лёжа или полусидя, одним и тем же доктором. В течение суток перед процедурой исключалось курение, употребление кофе, крепкого чая и алкоголя. С рук снимались все предметы (часы, кольца).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли амбулаторно с помощью системы для 24-часовой записи BPLab, модель МНСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Измерение АД происходило осциллометрическим методом, что позволяло использовать монитор при слабых тонах Короткова, в случае шума, при выраженном «аускультативном провале». В случае смещения плечевой манжеты точность показателей АД не менялась, что принципиально для ночных измерений. Регистрация АД проводилась в дневные часы каждые 15 минут и ночью - каждые 30 минут с оценкой средних значений САД и ДАД (за сутки, в дневные и ночные часы), суточного ритма, индекса времени гипертензии, вариабельности и скорости утреннего подъема АД.

Для анализа суточного ритма артериального давления использовали средние значения АД в период бодрствования АД(Д) и во время сна АД(Н) и рассчитывали суточный индекс (СИ, %): $СИ = [(АД(Д) - АД(Н)) / АД(Д)] \times 100\%$. На основании величины СИ определяли типы суточных кривых АД: $10\% < СИ < 20\%$ – нормальная степень ночного снижения АД (диппер, в англоязычной литературе - «dippers»); $0 < СИ < 10\%$ – недостаточная степень ночного снижения АД (нон-диппер, в англоязычной литературе – «non-dippers»); $20\% < СИ$ – чрезмерная степень ночного снижения АД (овер-диппер, в англоязычной литературе - «over-dippers»); $СИ < 0$ – ночная гипертония (найт-пикер, в англоязычной литературе – «night-peakers») [133].

Вариабельность АД считалась повышенной при отклонении как минимум одной из пороговых величин: для САД днем и ночью 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм рт. ст. в дневное время и 12 мм рт. ст. в ночные часы [133].

Нагрузка давлением определялась по индексу времени (ИВ) – проценту времени, в течение которого показатели артериального давления превышали «безопасный» уровень (135/83 мм рт. ст. в дневное время и 120/70 мм рт. ст. в ночное время). За нормальные величины нами принимались значения $ИВ < 15\%$, за повышенные – значения $ИВ > 30\%$ [133].

Скорость утреннего подъема (СУП) рассчитывали по отношению величины к времени подъема артериального давления. За норму принимали СУП САД < 10 мм рт. ст./ч., СУП ДАД < 6 мм рт. ст./ч.

2.2.5. Немедикаментозное лечение (CPAP-терапия)

CPAP-терапия выполнялась в соответствии с правилами AASM [247]. Выбор интерфейса проводился индивидуально для каждого пациента. Титрация уровня лечебного давления осуществлялась в домашних условиях с применением аппаратов «PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США) в течение недели после верификации диагноза ОАС.

Величина «рабочего» давления вентиляционной поддержки устанавливалась при помощи программного анализа (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США) с карт памяти приборов.

Комплаенс к CPAP-терапии анализировался по следующим параметрам: процент дней и среднее время использования приборов ночью, среднее значение лечебного и пикового давления при проведении вентиляционной поддержки, процент воздушной утечки за каждый день вентиляции, а также среднее значение ИАГ. Снижение среднего значения ИАГ менее 5 соб./час признавалось критерием эффективной CPAP-терапии.

2.2.6. Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием коммерческих пакетов программ STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc., США) и PASW Statistics v.18 (IBM, США). Распределения количественных признаков и качественных порядковых признаков (с числом рангов более 5) описывались медианами (Me) и квартилями (нижним, Q1, и верхним, Q3). Распределения качественных номинальных и бинарных признаков, а также качественных порядковых признаков с малым числом рангов описывались абсолютными (n) и относительными частотами их значений (% от общего числа пациентов в выборке в целом или в конкретной исследуемой группе).

Для сравнения несвязанных групп по количественным и качественным порядковым (с числом рангов более 5) признакам использовались тест Манна-Уитни, ANOVA Краскела-Уоллиса и post-hoc сравнения (критерий Данна), по другим качественным признакам осуществлялся анализ таблиц сопряжённости с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) (Пирсона и максимального правдоподобия). Для сравнения связанных групп применялись ANOVA Фридмана и критерий Вилкоксона.

Оценка связи двух количественных показателей проводилась методом ранговой корреляции Спирмена (значения $R \leq 0,3$ интерпретировались как слабая корреляционная связь; от 0,31 до 0,69 – как средняя; $\geq 0,7$ – как сильная).

Для одномерного анализа информативности признаков в отношении бинарного исхода применялся ROC-анализ, для многомерного анализа – построение логит-регрессионных моделей с использованием прямой пошаговой процедуры и последующим ROC-анализом.

Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР), отношение шансов (ОШ) рассчитывали по таблице кросстабуляции (Таблица 6).

Таблица 6 – Расчёт операционных характеристик теста и ОШ

Результаты теста:	Патология	Норма	
Положительный	a	b	ПЦПР= $a/(a+b)$
Отрицательный	c	d	ПЦОР= $d/(c+d)$
	Чувствительность = $a/(a+c)$	Специфичность = $d/(b+d)$	ОШ= $(a/b)/(c/d)$

Для вычисления точечных оценок и доверительных интервалов для долей использовали веб-калькулятор (<https://statpages.info/ctab2x2.html>). При проверке гипотез пороговым уровнем значимости считался 0,05. Значения $0,05 < p < 0,10$ интерпретировались как свидетельство статистической тенденции. Для нивелирования проблемы множественных сравнений при необходимости применялась поправка Бонферрони. В методических вопросах анализа мы придерживались рекомендаций, изложенных в пособии Ребровой О.Ю. [34].

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

На скрининговом визите было отобрано 436 пациентов (381 мужчин, 55 женщин, возраст 45 [42; 53] лет), с клиническими признаками ОАС по шкале STOP-BANG > 3 баллов, подписавших информированное согласие.

Согласно критериям исключения, в исследование не включено 19 человек по причине выявления у них тяжёлого сопутствующего соматического заболевания (у 7 пациентов - сахарный диабет, у 4 больных - значимые обструктивные нарушения в результате ХОБЛ и синдрома ожирения - гиповентиляции, у 2 пациентов - сложные нарушения ритма сердца, у 3 пациентов выявлено заболевание щитовидной железы, у 1 пациента онкологическое заболевание (по данным выписного эпикриза). У 2 пациентов при оценке эмоционального фона была определена клинически значимая тревога/депрессия (> 11 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS), что потребовало консультации психотерапевта.

По результатам стандартизованного полиграфического исследования из протокола выбыло 49 пациентов с инструментально неподтверждённым ОАС (ИАГ < 5,0 соб./час).

Таким образом, в исследуемую когорту вошло 368 пациентов с верифицированным ОАС (ИАГ $\geq$ 5 соб./час), артериальной гипертензией (100% пациентов, длительность АГ 6,2 [3,4; 8,7] лет), с избыточной массой тела 2 (0,5%) пациента, ожирением I степени – 264 (71,7 %) пациента, ожирением II степени – 102 (27,7 %) пациента по классификации ВОЗ (1997), метаболическими и гормональными нарушениями (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-антропометрическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ОАС, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Пациенты (n=368)
Возраст, годы	46 [42; 49]
Пол (м/ж, n, %)	358 (97,3)/10 (2,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3 [31,7; 35,3]
Окружность шеи, см	44 [43; 45]
Окружность талии, см	112 [106; 117]
Индекс висцерального ожирения	3,11 [2,67; 3,62]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,5 [136; 150]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	93 [88; 97]
Курение (n, (%))	38 (10)
Сонливость по шкале Эпфорт, баллы	12 [9; 13]
Индекс апноэ-гипопноэ, соб./час	28,9 [14,8; 54,0]
Индекс десатураций, соб./час	18,75 [8,6; 45,3]
Время на сатурации ниже 90%, %	12 [2,15; 32]
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,8]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,95 [0,89; 1,02]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,52 [3,04; 3,97]
Триглицериды, ммоль/л	2,11 [1,98; 2,34]
Аполипопротеин В, г/л	1,31 [1,19; 1,43]
Мочевая кислота, мкмоль/л	440,5 [420; 468]
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	4,31 [3,43; 5,37]
Креатинин, мкмоль/л	84 [80; 89]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	94,5 [88; 101]
Тестостерон, нмоль/л	8,99 [7,80; 12,89]
Лептин, нг/мл	25,5 [18,6; 31,0]

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль] или n (%), n – количество пациентов.

Пациенты в зависимости от степени тяжести обструктивного апноэ во сне были разделены на три группы (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Возраст, годы	44 [40; 50]	47 [42; 50]	46 [43; 48]	p*=0,560714
Мужчины, n, %, (95% ДИ)	100, 98% (93%; 100%)	94, 96% (90%; 99%)	164, 98% (94%; 99%)	---
Сонливость, баллы	9 [8; 12]	12 [9; 13]	12 [9; 14]	p_{А,Б}=0,000220 p_{А,В}<0,000005 p _{Б,В} =0,354963
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1 [30,6; 34,1]	33,6 [32,4; 34,8]	34,1 [32,3; 35,7]	p_{А,Б}=0,001609 p_{А,В}<0,000005 p _{Б,В} =0,543396
Окружность шеи, см	43 [42; 44]	44 [43; 45]	45 [44; 46]	p_{А,Б}=0,000083 p_{А,В}<0,000005 p_{Б,В}<0,000005
Окружность талии, см	106 [104; 113]	112 [108; 117]	114 [109; 118]	p_{А,Б}=0,000002 p_{А,В}<0,000005 p _{Б,В} =1,000000
Индекс висцерального ожирения	2,61 [2,22; 3,10]	3,12 [2,84; 3,49]	3,46 [2,87; 4,08]	p_{А,Б}<0,000005 p_{А,В}<0,000005 p_{Б,В}=0,038713

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов. Показатели, по которым представлены p в тесте Данна, имели статистически значимые различия с p<0,000005 в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Во всех группах преобладали мужчины с висцеральным ожирением (интраабдоминальное распределение жира). Наследственность по ожирению со стороны родителей не отягощена. Попытки снижения веса тела по личной инициативе за счёт изменения питания, без контроля специалистов предпринимали 19 (18,6 %) пациентов группы А, 25 (25,5 %) пациентов группы Б, 39 (23,2 %) пациентов группы В. После прекращения диеты у 16 (64,0 %) больных среднетяжёлого ОАС и у 31 (79,5 %) пациента тяжёлого ОАС отмечалось

увеличение веса в сравнении с исходными значениями. Удержать вес тела после похудения удалось только 4 (21,0 %) пациентам из 19 человек группы лёгкого ОАС. Попыток коррекции массы тела за счёт увеличения физической активности, медикаментозной терапии и/или приёма биологически активных добавок не отметил ни один пациент.

Мы изучили анамнез курения и вентиляционную функцию легких пациентов с ОАС в исследуемых группах (Таблица 9).

Таблица 9 – Статус курения и показатели функции внешнего дыхания пациентов с ОАС различной степени тяжести, Me [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p
Курящие, n (%)	12 (12)	10 (10)	16 (9,5)	p [#] =0,98165
Бросившие, n (%)	59 (58)	58 (59)	98 (58)	
Не курящие, n (%)	31 (30)	30 (31)	54 (32)	
ЖЕЛ, % от должн.	88,9 [82,2; 102,1]	89,7 [81,5; 102,8]	88,4 [82,5; 100,3]	p [*] =0,075331
ОФВ1, % от должн.	94,2 [86,3; 104,2]	93,7 [87,2; 101,3]	92,7 [83,7; 98,9]	p [*] =0,303644
ФОЕ, % от должн.	91,6 [80,6; 114,3]	93,1 [82,6; 107,2]	92,4 [83,1; 106,2]	p [*] =0,236985
ОЕЛ, % от должн.	94,2 [86,1; 112,1]	95,1 [87,2; 117,3]	93,2 [89,3; 116,4]	p [*] =0,120115

Примечание: Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль] или n (%), n – количество пациентов; p^{*} – ANOVA Краскела-Уоллиса; p[#] – критерий χ^2 .

Сравнительный анализ статуса курения и показателей функции внешнего дыхания не выявил статистически значимых различий между группами.

При оценке по шкале CMDS пациенты трёх групп соответствовали среднему кардиометаболическому риску (стадия 3). Суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР), рассчитанный по шкале SCORE для пациентов старше 40 лет, находился в диапазоне от 1% до 5% и считался умеренным у большинства пациентов трёх групп. При этом у 10 (10,2 %) пациентов группы Б и у 25 (14,9%) пациентов группы В суммарный ССР по шкале SCORE был 5% – 10% и считался

высоким. По Шкале относительного риска, применяемой у пациентов в возрасте 21-39 лет, риск был равен 3-8 единицам во всех группах. Это означало, что риск развития ССО у таких пациентов в 3-8 раза выше, чем минимально возможный.

3.2. Показатели сна обследованных пациентов до CPAP-терапии

Жалобы на нарушения сна по результатам опроса предъявили 92% пациентов всех групп. У пациентов группы А выявлено преобладание постсомнических нарушений в виде низкого качества утреннего пробуждения, чувства разбитости после сна, головных болей по утрам, включение в активную деятельность ближе к полудню, дневной сонливости, ухудшение памяти. При этом не было проблем с засыпанием. У 78% пациентов групп Б и В, кроме вышеописанных жалоб при направленном расспросе, встречались интрасомнические жалобы в виде ощущения «поверхностного сна», частых ночных пробуждений, сердцебиения, просыпаний от чувства нехватки воздуха, никтурии, ночной изжоги.

По данным анкетирования в группе А у 46 (45,1%) больных установлено снижение качества сна (< 22 баллов по анкете субъективной оценки характеристик сна), дневная сонливость наблюдалась у 89 (87,2%) пациентов, которая по сумме набранных баллов по шкале Эпфорт трактовалась у 55 (53,9%) как начальная и у 34 (33,3%) пациентов как умеренная. В группе Б у 67 (68,4%) пациентов наблюдалось снижение качества сна, дневная сонливость - у 93 (94,9%) пациентов: начальная/умеренная/выраженная – у 42 (42,8%) /38 (38,8%) /13 (13,3%) пациентов, соответственно. В группе В снижение качества сна наблюдалось у 129 (76,8%) пациентов, дневная сонливость выявлялась у 168 (100%) пациентов и оценивалась как начальная/умеренная/выраженная - у 44 (26,2%)/ 90 (53,6%) /34 (20,2%) пациентов, соответственно.

Полиграфическая характеристика пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести заболевания и межгрупповое сравнение основных параметров, включая стадии сна, представлены в Таблице 10 и Таблице 11.

Таблица 10 – Показатели компьютерной сомнографии у пациентов с ОАС различной степени тяжести до терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p
Индекс апноэ-гипопноэ, соб./час	12,7 [9,9; 14,2]	25,6 [21,3; 28,3]	55,2 [40,9; 68,5]	p<0,000005
Индекс десатураций, соб./час	5,5 [2,5; 8,7]	17,6 [10,7; 20,2]	47,1 [23,9; 59,1]	p<0,000005
TSat90%, % от общего времени сна	1,7 [0,2; 6,9]	12,1 [1,1; 30,3]	31,7 [13,9; 40,6]	p<0,000005
SaO ₂ mean, %	94 [92; 95]	93 [90; 94]	91 [89; 92]	p<0,000005
SaO ₂ min, %	83 [79; 88]	78 [70; 82]	72 [66,5; 78,5]	p<0,000005
Минимальная ЧСС ночная, уд./мин	45,5 [41; 51]	43,5 [40; 46]	45 [40; 48]	p =0,0072
Максимальная ЧСС ночная, уд./мин	100 [94; 103]	99 [91; 105]	102 [99; 109]	p<0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; p – ANOVA Краскела-Уоллиса; TSat90% – время на сатурации ниже 90%; SaO₂mean – средняя ночная сатурация; SaO₂min – минимальная ночная сатурация.

Таблица 11 – Соотношение стадий сна у пациентов с ОАС различной степени тяжести до терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p
REM сон, %	21,4 [19,1; 25,6]	19,4 [15,2; 25,3]	14,6 [12,8; 19,2]	p<0,000005
Поверхностный сон, %	59,6 [53,7; 63,2]	66,6 [56,3; 73,8]	78,9 [71,4; 82,2]	p<0,000005
Глубокий сон, %	19,7 [16,6; 23,1]	13,1 [10,1; 18,3]	6,5 [4,9; 11,0]	p<0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; p – ANOVA Краскела-Уоллиса; REM – сон с быстрым движением глаз.

Анализ основных полиграфических параметров, представленных в Таблицах 10 и 11, показал статистически значимое различие между группами. Пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС в отличие от группы пациентов с лёгким ОАС характеризовались наличием выраженных десатурационных эпизодов высокой частоты, приводящих к ночной гипоксии, синдрому тахикардии и редукции глубоких стадий сна.

Кроме того, в общей когорте пациентов с ОАС ($n = 368$) нами установлены прямые корреляционные связи средней силы между суммарными баллами по опроснику STOP-BANG и ИАГ ($r=0,52$, $p<0,000005$), STOP-BANG и ИД ($r=0,64$; $p<0,000005$), STOP-BANG и TSat90% ($r=0,69$; $p<0,000005$).

В настоящее время широкое применение полиграфии и полисомнографии для диагностики обструктивного апноэ во сне затруднительно, почему анкетирование, не требующее больших материальных затрат и специальной квалификации докторов, может использоваться повсеместно и охватывать большой круг пациентов.

3.3. Метаболические и гормональные показатели пациентов с ОАС различной степени тяжести до CPAP-терапии

Для изучения основных характеристик метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести ОАС мы проанализировали весь спектр клинико-антропометрических проявлений, оценили лабораторные данные и результаты инструментального обследования, а также особенности их пищевого поведения и психоэмоционального состояния. Полученные результаты позволили установить маркеры, запускающие механизмы изменения метаболизма у данной категории пациентов.

Изучение углеводного обмена до CPAP-терапии. Результаты оценки риска развития в течение последующих 10 лет СД 2 типа, включая бессимптомный СД и нарушение толерантности к глюкозе, по шкале FINDRISC у пациентов с ОАС в каждой из исследуемых групп представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Риск развития сахарного диабета у пациентов с ОАС различной степени тяжести, n (%)

Анализируемый параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)
Низкий риск (< 7 баллов)	65 (63,7)	47 (47,9)	50 (29,7)
Немного повышен (7-11 баллов)	21 (20,6)	16 (16,3)	26 (15,5)
Умеренный риск (12-14 баллов)	12 (11,7)	20 (20,4)	49 (29,1)
Высокий риск (15-20 баллов)	3 (2,9)	11 (11,2)	32 (19)
Очень высокий риск (> 20 баллов)	1 (0,9)	4 (4,1)	11 (6,5)

Примечание: n – количество пациентов.

Как видно из таблицы 12, в группе легкого ОАС у 37 (36,3%) пациентов, в группе среднетяжелого ОАС у 51 (52,0 %) пациента, в группе тяжелого ОАС у 118 (70,2 %) пациентов отмечалась повышенная вероятность развития СД 2 типа в течение 10 лет. Количество пациентов с высоким и очень высоким риском преобладало в группе тяжёлого ОАС.

Частота и структура нарушений углеводного обмена у пациентов с ОАС в исследуемых группах представлены на Рисунке 18.

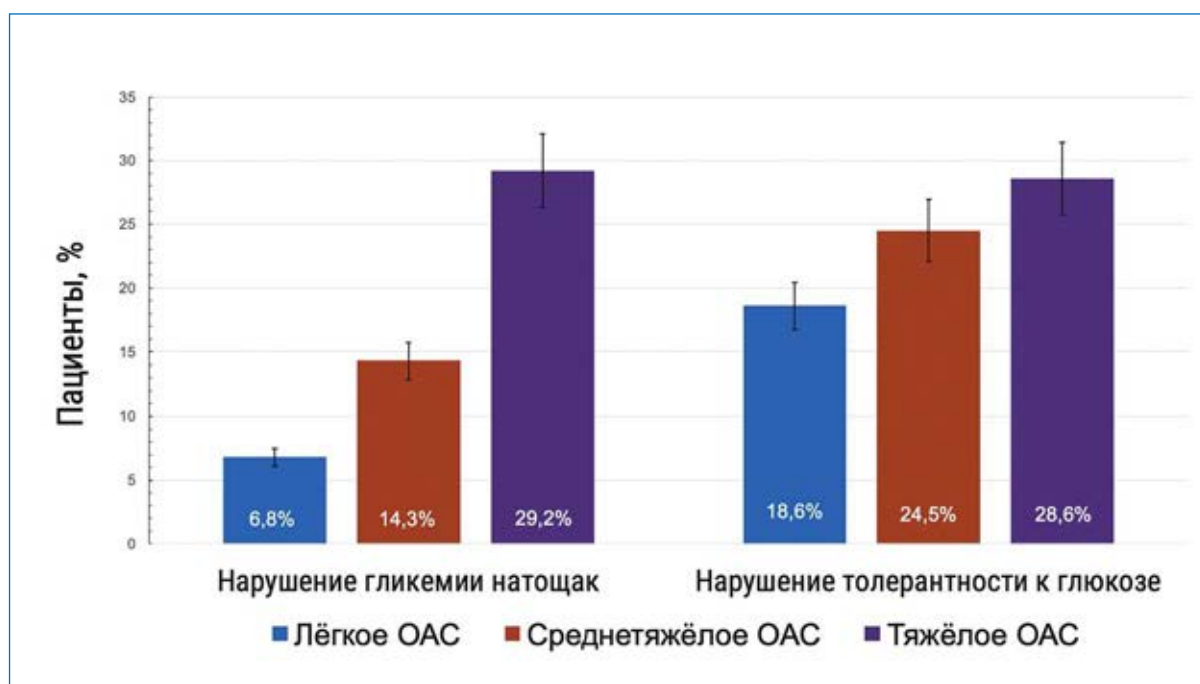


Рисунок 18 – Нарушения углеводного обмена пациентов с ОАС

По данным перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) нарушенная гликемия натощак (НГН) и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) выявлены у 26 (25,4 %) пациентов группы А, у 38 (38,8 %) пациентов группы Б, у 97 (57,7 %) пациентов группы В. Количество случаев НГН статистически значимо различалось между группами ($p = 0,00001$, критерий χ^2), межгрупповых различий по количеству случаев НТГ не выявлено ($p = 0,22286$, критерий χ^2).

Показатели углеводного обмена у пациентов с ОАС в зависимости от степени тяжести представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Состояние углеводного обмена у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС(А) (n=102)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p, тест Данна
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 [5,3; 5,8]	5,65 [5,5; 5,9]	5,7 [5,45; 6,1]	$p_{A,B} = 0,107738$ $p_{A,B} = 0,002182$ $p_{B,B} = 0,974890$
Глюкоза 120' (ПГТТ), ммоль/л	7,2 [5,9; 7,7]	7,4 [6,05; 7,70]	7,6 [6,35; 7,9]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,749878$ $p_{B,B} = 1,000000$
Гликированный гемоглобин (HbA1C), %	5,3 [5,2; 5,7]	5,5 [5,2; 5,7]	5,6 [5,2; 5,8]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,445242$ $p_{B,B} = 0,469738$
Инсулин натощак, мкЕд/мл	14,9 [12,3; 16,9]	17,6 [14,5; 19,8]	19,3 [15,3; 23,8]	$p_{A,B} = 0,000023$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,012179$
Индекс НОМА-IR	3,60 [3,01; 4,21]	4,47 [3,49; 5,16]	4,93 [3,70; 6,31]	$p_{A,B} = 0,000114$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,038583$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Показатели уровня базального инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR увеличивались по мере нарастания степени тяжести ОАС. Повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) также было ассоциировано со степенью тяжести заболевания. Количество пациентов, имеющих уровень HbA1C = 5,7-6,4% (категория повышенного риска СД) в группе А составило 31 (30,4%) пациентов, в группе Б – 36 (36,7%) пациентов, в группе В – 78 (46,4%) пациентов. Частота инсулинорезистентности в группе А составила 86 (84,3%) пациентов, в группе Б – 93 (94,9%) пациентов, в группе В – 159 (94,6%) пациентов ОАС ($p = 0,00474$, критерий χ^2).

Для оценки диагностических возможностей в выявлении повышенного индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($> 2,77$) в общей когорте пациентов с ОАС ($n=368$) был выполнен ROC-анализ показателей сна и антропометрических параметров (Рисунок 19), по результатам которого нами установлен показатель с наибольшей площадью (англ. area under curve, AUC) под ROC-кривой (или 1-AUC для снижающихся показателей) (Таблица 14).

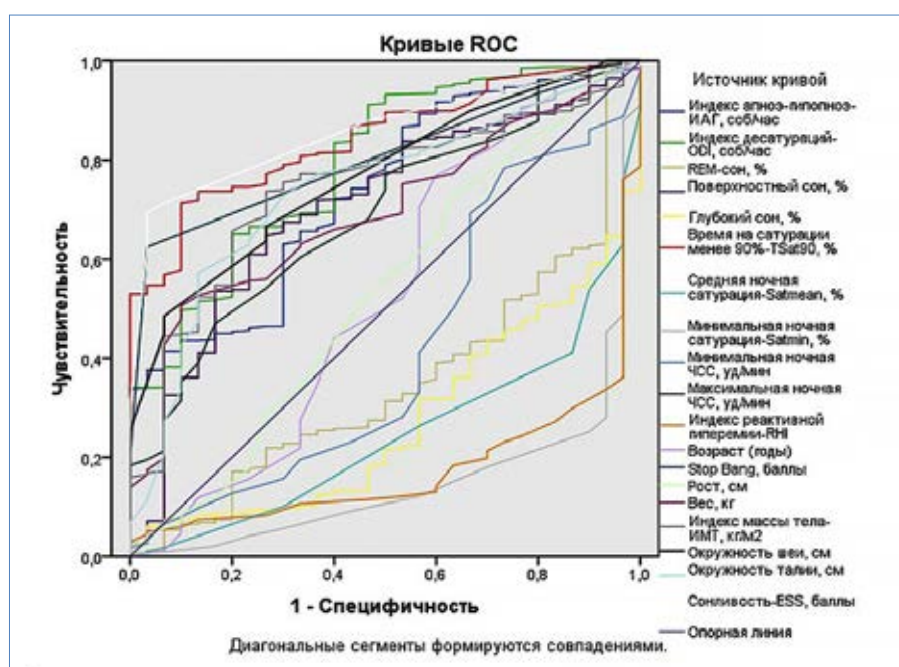


Рисунок 19 – ROC-кривые показателей сна и антропометрических параметров как потенциальных маркеров увеличения НОМА-IR ($n=368$)

Таблица 14 – Результаты ROC-анализа сонливости (ESS) как маркера повышенного индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (n=368)

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	Р	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ESS, баллы	368	0,858	0,025	<0,0001	0,809	0,907

В изучаемой когорте пациентов с ОАС сонливость (ESS) явилась показателем, для которого площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной. Далее выполнялся поиск оптимальной отрезной точки ESS по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Нами было выбрано значение в 9,5 баллов. Кросс-табуляция частот, операционные характеристики и отношение шансов для этой отрезной точки приведены в Таблице 15.

Таблица 15 – Операционные характеристики отрезной точки 9,5 баллов для ESS как маркера инсулинорезистентности (n=368)

ESS, баллы	HOMA-IR > 2,77	HOMA-IR ≤ 2,77	
> 9,5	241	2	ПЦПР 0,992 (0,972; 0,999)
< 9,5	97	28	ПЦОР 0,224 (0,185; 0,237)
	Чувствительность* 0,713 (0,699; 0,718)	Специфичность 0,933 (0,772; 0,988)	ОШ 34,8 (8,1; 148,8)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ; ESS – сонливость по шкале Эпфорт, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОШ – отношение шансов.

ПЦПР имеет высокие значения точечной и интервальной оценок, что позволяет предложить для применения на практике следующее **правило: если у пациента с ОАС уровень ESS ≥ 9,5 баллов, то вероятность наличия у него инсулинорезистентности составляет от 97% до 100%.**

Оценка липидного обмена до СРАР-терапии. На скрининговом этапе у 10 (10,2 %) пациентов группы среднетяжелого ОАС и у 25 (14,9%) пациентов группы тяжелого ОАС был выявлен высокий суммарный ССР по шкале SCORE (5 – 10 %), что потребовало применения гиполипидемической терапии. Пациентам был назначен розувастатин в дозе 10 мг.

Показатели липидного спектра участников исследования в зависимости от степени тяжести ОАС на фоне подобранной медикаментозной терапии представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика липидного профиля пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	р, тест Данна
ХС общий, ммоль /л	5,06 [4,76; 5,71]	5,09 [4,82; 5,67]	5,14 [4,85; 5,86]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,302527$ $p_{B,B} = 0,307284$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,00 [0,92; 1,09]	0,94 [0,89; 0,99]	0,92 [0,88; 1,00]	$p_{A,B} = 0,000034$ $p_{A,B} = 0,000005$ $p_{B,B} = 1,000000$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,16 [2,83; 3,62]	3,55 [2,88; 3,98]	3,62 [3,19; 4,10]	$p_{A,B} = 0,004087$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,048709$
ТГ, ммоль/л	1,89 [1,70; 2,03]	2,10 [1,99; 2,29]	2,27 [2,11; 2,56]	$p_{A,B} = 0,000001$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,000012$
Апо-В, г/л	1,22 [1,12; 1,36]	1,31 [1,20; 1,44]	1,36 [1,24; 1,51]	$p_{A,B} = 0,000529$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,024913$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n – количество пациентов; ХС – холестерин, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-В – аполипопротеин В. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Статистически значимых различий между уровнем общего холестерина в группах А, Б и В выявлено не было. Показатели ХС-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов статистически значимо различались между группами и повышались по мере увеличения степени тяжести ОАС. У пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС выявлен более низкий уровень ХС-ЛПВП, чем у больных с лёгким ОАС, при этом группы Б и В не различались между собой.

Гипертриглицеридемия в группе лёгкого ОАС выявлена у 76 (74,5%) пациентов, в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС – у 96 (97,9 %) и у 168 (100 %) пациентов соответственно. Для оценки диагностических возможностей в обнаружении повышенного уровня триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л), в общей когорте пациентов с ОАС (n=368) был проведён ROC-анализ (Рисунок 20) параметров компьютерной сомнографии и антропометрических показателей, по результатам которого был выбран показатель с наибольшей площадью (англ. area under curve, AUC) под ROC-кривой (Таблица 17).

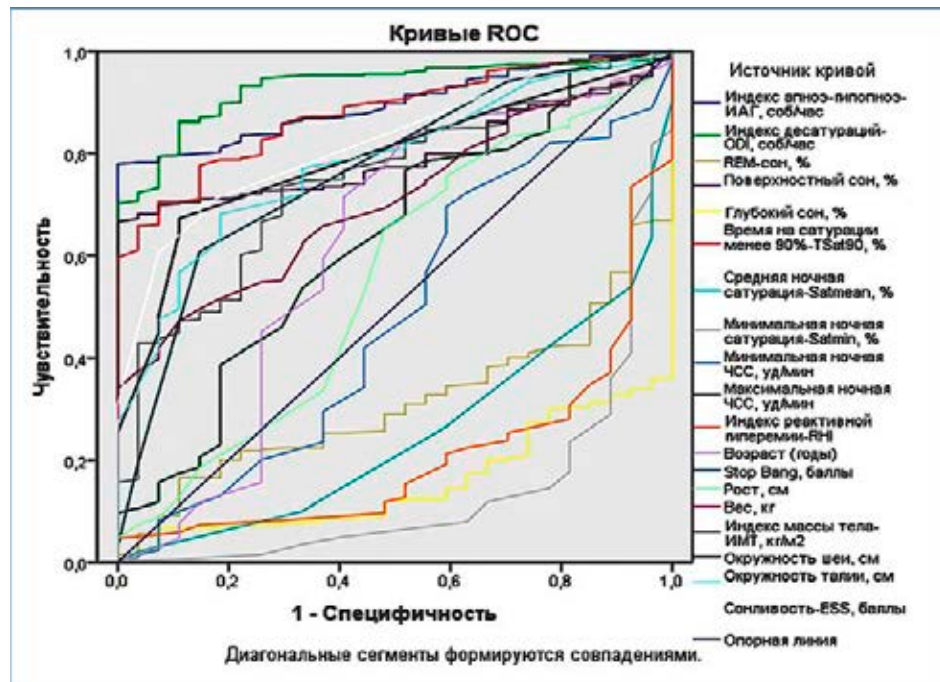


Рисунок 20 – ROC-кривые изученных показателей как потенциальных маркеров увеличения уровня триглицеридов (n=368)

Таблица 17 – Результаты ROC-анализа индекса десатураций (ИД) как маркера увеличения уровня триглицеридов (n=368)

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	Р	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ИД, соб./час	368	0,931	0,017	<0,0001	0,897	0,964

В изучаемой когорте пациентов с ОАС индекс десатураций оказался показателем, для которого площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной. Далее выполнялся поиск оптимальной отрезной точки по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Было выбрано значение 6,65 соб./час. Кросс-табуляция частот, операционные характеристики для данной отрезной точки приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Операционные характеристики отрезной точки 6,65 соб./час для индекса десатураций как маркера повышения уровня триглицеридов (n=368)

ИД, соб./час	ТГ > 1,7 ммоль/л	ТГ ≤ 1,7 ммоль/л	
≥ 6,65	292	3	ПЦПР* 0,989 (0,973; 0,997)
< 6,65	47	24	ПЦОР* 0,338 (0,27; 0,369)
	Чувствительность* 0,861 (0,847; 0,868)	Специфичность* 0,889 (0,709; 0,971)	ОШ* 49,7 (14,3; 171,6)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ; ИД – индекс десатураций; ТГ – триглицериды, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОШ – отношение шансов.

ПЦПР имеет высокие значения точечной и интервальной оценок, что позволяет предложить для применения на практике следующее **правило: если у пациента с ОАС индекс десатураций ≥ 6,65 соб./час, то вероятность развития гипертриглицеридемии составляет от 97% до 99%.**

Оценка биохимических параметров до СРАР-терапии. Для изучения функции печени и почек у пациентов с ОАС мы проанализировали основные биохимические маркеры поражения данных органов в зависимости от степени тяжести заболевания (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели аминотрансфераз, креатинина, скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ОАС до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
АЛТ, Ед/л	31 [28; 36]	33 [29; 36]	34 [29,5; 42]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,004987$ $p_{B,B} = 0,097411$
АСТ, Ед/л	24 [19; 28]	23 [21; 27]	25 [21; 31]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,007141$ $p_{B,B} = 0,004615$
Креатинин, мкмоль/л	81 [79; 85]	84 [80; 88]	87 [81; 90]	$p_{A,B} = 0,001570$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,298669$
СКФ (формула СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	97 [92; 104]	94 [88; 99]	92 [87; 100]	$p_{A,B} = 0,022714$ $p_{A,B} = 0,000163$ $p_{B,B} = 0,961993$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Учитывая наличие АГ, определяли уровень креатинина и СКФ, изменение которых могло выявить снижение фильтрации в почечных клубочках и понижение выделительной функции почек у наших больных. Согласно данным Таблицы 19, у пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС медианы данных показателей были значимо выше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с лёгким ОАС. В группе А ни у одного пациента значения креатинина

не выходили за пределы референсных значений. В группе Б превышение было выявлено у 2 (2 %) пациентов, в группе В такое же количество больных 2 (1 %). При межгрупповом сравнении выявлено значимое различие по количеству пациентов (группа А, Б и В: 16 (16%), 29 (31%) и 58 (35 %) соответственно), имеющих снижение уровня СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м² ($p = 0,00005$, критерий χ^2). Клинически значимого различия медиан аминотрансфераз у пациентов с разной степенью тяжести ОАС не выявлено.

Мы проанализировали уровень мочевой кислоты, фибриногена, С-реактивного белка, гомоцистеина в каждой из исследуемых групп (Таблица 20).

Таблица 20 – Биохимические показатели крови у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Мочевая кислота, мкмоль/л	416 [397; 440]	439 [423; 458]	465 [432,5; 478,5]	$p_{А,Б} = 0,000012$ $p_{А,В} < 0,000005$ $p_{Б,В} = 0,000008$
Фибриноген, г/л	3,00 [2,80; 3,40]	3,40 [3,22; 3,90]	3,76 [2,99; 3,91]	$p_{А,Б} = 0,000006$ $p_{А,В} < 0,000005$ $p_{Б,В} = 1,000000$
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	3,2 [2,8; 3,9]	3,7 [3,1; 4,3]	3,9 [3,05; 5,2]	$p_{А,Б} = 0,040612$ $p_{А,В} = 0,000012$ $p_{Б,В} = 0,221208$
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,9 [12,3; 16,3]	15,6 [14,9; 17,5]	16,0 [14,7; 17,9]	$p_{А,Б} = 0,000005$ $p_{А,В} < 0,000005$ $p_{Б,В} = 1,000000$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Уровень мочевой кислоты статистически значимо различался между группами и был наиболее высоким у пациентов с тяжелым ОАС. Частота

нарушений пуринового обмена в группе легкого ОАС составила 49 % случаев, в группе среднетяжелого ОАС – 77,5% случаев и в группе тяжелого ОАС 95 % случаев ($p < 0,000005$, критерий χ^2).

Для выявления системного воспаления оценивали показатели С-реактивного белка и фибриногена. По сравнению с группой легкого ОАС в группах пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС данные параметры были статистически выше. Количество пациентов, у которых значения СРБ и фибриногена выходили за верхнюю границу референсного интервала, также статистически значимо различалось между группами. Повышение СРБ (> 5 мг/л) отмечено у 3 (3%) пациентов группы А, у 11 (11 %) пациентов группы Б, у 55 (33 %) пациентов группы В ($p < 0,000005$, критерий χ^2). Уровень СРБ более 3 мг/л признается маркёром высокого риска развития ССЗ. Повышение СРБ выше этого уровня выявлено у 68 (67%) пациентов группы легкого ОАС, у 76 (77%) пациентов группы среднетяжелого, у 126 (75%) пациентов группы тяжелого ОАС ($p < 0,000005$, критерий χ^2). Повышение концентрации фибриногена ($> 4,00$ г/л) отмечено у 1 (0,9%) пациентов группы А, у 12 (12 %) - группы Б, у 23 (14 %) - группы В ($p = 0,0019$, критерий χ^2). Повышение медианы уровня гомоцистеина происходило по мере нарастания степени тяжести ОАС, что говорило об увеличении риска повреждения стенки сосудов и тромбообразования у пациентов с высоким ИАГ. Можно предположить, что при условии системного и эндотелиального повреждения, а также нарушенного обмена липидов, рыхлая поверхность сосудистой стенки у пациентов с тяжёлым ОАС больше подвержена образованию атеросклеротических бляшек.

Нами зафиксирована сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и баллами по шкале сонливости ($r=0,78$; $p<0,000005$), умеренная прямая корреляционную связь между уровнем СРБ и TSat90% ($r=0,68$; $p<0,000005$), а также умеренная обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и минимальной ночной сатурацией ($r=-0,66$; $p<0,000005$). При этом слабая корреляционная связь определялась между уровнем СРБ и ИМТ ($r=0,39$, $p<0,000005$), между уровнем СРБ и окружностью талии ($r=0,37$, $p<0,000005$). Установленная взаимосвязь

данного показателя с выраженностью дневной сонливости, острой и хронической гипоксией, косвенно позволяет предположить способность ОАС запускать системную воспалительную реакцию организма независимо от степени ожирения у наших пациентов.

Анализ гормонального фона до СРАР-терапии. В литературе имеются противоречивые данные об изменении секреции лептина и тиреотропного гормона (ТТГ) под влиянием ночных дыхательных расстройств. Мы изучили данные гормоны у пациентов в каждой из трех групп (Таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика гормонального профиля пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	р, тест Данна
ТТГ мЕд/л	1,60 [1,21; 1,87]	1,69 [1,32; 1,99]	1,74 [1,56; 1,87]	$p_{A,B} = 0,424765$ $p_{A,B} = 0,008429$ $p_{B,V} = 0,582874$
Лептин, нг/мл	18,75 [15,6; 24,3]	25,6 [19,0; 28,5]	30,6 [22,2; 39,1]	$p_{A,B} = 0,000025$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,V} = 0,000028$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; ТТГ – тиреотропный гормона. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Медиана уровня ТТГ не выходила за референсные значения независимо от степени тяжести ОАС. При этом зафиксировано статистически значимое повышение уровня лептина в группе Б и В по сравнению с пациентами группы А.

С целью установить маркёры повышенного уровня лептина ($> 13,8$ нг/мл для мужчин; $> 27,6$ нг/мл для женщин) в общей когорте больных (n=368) был проведён ROC-анализ (Рисунок 21), учитывающий параметры компьютерной сомнографии и антропометрические данные, по результатам которого был выделен показатель с наибольшей площадью под ROC-кривой (Таблица 22).

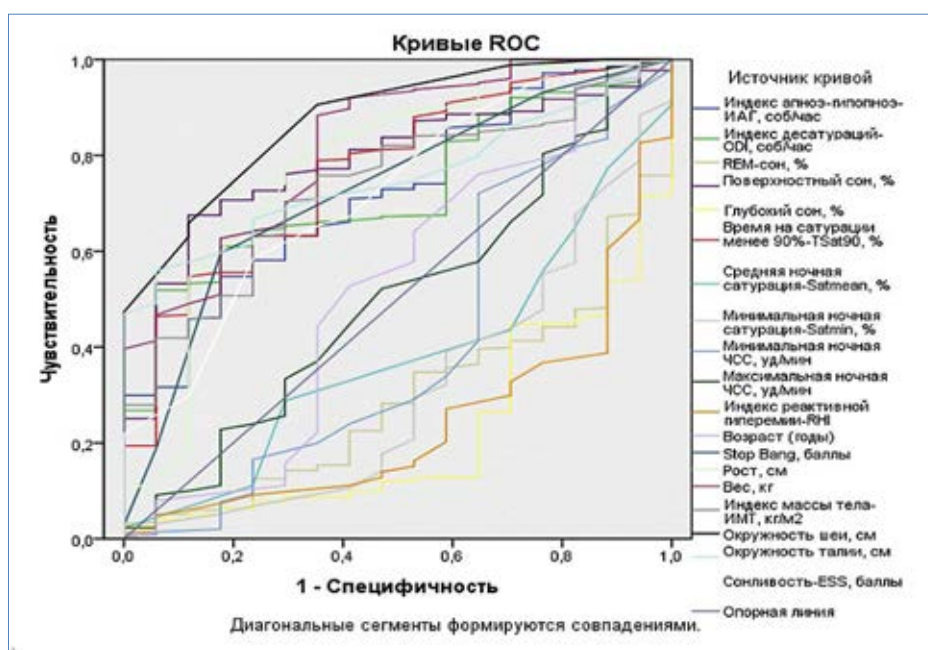


Рисунок 21 – ROC-кривые изученных показателей как потенциальных маркеров увеличения уровня лептина (n=368)

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа окружности шеи как маркера увеличения уровня лептина (n=368)

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	P	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Окружность шеи, см	368	0,876	0,037	<0,0001	0,803	0,950

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

В изучаемой когорте пациентов с ОАС окружность шеи оказалась показателем, для которого площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной. Поиск оптимальной отрезной точки выполнялся по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Выбрано значение 42,5 см.

Кросс-табуляция частот, операционные характеристики и отношение шансов для указанной отрезной точки приведены в Таблице 23.

Таблица 23 – Операционные характеристики отрезной точки 42,5 см для окружности шеи как маркера повышения уровня лептина (n=368)

Окружность шеи	Лептин > 13,8 нг/мл для мужчин; > 27,6 нг/мл для женщин	Лептин ≤ 13,8 нг/мл для мужчин; ≤ 27,6 нг/мл для женщин	
≥ 42,5 см	318	6	ПЦПР 0,981 (0,968; 0,992)
< 42,5 см	33	11	ПЦОР 0,250 (0,154; 0,326)
	Чувствительность* 0,906 (0,894; 0,915)	Специфичность 0,647 (0,398; 0,843)	ОШ 17,6 (6,1; 50,8)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОШ – отношение шансов.

ПЦПР имеет высокие значения точечной и интервальной оценок, что позволяет предложить для применения на практике следующее **правило: если у пациента ОАС окружность шеи ≥ 42,5 см, то вероятность повышения уровня лептина составляет от 97% до 99%.**

Частыми жалобами у пациентов с ОАС исследуемой когорты являлись упадок жизненных сил, подавленное настроение, снижение либидо, что вызывало подозрение на дефицит тестостерона. С этой целью в обследование больных мужского пола мы включили измерение данного гормона (Таблица 24).

Таблица 24 – Показатели тестостерона у пациентов мужского пола с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=100)	Ср. тяжелое ОАС (Б) (n=94)	Тяжелое ОАС (В) (n=164)	р, тест Данна
Тестостерон, нмоль/л	13,75 [10,65 16,3]	10,47 [8,13; 13,1]	7,91 [6,93; 8,68]	р_{А,Б} = 0,000099 р_{А,В} < 0,000005 р_{Б,В} < 0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n – количество пациентов. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Клинически и статистически значимо более низкие концентрации тестостерона наблюдались у пациентов группы В по сравнению с группой А и Б. В настоящий момент нет общепринятых нижних пределов нормы, так как методы определения тестостерона недостаточно унифицированы и стандартизированы в разных лабораториях. Следовательно, получаемые результаты при изучении одинаковых проб могут давать систематические отклонения в ту или другую сторону. При оценке нижнего порога тестостерона мы изучили два значения: показатель 8,9 нмоль/л, предложенный лабораторией «Инвитро» и 12 нмоль/л. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов, Европейской Ассоциации Урологов (EAU), Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM) значения общего тестостерона выше 12 нмоль/л в большинстве случаев указывает на его достаточность. Снижение уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л чаще наблюдалось среди пациентов ОАС среднетяжёлого (59 (63 %)) и тяжёлого ОАС (157 (96 %)) по сравнению с группой лёгкого ОАС (34 (34 %)), $p < 0,000005$, критерий χ^2). Для установления маркеров сниженного уровня тестостерона ($< 8,9$ и < 12 нмоль/л) в общей когорте пациентов с ОАС мужского пола ($n=358$) был проведён ROC-анализ показателей сна и антропометрических параметров (Рисунок 22 и 23).

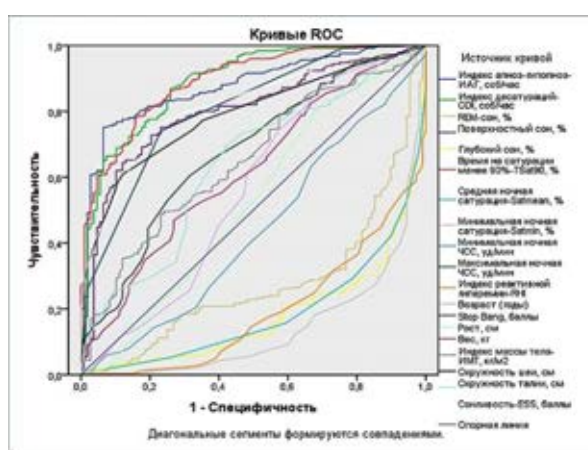


Рисунок 22 – ROC-кривые потенциальных маркеров снижения уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л ($n=358$)

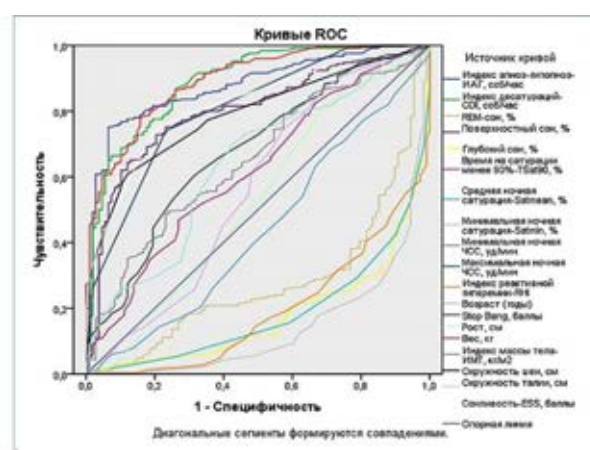


Рисунок 23 – ROC-кривые потенциальных маркеров снижения уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л ($n=358$)

По результатам ROC-анализа установлен показатель с наибольшей площадью под ROC-кривой (Таблица 25).

Таблица 25 – Результаты ROC-анализа индекса десатураций (ИД) как маркера снижения уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л (n=358)

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	Р	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ИД, соб./час	358	0,903	0,016	<0,0001	0,872	0,934

В изучаемой когорте пациентов с ОАС индекс десатураций оказался показателем для которого площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной. Далее выполнялся поиск оптимальной отрезной точки ИД по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности, и было выбрано значение 20,5 соб./час. Кросс-табуляция частот, операционные характеристики и отношение шансов для этой отрезной точки приведены в Таблице 26.

Таблица 26 – Операционные характеристики отрезной точки 20,5 соб./час для ИД как маркера снижения уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л (n=358)

ИД, соб./час	ТС < 8,9 нмоль/л	ТС ≥ 8,9 нмоль/л	
≥ 20,5	137	22	ПЦПР* 0,862 (0,813; 0,901)
< 20,5	33	166	ПЦОР* 0,834 (0,795; 0,866)
	Чувствительность* 0,806 (0,760; 0,843)	Специфичность* 0,883 (0,842; 0,917)	ОШ* 31,3 (17,4; 56,2)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ. ИД – индекс десатураций, ТС – тестостерон, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОШ – отношение шансов.

Все операционные характеристики имеют высокие значения точечных и интервальных оценок, что позволяет предложить для применения на практике

следующие правила: 1) если у пациента ИД $\geq 20,5$ соб./час, то с вероятностью от 81% до 90% будет обнаружено снижение уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л; 2) если у пациента ИД $< 20,5$ соб./час, то с вероятностью от 79% до 86% будет обнаружен уровень тестостерона выше 8,9 нмоль/л.

Для тестостерона ниже 12 нмоль/л объективным показателем оказался параметр TSat90% (время нахождения на сатурации ниже 90%) – площадь под кривой для него статистически значимо отличается от индифферентной величины 0,5 и является максимальной (Таблица 27).

Таблица 27 – Результаты ROC-анализа TSat90% как маркера снижения уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л (n=358)

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	Р	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
TSat90%	358	0,892	0,017	$<0,0001$	0,858	0,926

Примечание: TSat90% – время на сатурации ниже 90%, ДИ – доверительный интервал.

Далее выполнялся поиск оптимальной отрезной точки TSat90% по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности, и было выбрано значение 8,2 %. Кросс-табуляция частот, операционные характеристики и ОШ для этой отрезной точки приведены в Таблице 28.

Таблица 28 – Операционные характеристики отрезной точки 8,2 % для TSat90% как маркера снижения уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л (n=358)

Tsat90%	Тестостерон < 12 нмоль/л	Тестостерон ≥ 12 нмоль/л	
$\geq 8,2\%$	195	17	ПЦПР* 0,920 (0,883; 0,948)
$< 8,2\%$	55	91	ПЦОР* 0,623 (0,570; 0,664)
	Чувствительность* 0,780 (0,749; 0,804)	Специфичность* 0,843 (0,771; 0,898)	ОШ* 18,9 (10,4; 34,5)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ; Tsat90% - время на сатурации ниже 90%, ТС – тестостерон, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОШ – отношение шансов.

Операционные характеристики имеют высокие значения точечных и интервальных оценок, что позволяет предложить для применения на практике следующее **правило: если у пациента $TSat_{90\%} \geq 8,2\%$, то с вероятностью от 88% до 95% будет установлено снижение тестостерона ниже 12 нмоль/л.**

3.4. Изучение показателей артериального давления до СРАР-терапии

При исходном анализе осведомлённости об артериальной гипертензии и контроле АД у пациентов всех групп оказалось, что регулярно принимали антигипертензивные препараты только 9 (8,8 %) пациентов группы А, 24 (24,5 %) пациента группы Б, 59 (35,1 %) пациентов группы В.

До включения в исследование в качестве препаратов для лечения артериальной гипертензии у пациентов группы легкого ОАС применялась монотерапия ИАПФ или БРА. В группе среднетяжелого ОАС на монотерапии (ИАПФ/БРА) находилось 13 (54,2 %) пациентов, 11 (45,8 %) пациентов получали низко дозовую двухкомпонентную комбинированную антигипертензивную терапию (ИАПФ/БРА + диуретик или БКК или β -адреноблокатор), при этом целевые значения артериального давления достигнуты не были. В группе тяжелого ОАС наблюдалась схожая ситуация: на монотерапии (ИАПФ/БРА или β -адреноблокатор) находилось 34 (57,6 %) пациента, 25 (42,4 %) пациентов получали низкодозовую двухкомпонентную комбинированную антигипертензивную терапию (ИАПФ/БРА + диуретик или БКК или β -адреноблокатор), при этом ни один пациент не принимал полнодозовую терапию и целевые значения артериального давления не достигались.

Эпизодически принимали антигипертензивные препараты, только при повышении артериального давления 26 (25,5 %) пациентов группы А, 41 (41,8 %) пациент группы Б, 93 (55,3 %) пациента группы В. Вообще не задумывались о необходимости контроля уровня артериального давления 67 (65,7 %) пациентов группы А, 33 (33,7 %) пациента группы Б, 16 (9,5 %) пациентов группы В.

Учитывая наличие АГ у 368 (100 %) участников исследования, на скрининговом этапе исследования в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам была назначена стандартная полнородовая двухкомпонентную/трёхкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия (ингибитор АПФ/БРА + БКК + тиазидный диуретик) [5, 26]. Доза препаратов титровалась индивидуально по показателям АД.

Для самоконтроля все пациенты вели индивидуальные дневники АД и пульса, которые врач анализировал на каждом плановом визите. В группе легкого ОАС количество пациентов, снизивших АД ниже 140/90 мм рт. ст. составило 50 (49 %) человек, в группе среднетяжелого ОАС - 34 (34,6 %) человека, в группе тяжелого ОАС - 33 (19,6 %) человека.

Показатели артериального давления исследуемых групп при «офисном» измерении (Таблица 29) и по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) (Таблица 30) представлены на фоне АГТ через 4 недели медикаментозного лечения до СРАР-терапии.

Таблица 29 – Показатели артериального давления у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
САД мм рт.ст.	140 [134; 147]	145 [136; 150]	148 [143; 152]	р_{А,Б} = 0,040017 р_{А,В} < 0,000005 р_{Б,В} = 0,024998
ДАД мм рт.ст.	90 [87; 96]	93 [87; 96]	95 [90; 98]	р _{А,Б} = 1,000000 р_{А,В} = 0,011611 р _{Б,В} = 0,111683

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n – количество пациентов; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса).

Таблица 30 – Средние значения артериального давления по данным СМАД у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Среднее САД (24 часа), мм рт. ст.	127 [119; 135]	130 [126; 135]	134 [132; 139]	$p_{A,B} = 0,551611$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,000187$
Среднее ДАД (24 часа), мм рт. ст.	80 [74; 85]	82 [76; 86]	84 [80; 87]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,000885$ $p_{B,B} = 0,016695$
Среднее САД (день), мм рт. ст.	133 [128; 140]	136 [133; 142]	139 [137; 143]	$p_{A,B} = 0,005237$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,075398$
Среднее ДАД (день), мм рт. ст.	83 [80; 88]	85 [80; 89]	87 [83; 90]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,024366$ $p_{B,B} = 0,050911$
Среднее САД (ночь), мм рт. ст.	120 [114; 129]	125 [119; 132]	130 [128; 136]	$p_{A,B} = 0,005171$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,001010$
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст.	74 [71; 81]	79 [72; 83]	80 [78; 85]	$p_{A,B} = 0,300555$ $p_{A,B} = 0,000010$ $p_{B,B} = 0,019214$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

В группе В по отношению к группам А и Б зафиксированы клинически и статистически значимо более высокие показатели САД и ДАД при офисном измерении, за 24 часа и за ночь при СМАД. Кроме того, мы оценили особенности суточного ритма АД на основании расчета суточного индекса у пациентов с ОАС. Характер ночного снижения АД и частота выявленных отклонений от нормы в зависимости от степени тяжести ОАС представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Частота нарушений суточного ритма по данным СМАД у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, n (%)

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р
«нон-диппер»	25 (25,0)	52 (53,1)	106 (63,1)	p < 0,000005
«найт-пикер»	8 (7,8)	17 (17,3)	37 (22,0)	p = 0,01039

Примечание: n – количество пациентов; p – критерий χ^2 .

В группе лёгкого ОАС большинство пациентов было с нормальным суточным профилем АД («диппер», 67 (65,7 %) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2). В группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС преобладали больные с недостаточным ночным снижением АД («нон-диппер»). Более того, в группе В чаще встречались пациенты по суточной кривой АД, относящиеся к типу ночной гипертензии («найт-пикер»), что говорит о большем риске развития ССО у пациентов с тяжёлым ОАС.

Нами проведена количественная оценка времени, в течение которого регистрировалось повышенное артериальное давление у пациентов с ОАС в зависимости от степени тяжести заболевания (Таблица 32).

Таблица 32 – Индекс времени гипертензии по данным СМАД у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Индекс времени САД (день), %	15,5 [10; 26]	32 [17; 46]	41,5 [28; 50]	p_{А,Б} < 0,000005 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,007194
Индекс времени ДАД (день), %	13 [6; 21]	25 [16; 34]	38,5 [29; 45]	p_{А,Б} < 0,000005 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} < 0,000005

Продолжение Таблицы 32

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Индекс времени САД (ночь), %	24 [12; 32]	43 [33; 53]	50 [36; 57]	$p_{A,B} < 0,000005$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,122826$
Индекс времени ДАД (ночь), %	19,5 [10; 31]	33 [24; 48]	47,5 [40; 58]	$p_{A,B} < 0,000005$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,000002$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Превышение «безопасного» уровня систолического и особенно диастолического артериального давления в ночные часы во всех группах пациентов со статистически значимой разницей медиан по мере нарастания ИАГ было установлено при анализе индекса времени.

Межгрупповое сравнение вариабельности и скорости утреннего подъёма САД и ДАД представлено в Таблице 33.

Таблица 33 – Вариабельность и скорость утреннего подъема артериального давления у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Вариабельность САД (день), мм рт. ст.	13 [11; 17]	15 [11; 18]	17 [15; 21]	$p_{A,B} = 0,008859$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,025986$
Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст.	11 [9; 13]	12,5 [9; 14]	13 [12; 15]	$p_{A,B} = 1,000000$ $p_{A,B} = 0,000553$ $p_{B,B} = 0,008239$

Продолжение Таблицы 33

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст.	12 [10; 15]	14 [10; 16]	16 [13; 19]	$p_{A,B} = 0,122796$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,001639$
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст.	10 [8; 13]	11 [8; 15]	13 [11; 15]	$p_{A,B} = 0,029407$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,011393$
СУП САД, мм рт. ст./ч.	15 [10; 19]	23,5 [17; 29]	28 [19; 30]	$p_{A,B} < 0,000005$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,044895$
СУП ДАД, мм рт. ст./ч.	11 [7; 17]	20 [13; 26]	25,5 [18; 29]	$p_{A,B} < 0,000005$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,005419$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n – количество пациентов. Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СУП – скорость утреннего подъема артериального давления.

У пациентов группы тяжелого ОАС зафиксирована повышенная вариабельность АД в дневные/ночные часы на фоне проводимой антигипертензивной терапии, что в сочетании с повышенными значениями САД и ДАД позволяло говорить о нестойком эффекте от получаемых препаратов.

Повышение СУП САД и СУП ДАД было выявлено во всех группах пациентов с ОАС, при этом более высокие значения отмечены в группе пациентов среднетяжёлого и тяжёлого ОАС.

С целью изучения взаимосвязей описанных выше показателей СМАД, антропометрических данных и параметров компьютерной сомнографии в общей когорте пациентов с ОАС (n=368) был проведен корреляционный анализ и установлены коэффициенты корреляции (Таблица 34).

Таблица 34 – Корреляционные связи показателей СМАД с данными компьютерной сомнографии

Корреляционная пара	N	Коэффициент корреляции (по Спирмену)	p
Среднее САД (24 часа), мм рт. ст. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,7743975	0,000005
Среднее ДАД (24 часа), мм рт. ст. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,700849	0,000005
Среднее САД (ночь), мм рт. ст. Время на сатурации ниже 90% (TSat90%), %	368	0,758080	0,000005
Среднее САД (ночь), мм рт. ст. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,787354	0,000005
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст. Время на сатурации менее 90% (TSat90%), %	368	0,704771	0,000005
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,738715	0,000005
СУП САД, мм рт. ст./ч. Индекс десатураций, соб./час	368	0,791084	0,000005
СУП САД, мм рт. ст./ч. Время на сатурации ниже 90% (TSat90%), %	368	0,788521	0,000005
СУП САД, мм рт. ст./ч. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,720272	0,000005
СУП ДАД, мм рт. ст./ч. Индекс апноэ-гипопноэ, соб./час	368	0,717401	0,000005
СУП ДАД, мм рт. ст./ч. Индекс десатураций, соб./час	368	0,796536	0,000005
СУП ДАД, мм рт. ст./ч. Время на сатурации ниже 90% (TSat90%), %	368	0,797772	0,000005
СУП ДАД, мм рт. ст./ч. Минимальная ночная сатурация, %	368	- 0,720423	0,000005

Нами были получены статистически значимые коэффициенты корреляции, демонстрирующие сильную ($R > 0,7$ по модулю) корреляционную связь между показателями СМАД и данными компьютерной сомнографии. При этом выявлены

средние корреляционные связи между показателями среднего суточного САД/ДАД (24 часа) и ИАГ ($r = 0,479082$; $p = 0,000005$ и $r = 0,394996$; $p = 0,000005$, соответственно); и показателем ИМТ ($r = 0,394996$; $p = 0,0000005$ и $r = 0,549781$; $p = 0,0000005$, соответственно). Таким образом, суточное повышение САД и ДАД сильно коррелирует с количеством эпизодов и степенью ночной гипоксемии, средне коррелирует со степенью тяжести ОАС и массой тела.

3.5. Анализ эндотелиальной функции до СРАР-терапии

Анализ эндотелиальной функции проводился неинвазивно по показателю/индексу реактивной гиперемии (RHI). Значения RHI в каждой из исследуемых групп пациентов с ОАС представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Параметры эндотелиальной функции у пациентов с ОАС с различной степенью тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, ANOVA Краскела- Уоллиса	Р, тест Данна
Индекс реактивной гиперемии	1,72 [1,65; 1,83]	1,69 [1,63; 1,80]	1,67 [1,55; 1,74]	$p < 0,000005$	$p_{A,B} = 0,839909$; $p_{A,B} = 0,000044$; $p_{B,B} = 0,006910$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль].

Медиана RHI была статистически значимо ниже в группе пациентов тяжёлого ОАС. По данным метаанализа Y. Matsuzawa (2015) значение $RHI < 1,67$ ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией [195]. Значение RHI ниже 1,67 выявлялось в группе лёгкого ОАС у 34 (33,3 %) пациентов, в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС у 40 (40,8%) и у 80 (47,6 %) пациентов соответственно. Наблюдалась статистическая тенденция к увеличению числа случаев эндотелиальной дисфункции по мере увеличения степени тяжести заболевания ($p = 0,06785$, критерий χ^2).

Эндотелиальная дисфункция представляет собой субклинический суррогат бессимптомной стадии атеросклероза, однако ее инструментальное подтверждение связано с экономическими затратами и должно быть строго аргументировано. С целью выявления пациентов с эндотелиальной дисфункцией при любой степени тяжести ОАС и их отбора для своевременной диагностики нами была построена многофакторная математическая модель.

Разработка математической модели определения патологического снижения индекса реактивной гиперемии как параметра эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОАС выполнялась для показателей, связанных со сниженным RHI ($< 1,67$). Для них строилась многофакторная логит-регрессионная модель с использованием процедуры пошагового включения признаков. В данный анализ вошли все участники исследования ($n=368$).

В результате прямой пошаговой процедуры в модель включено 3 статистически значимых признака: STOP BANG - опросник вероятности ОАС (баллы); ESS – шкала сонливости Эпфорта (баллы); $SaO_2\text{mean}$ – средняя ночная сатурация (%). Параметры итоговой многофакторной логит-регрессионной модели представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для определения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОАС ($n=368$)

Переменная	Коэффициент	P	ОШ	95% ДИ
Stop Bang, баллы	0,607389	0,019509	1,84	[1,10; 3,06]
ESS, баллы	0,663061	0,000005	1,94	[1,56; 2,42]
$SaO_2\text{mean}$, %	- 0,126889	0,000005	0,88	[0,86; 0,91]

Примечание: P – уровень значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Значение площади под кривой ROC (AUC) 0,902 говорит об отличном качестве модели (Рисунок 24, Таблица 37).

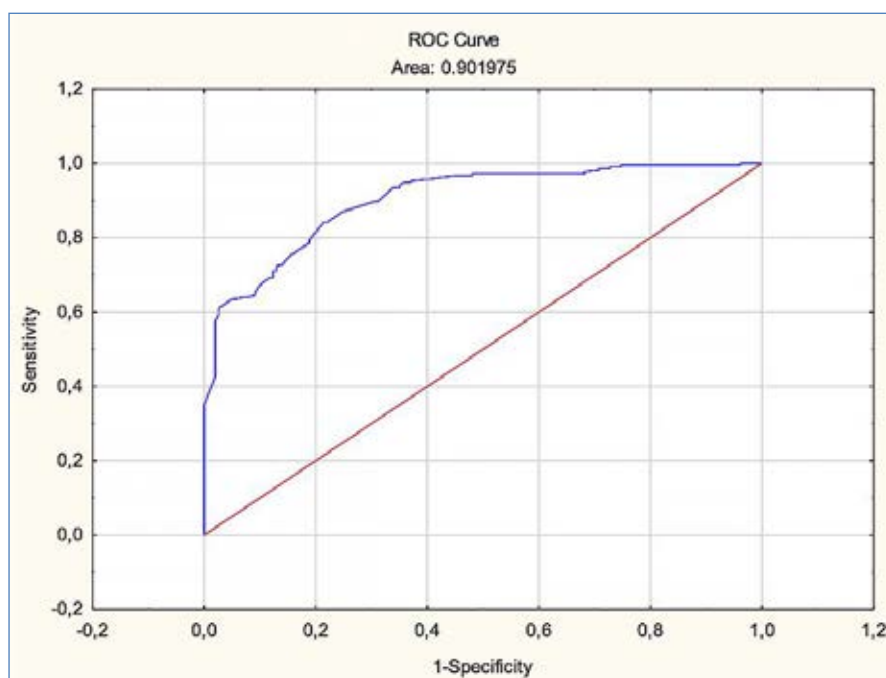


Рисунок 24 – ROC-кривая логит-регрессионной модели эндотелиальной дисфункции

Таблица 37 – Результаты ROC-анализа многофакторной логит-регрессионной модели для определения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОАС (n=368)

Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	P	Асимпт. 95% ДИ для площади под ROC-кривой	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,902	0,015	<0,0001	0,872	0,932

Модель оказалась адекватной (критерий Хосмера-Лемешова 11,5208; $p=0,173898$).

Вероятность патологически сниженного RHI ($<1,67$) может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+\exp^{(-Z)})$, где:

$$Z = 0,607389 \times SB + 0,663061 \times ESS - 0,126889 \times Satmean$$

SB – число баллов по шкале StopBang, ESS – число баллов по шкале сонливости Эпфорта, SaO_2mean , % – средняя ночная сатурация, %.

Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Матрица классификации, операционные характеристики логит-регрессионной модели определения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОАС

Результат модели:	RHI < 1,67 (ниже нормы)	RHI ≥ 1,67 (норма)	
Значение логит-регрессионной функции >0,5	121	34	ПЦПР 0,781 (0,727; 0,826)
Значение логит-регрессионной функции <0,5	33	180	ПЦОР 0,845 (0,806; 0,878)
	Чувствительность 0,786 (0,732; 0,832)	Специфичность 0,841 (0,802; 0,874)	ОШ 19,4 (11,4; 33,0)

Созданная модель демонстрирует хорошую диагностическую чувствительность и специфичность: модель позволяет выявить пациентов с эндотелиальной дисфункцией при любой степени тяжести ОАС.

Однако с практической точки зрения более важны показатели прогностической ценности модели. Учитывая, что все операционные характеристики имели высокие значения точечных и интервальных оценок, мы смогли сформулировать следующие **правила применения модели для практикующего специалиста:**

1. если значение логит-регрессионной функции $P \geq 0,5$, то с вероятностью 73 – 83% пациент имеет RHI < 1,67 (значимая эндотелиальная дисфункция)
2. если значение логит-регрессионной функции $P < 0,5$, то с вероятностью 81 – 88% пациент имеет RHI > 1,67 (эндотелиальной дисфункции нет).

Данная модель реализована нами как калькулятор в MS Excel (<https://cloud.mail.ru/public/aPXr/fapYXy9Vm>).

3.6. Оценка центральной гемодинамики по данным эхокардиографии, доплерографии сердца и сосудов до СРАР-терапии

Количественная оценка отдельных размеров и систолической функции левого желудочка у пациентов с ОАС исследуемых групп по данным эхокардиографии представлена в Таблице 39.

Таблица 39 – Структурные и функциональные параметры левого желудочка у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p, ANOVA Краскела- Уоллиса	p, тест Данна
КДО, мл	125 [120; 133]	130 [120; 138]	135 [126; 152]	p<0,000005	p _{А,Б} = 0,306184 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,000145
КСО, мл	42,5 [37; 49]	47 [38; 51]	51 [45; 60]	p<0,000005	p _{А,Б} = 0,172592 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,000010
ФВ ЛЖ, %	66 [62; 69]	63 [61; 68]	60 [58; 64]	p<0,000005	p _{А,Б} = 0,065673 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,000014
ИММЛЖ, г/м ²	114 [103; 120]	118 [111; 129]	125 [117; 132]	p<0,000005	p_{А,Б} = 0,000016 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,001217

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n – количество пациентов; ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено ни у одного пациента. Медианы показателей конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) во всех группах не выходили за пороговые значения нормальных величин.

По мере увеличения степени тяжести ОАС (увеличение ИАГ и индекса десатураций) наблюдался рост КДО, КСО и снижение ФВ левого желудочка, что говорило о его растяжении и увеличении диастолической ригидности, а это скорее всего связано с более высокой постнагрузкой в результате нестабильности показателей гемодинамики, обусловленной повышенной симпатической стимуляцией сердца, вариациями отрицательного внутригрудного давления и нарушениями в цикле сон-бодрствование (микроактивация ЦНС).

Из Таблицы 39 видно, что ИММЛЖ оказался статистически значимо выше у пациентов с тяжелым ОАС, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью заболевания. Кроме того, группы различались по количеству случаев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В группе легкого ОАС ГЛЖ наблюдалась у 48 (47,05 %) пациентов, в группах среднетяжелого и тяжелого ОАС у 68 (69,4%) и 141 (83,9%) больных соответственно ($p < 0,000005$, критерий χ^2).

Помимо факта наличия ГЛЖ мы изучили геометрию ЛЖ у пациентов с ОАС в исследуемых группах. Данные представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Типы геометрии левого желудочка у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, n (%)

Анализируемый параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)
Нормальная геометрия	54 (52,9)	30 (30,6)	27 (16,1)
Концентрическое ремоделирование	2 (2)	2 (2)	4 (2,4)
Концентрическая ГЛЖ	29 (28,4)	53 (54,1)	120 (71,4)
Эксцентрическая ГЛЖ	17 (16,7)	13 (13,3)	17 (10,1)

Примечание: n – количество пациентов; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Частота концентрической ГЛЖ (нормальный объем полости ЛЖ с равномерным утолщением стенок и увеличением ИММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ и сохранённой фракцией выброса) ассоциирована с тяжестью ОАС

($p=0,00001$, критерий χ^2). Формирование концентрической ГЛЖ у пациентов с ОАС происходило скорее всего в ответ на перегрузку ЛЖ давлением. В ответ на перегрузку объёмом и диастолическим «стрессом» стенок ЛЖ у 17 (16,7%) пациентов группы А, у 13 (13,3%) пациентов группы Б и 17 (10,1%) пациентов группы В выявлена эксцентрическая ГЛЖ (увеличение размеров ЛЖ, повышение ИММЛЖ, нормальная толщина стенок). По всей видимости, развитие соответствующей геометрии ЛЖ зависело от характера гемодинамической нагрузки (давление/объём) и нормализовывало напряжение на стенку ЛЖ, позволяя сохранять на протяжении длительного времени стабильную гемодинамику и фракцию выброса у пациентов с ОАС.

Разработка математической модели определения патологического повышения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как параметра ГЛЖ выполнялась для показателей, связанных с повышенным ИММЛЖ ($> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин). Для них строилась многофакторная логит-регрессионная модель с использованием процедуры пошагового включения признаков. В данный анализ вошли все участники исследования ($n=368$). В результате прямой пошаговой процедуры в модель включено 2 статистически значимых признака: ESS – шкала сонливости Эпфорта (баллы); TSat90% – время на сатурации ниже 90% (% от общего времени сна).

Параметры итоговой многофакторной логит-регрессионной модели представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для определения ГЛЖ у пациентов с ОАС ($n=368$)

Переменная	Коэффициент	P	ОШ	95% ДИ
ESS, баллы	1,02658	$<0,0001$	2,79	[2,06; 3,79]
TSat90%, % от общего времени сна	0,21717	$<0,0001$	1,24	[1,14; 1,35]

Примечание: P – уровень значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал для ОШ.

Значение площади под кривой ROC (AUC) 0,975 говорит об отличном качестве модели (Рисунок 25, Таблица 42). Модель оказалась адекватной (критерий Хосмера-Лемешова 3,2179; $p=0,9199$).

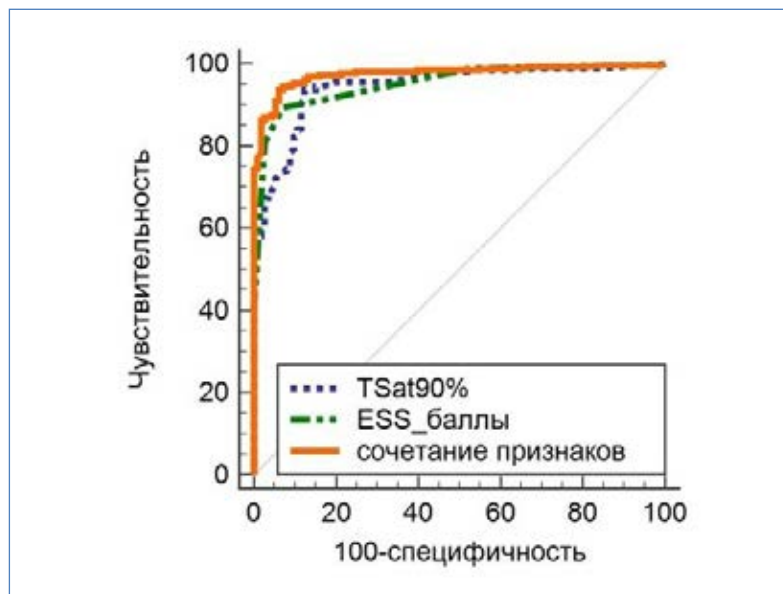


Рисунок 25 – ROC-кривая логит-регрессионной модели ГЛЖ

Таблица 42 – Результаты ROC-анализа многофакторной логит-регрессионной модели для определения ГЛЖ у пациентов с ОАС (n=368)

Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	P	Асимпт. 95% ДИ для площади под ROC-кривой	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,975	0,00741	<0,0001	0,953	0,988

Вероятность патологического повышения ИММЛЖ может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+\exp^{(-Z)})$, где:

$$Z = (-11,48453) + 1,02658 \times (E) + 0,21717 \times (T),$$

где E - число баллов по шкале сонливости Эпфорта, T - время на сатурации ниже 90% (% от общего времени сна).

Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, представлены в Таблице 43.

Таблица 43 – Матрица классификации, операционные характеристики логит-регрессионной модели для определения ГЛЖ у пациентов с ОАС

Результат модели:	ИММЛЖ > 115 г/м ² для мужчин, > 95 г/м ² для женщин (отклонение от нормы)	ИММЛЖ ≤ 115 г/м ² для мужчин, ≤ 95 г/м ² для женщин (норма)	
Значение логит-регрессионной функции $> 0,5$	233	25	ПЦПР 0,903 (0,874; 0,927)
Значение логит-регрессионной функции $< 0,5$	24	86	ПЦОР 0,782 (0,714; 0,837)
	Чувствительность 0,907 (0,878; 0,930)	Специфичность 0,775 (0,708; 0,829)	ОШ 33,4 (18,1; 61,6)

Созданная модель демонстрирует хорошую диагностическую чувствительность и специфичность: модель определяет пациентов с ОАС, у которых имеется ГЛЖ среди всех больных с нарушениями дыхания в период сна. Однако для практического применения модели более важны показатели прогностической ценности. Учитывая, что все операционные характеристики имеют высокие значения точечных и интервальных оценок, мы смогли **сформулировать для применения на практике следующие правила:**

1. Если значение функции $P \geq 0,5$, то пациент с вероятностью 87–93% будет иметь повышенный ИММЛЖ,
2. Если значение функции $P < 0,5$, то пациент с вероятностью 71–84% будет иметь нормальный ИММЛЖ.

Данная модель реализована как калькулятор в MS Excel (<https://cloud.mail.ru/public/sLzX/iNkffemdv>).

Гипертрофия миокарда левого желудочка признается сильным статистически значимым предиктором развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений у кардиологических пациентов [30]. Основываясь на собственных результатах, мы

считаем, что выявленные нами маркёры: ESS – сонливость по шкале Эпфорта (анкетный показатель) и TSat90% – время на сатурации ниже 90% (инструментальный показатель) не только обладают высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирования ГЛЖ среди пациентов с различной степенью тяжести ОАС, но и позволяют практикующему специалисту изменить диагностическую и лечебную стратегию в отношении данной категории больных.

Изучение диастолической функции левого желудочка. Для анализа диастолической функции ЛЖ у пациентов с ОАС различной степени тяжести нами использовались основные показатели, получаемые в ходе стандартизованного эхокардиографического исследования. Учитывая тот факт, что линейные размеры хорошо согласуются с ангиографическими измерениями, но не всегда точно отражают истинный размер и не позволяют оценить ассиметричное ремоделирование камеры левого предсердия, мы определили ещё его объём у всех исследуемых пациентов. Также мы приняли во внимание возможное влияние размеров тела на показатели ЛП и индексировали объём ЛП по отношению к площади поверхности тела (ИОЛП) (Таблица 44).

Таблица 44 – Эхокардиографическая характеристика диастолической функции левого желудочка у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Размер ЛП, см	3,9 [3,7; 4,2]	4,2 [3,9; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	р_{А,Б} = 0,000021 р_{А,В} < 0,000005 р _{Б,В} = 0,059056
ИОЛП, мл/м ²	27 [25; 31]	31 [28; 33]	31,5 [29; 34]	р_{А,Б} = 0,000004 р_{А,В} < 0,000005 р _{Б,В} = 0,148836
СДЛА, мм рт. ст.	30 [27; 35]	35 [30; 38]	36 [32; 42]	р_{А,Б} = 0,000003 р_{А,В} < 0,000005 р_{Б,В} = 0,033490

Продолжение Таблицы 44

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	Р, тест Данна
Е/А ЛЖ, м/с	1,15 [1,02; 1,18]	1,08 [0,94; 1,14]	1,04 [0,92; 1,13]	$p_{A,B} = 0,000003$ $p_{A,B} = 0,000005$ $p_{B,B} = 1,000000$
IVRT ЛЖ, мс	95 [90; 100]	99 [93; 109]	102 [97; 116]	$p_{A,B} = 0,010999$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,036903$
DT ЛЖ, мс	190 [173; 202]	209 [197; 224]	214 [201; 230]	$p_{A,B} < 0,000005$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} = 0,274903$
I тип, n (%)	15 (14,7%)	27 (27,5%)	59 (35,0%)	$p^* = 0,00131$
II тип, n (%)	0 (0%)	2 (2,0%)	8 (4,8%)	$p^* = 0,05856$
III тип, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль] или n (%), n – количество пациентов; p – тест Данна, p^* – критерий χ^2 . Показатели, по которым представлены Р в тесте Данна, имели статистически значимые различия с $p < 0,000005$ в дисперсионном анализе (ANOVA Краскела-Уоллиса). ЛП – левое предсердие, ИОЛП – индекс объема ЛП; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; Е – максимальная скорость трансмитрального кровотока (ТМК) в фазу быстрого наполнения ЛЖ; А – максимальная скорость ТМК в систолу предсердия; соотношение пиков Е/А; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического потока.

Как видно из Таблицы 44, линейный размер левого предсердия был выше в группе В по сравнению с группой А, но при этом не различался с группой Б. Анализ результатов показал, что пациенты групп среднетяжелого и тяжелого ОАС имели более высокие показатели ИОЛП по сравнению с пациентами легкого ОАС, что указывало на значимое растяжение стенок ЛП с увеличением его размера и объема в результате повышения давления наполнения по мере усиления тяжести болезни. Можно предположить, что ИАГ более 15 соб./час увеличивает

вероятность расширения ЛП с последующей активацией процессов аритмогенеза, развития диастолической дисфункции у пациентов с ОАС.

По величине соотношения скоростей раннего и позднего наполнения желудочков Е/А, времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), времени изоволюмического расслабления (IVRT) определяли тип трансмитрального кровотока. Увеличение ИАГ приводило к постепенному уменьшению скорости трансмитрального кровотока волны Е и увеличению амплитуды волны А, удлинению DT и IVRT в исследуемых группах. В группе легкого ОАС преобладал нормальный тип трансмитрального кровотока, однако у 15 (14,7%) пациентов он был в виде нарушенной релаксации ЛЖ, что соответствовало начальной фазе диастолической дисфункции ЛЖ. В этом случае происходит перераспределение трансмитрального кровотока, и большая часть крови поступает в ЛЖ во время систолы ЛП. В группе среднетяжелого ОАС патологический тип трансмитрального кровотока был выявлен у 26 (26,5%) пациентов: у 24 (24,5%) пациентов по I типу; у 2 (2,0%) пациентов отмечена псевдонормализация трансмитрального кровотока, что ассоциируется с повышением давления в ЛП. В группе тяжелого ОАС патологический тип трансмитрального кровотока был выявлен у 67 (39,8%) пациентов: у 59 (35,1%) пациента по типу нарушения релаксации ЛЖ и у 8 (4,8%) пациентов по типу псевдонормального наполнения ЛЖ. Трансмитральный кровоток в виде рестриктивного наполнения ЛЖ не выявлялся ни в одной из трех групп.

Согласно данным Таблицы 44 медиана систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) была самой низкой в группе А (28 [24; 30] мм рт. ст.), статистически значимо возрастала в группе Б (32 [28; 35] мм рт. ст., $p_{А,Б} = 0,000003$) и группе В (35 [31; 36] мм рт. ст., $p_{А,В} < 0,000005$). Количество пациентов, у которых СДЛА превышало 30 мм рт. ст., в группе тяжелого ОАС было выше и составило 141 (83,9 %) случай по сравнению с группой А и Б (53 (51,9 %) и 76 (77,5 %) случаев соответственно, $p < 0,000005$, критерий χ^2). Поскольку у наших пациентов не было заболеваний сосудов лёгких, повышение СДЛА при нарастании тяжести ОАС было признаком повышенного давления

наполнения ЛЖ. Таким образом, анализ параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ показал, что Е/А меньше, а IVRT, DT больше у пациентов групп среднетяжёлого и тяжёлого ОАС.

Значения структурных и функциональных показателей правых отделов сердца у пациентов с ОАС разной степени тяжести заболевания представлены в Таблице 45.

Таблица 45 – Структурные и функциональные параметры правых камер сердца у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p, ANOVA Краскела- Уоллиса	p, тест Данна
ИОПП, мл/м ²	24 [19; 31]	31 [24; 35]	34 [29; 37]	p<0,000005	p_{А,Б} = 0,000054 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,000546
ПЖ толщина стенки, см	0,44 [0,39; 0,49]	0,50 [0,46; 0,55]	0,53[0,49;0,55]	p<0,000005	p_{А,Б} < 0,000005 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,012234
ПЖ базальный поперечный диаметр, см	3,3 [2,8; 3,5]	3,4 [3,0; 3,8]	3,7 [3,2; 4,0]	p<0,000005	p_{А,Б} = 0,04546 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,001680
TAPSE, мм	23 [21; 25]	22 [21; 24]	21 [20; 24]	p<0,000005	p_{А,Б} = 0,183094 p_{А,В} < 0,000005 p_{Б,В} = 0,001351

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердия, ИОПП – индекс объема правого предсердия, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

По мере увеличения тяжести апноэ наблюдались изменения правых отделов сердца в виде увеличения размеров правого предсердия (ИОПП) и правого желудочка (увеличение толщины стенки и базального поперечного диаметра).

Измерение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) позволило судить о систолической функции ПЖ. Имелась

тенденция к снижению данного параметра в группе Б по сравнению с группой А (23 [21; 25] мм и 22 [21; 24] мм, соответственно, $p_{A,B} = 0,183094$), достигая статистически значимых различий между группой А и В (23 [21; 25] и 21 [20; 24] мм, $p_{A,B} < 0,000005$). Оптимальными условиями работы правого желудочка служат низкое лёгочное сопротивление и низкая постнагрузка, поэтому в норме давление в ПЖ низкое, а податливость его стенок высокая. Увеличение размеров, утолщение стенки и снижение систолической функции ПЖ у наших пациентов происходило по мере нарастания степени тяжести апноэ и являлось признаком повышенного лёгочного сосудистого сопротивления и избыточной нагрузки со стороны левых отделов сердца.

Медиана толщины эпикардального жира в группах пациентов с ОАС в зависимости от степени тяжести заболевания представлена в Таблице 46.

Таблица 46 – Толщина эпикардального жира у пациентов ОАС с различной степенью тяжести до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p, ANOVA Краскела- Уоллиса	p, тест Данна
ТЭЖ, мм	5,5 [4,5; 6,0]	6,5 [5,5; 7,0]	7,5 [6,4; 8,0]	$p < 0,000005$	$p_{A,B} = 0,000001$ $p_{A,B} < 0,000005$ $p_{B,B} < 0,000005$

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Толщина эпикардального жира клинически и статистически значимо различалась между группами и была наиболее выражена у пациентов с тяжёлым ОАС. Кроме того, группы различались по количеству случаев увеличенной ТЭЖ, частота указанных нарушений была также ассоциирована с тяжестью ОАС. В группе легкого ОАС увеличенная ТЭЖ наблюдалась у 29 (28,4 %) пациентов, в группах среднетяжелого и тяжелого ОАС у 59 (60,2%) и 143 (85,1%) больных соответственно ($p < 0,000005$, критерий χ^2).

С целью выявить маркёры повышенной ТЭЖ (≥ 5 мм для пациентов до 45 лет, ≥ 6 мм для пациентов 45 - 55 лет, ≥ 7 мм для пациентов старше 55 лет) [22] был выполнен ROC-анализ в общей когорте пациентов с ОАС (n=368), включающий показатели ночной полиграфии и антропометрические данные (Рисунок 26).

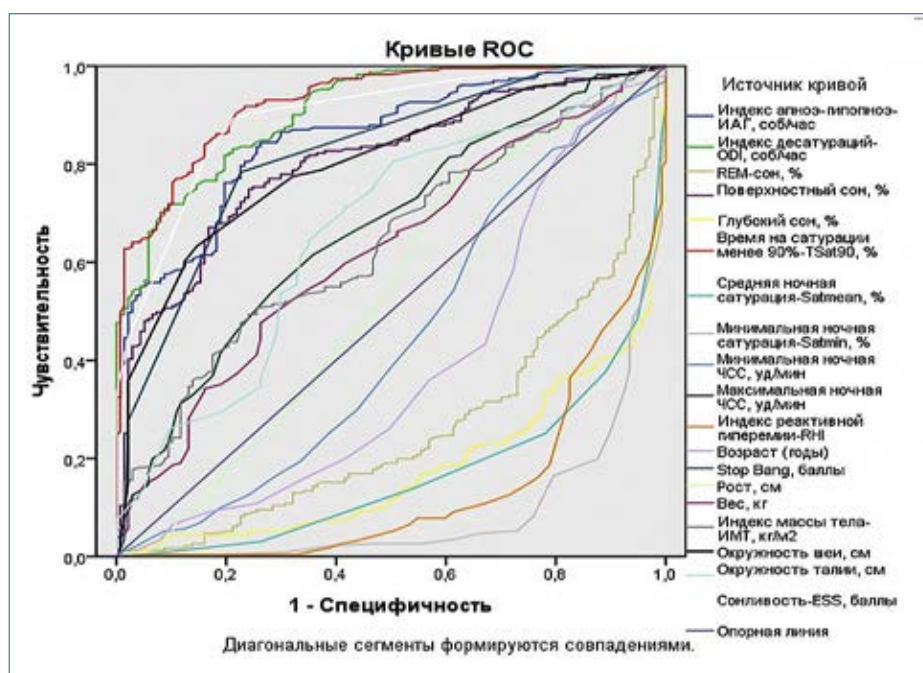


Рисунок 26 – ROC-кривые изученных показателей как потенциальных маркеров увеличения ТЭЖ (n=368)

По результатам ROC-анализа был выбран показатель с наибольшей площадью (area under curve, AUC) под ROC-кривой (Таблица 47).

Таблица 47 – Результаты ROC-анализа TSat90% как маркера увеличения ТЭЖ

Признак	N	Площадь под ROC-кривой	Станд. ошибка	P	Асимптотический 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
TSat90%	368	0,925	0,013	<0,0001	0,899	0,952

В изучаемой когорте пациентов с ОАС время на сатурации ниже 90% явилось показателем для которого площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной.

Далее выполнялся поиск оптимальной отрезной точки для показателя TSat90% по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности, и было выбрано значение 6,85%. Кросс-табуляция частот, операционные характеристики и ОШ для этой отрезной точки приведены в Таблице 48.

Таблица 48 – Операционные характеристики отрезной точки 6,85% для TSat90% как маркера повышенной ТЭЖ (n=368)

TSat90%	ТЭЖ=1	ТЭЖ=0	
$\geq 6,85\%$	209	30	ПЦПР* 0,874 (0,843; 0,900)
$< 6,85\%$	22	107	ПЦОР* 0,829 (0,770; 0,877)
	Чувствительность* 0,905 (0,872; 0,932)	Специфичность* 0,781 (0,725; 0,826)	ОШ* 33,9 (18,6; 61,6)

Примечание: *приведены точечные оценки и 95% ДИ; ТЭЖ=1 (отклонение от нормы) - значения ТЭЖ ≥ 5 мм для пациентов до 45 лет, ≥ 6 мм для пациентов 45 - 55 лет, ≥ 7 мм для пациентов старше 55 лет; ТЭЖ=0 (норма) - значения ТЭЖ < 5 мм для пациентов до 45 лет, < 6 мм для пациентов 45 - 55 лет, < 7 мм для пациентов старше 55 лет.

Все операционные характеристики имеют высокие значения точечных и интервальных оценок, что позволяет предложить диагностические правила для практикующего специалиста: **если уровень TSat90% $> 6,85\%$, то с вероятностью от 84% до 90% пациент будет иметь увеличенную ТЭЖ; если уровень TSat90% $< 6,85\%$, то с вероятностью от 77% до 88% у пациента не будет увеличения ТЭЖ.**

3.7. Характеристика пищевого поведения и эмоционально-личностных особенностей пациентов с ОАС до СРАР-терапии

Оценивая индивидуальные особенности пищевого поведения (ПП) по дневникам самоконтроля, было выявлено превышение на 19–47% суточной калорийности пищевого рациона у 31 (30,4%) пациента группы легкого ОАС, у 61

(62,2%) пациента группы среднетяжелого и у 121 (70,0%) пациента группы тяжелого ОАС. Переизбыток калорий был обусловлен потреблением пищи с высокой энергетической плотностью, употреблением продуктов быстрого приготовления, порций еды большого объёма, перекусами на ходу и в сети быстрого питания, питьём энергетических и газированных напитков.

Анализ режима питания показал, что нерегулярно питались 34 (33,3%) пациента группы легкого ОАС, 67 (68,4%) пациентов группы среднетяжелого и у 141 (83,9%) пациент группы тяжелого ОАС. Не завтракали 15 (14,7%) пациентов группы А, 32 (32,6%) пациента группы Б и 64 (38,1%) пациента группы В. Так же у 32 (31,4%) пациентов группы А, у 71 (72,4%) пациента группы Б и у 148 (88,1%) пациентов группы В отмечался двукратный рацион питания с преимущественным приёмом пищи вечером и перед сном. При этом в исследуемых группах до 90% пациентов демонстрировали крайне низкую физическую активность, гиподинамию («сидячая» офисная работа, передвижение за рулём), недостаточное потребление овощей, фруктов и воды.

Сравнение показателей ПП и частоты его нарушений у пациентов с ОАС различной степени тяжести по опроснику DEBQ и трёхфакторному опроснику Стункарда до СРАР-терапии представлены в Таблице 49 и 50 соответственно.

Таблица 49 – Характеристика пищевого поведения по опроснику DEBQ у пациентов с ОАС различной степени тяжести до СРАР-терапии, n (%), Me [Q1; Q3]

Анализируемый параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)		Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p
Ограничительное ПП	n, (%)	49 (48,0)	48 (48,9)	107 (63,7)	0,01394[#]
	баллы	2,5 [2,2; 3,1]	2,3 [1,9; 2,5]	2,0 [1,8; 2,4]	0,00001*
Эмоциогенное ПП	n, (%)	44 (43,1)	52 (53,1)	95 (56,5)	0,09808 [#]
	баллы	1,8 [1,4; 2,2]	1,9 [1,5; 2,3]	1,9 [1,4; 2,8]	0,30170*
Экстернальное ПП	n, (%)	66 (64,7)	66 (67,3)	120 (71,4)	0,49460 [#]
	баллы	2,8 [2,3; 3,0]	2,9 [2,6; 3,1]	3,0 [2,7; 3,3]	0,22035*

Примечание: Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; * – ANOVA Краскела-Уоллиса, [#] – критерий χ^2 .

Таблица 50 – Характеристика пищевого поведения по трёхфакторному опроснику Стункарда у пациентов с ОАС в группах до СРАР-терапии, n (%), Me [Q1; Q3]

Анализируемый параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)		Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)	p
I фактор - когнитивно ограничительное ПП	n, (%)	22 (21,6)	39 (39,8)	75 (44,6)	0,00056[#]
	баллы	6 [5; 8]	6 [5; 8]	5 [3; 7]	0,67451*
II фактор - эмоциогенная еда	n, (%)	52 (50,9)	56 (57,1)	115 (68,4)	0,01239[#]
	баллы	4 [3; 7]	4 [3; 7]	7 [4; 9]	0,0032*
III фактор - сила голода	n, (%)	63 (61,8)	53 (54,1)	99 (58,9)	0,53606 [#]
	баллы	3 [2; 5]	3 [2; 5]	4 [2; 6]	0,1130*

Примечание: Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n – количество пациентов; * – ANOVA Краскела-Уоллиса, [#] – критерий χ^2 .

Статистически значимых различий при сравнении групп по показателям и частоте встречаемости эмоциогенного и экстернального ПП по опроснику DEBQ не выявлено. По дневникам самоконтроля приём пищи пациентами был вызван не чувством голода, а внешними факторами: «за компанию», внешний вид и запах еды, рекламные ролики.

Бальные значения ограничительного ПП по опроснику DEBQ были статистически значимо ниже в группе тяжелого ОАС, а частота встречаемости данного типа ПП была статистически значимо выше в данной группе по обоим опросникам. Попытки ограничения в еде имели кратковременный, непоследовательный характер. Соблюдение ограничений в приёме пищи усиливало раздражительность, плохое настроение и вызывало прекращение попыток придерживаться правильного питания и снижения веса.

Бальные значения и частота эмоциогенной еды по трёхфакторному опроснику Стункарда были статистически значимо выше в группе тяжелого ОАС. В процессе беседы с пациентами группы В выяснилось, что привычка «заедать эмоции» возникала в ответ на сонливость, плохое настроение, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, разбитость.

Оценка эмоционального фона пациентов трёх групп не выявила клинически значимой тревоги и депрессии (≥ 8 баллов по шкале HADS). При межгрупповом сравнении (легкое, среднетяжелое, тяжелое ОАС) не обнаружено статистически значимых различий по уровню тревоги (4 [3; 5]; 4 [2; 6]; 5 [2; 6] баллов, соответственно, $p=0,711421$, ANOVA Краскела-Уоллиса) и депрессии (4 [2; 6]; 4 [2; 6]; 5 [3; 6] баллов, соответственно, $p = 0,721935$, ANOVA Краскела-Уоллиса) по шкале HADS, что исключало влияние психопатологических расстройств на результаты, полученные при изучении пищевого поведения в группах больных.

Глава 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРАР-ТЕРАПИИ

Целью проспективного исследования в параллельных группах была оценка клинической эффективности респираторной поддержки на протяжении 12 месяцев наблюдения и определение сроков нормализации ряда метаболических и сердечно-сосудистых нарушений на фоне комплексного лечения, включающего СРАР-терапию, у пациентов с разной степенью тяжести ОАС. Дизайн исследования предусматривал 3 визита пациентов в центр на 3, 6, 12 месяце лечения. В нулевой точке группы были сопоставимы по возрасту. При этом по основным антропометрическим данным, показателям компьютерной сомнографии, центральной гемодинамики, метаболическому и гормональному профилю пациенты трёх групп статистически значимо различались. Для анализа результатов лечения мы проводили внутригрупповое сравнение показателей контрольной точки с исходными значениями, межгрупповое сравнение выполнялось только по динамике прироста или убывания признака (дельтам $\Delta\%$).

В памятке, выданной пациентам на скрининговом визите, были указаны телефоны врача и медицинского центра. В случае появления любого нежелательного события пациент имел возможность связаться с доктором и при необходимости проводился дополнительный визит. Рекомендованную медикаментозную терапию все участники исследования переносили удовлетворительно.

Для оценки работы приборов по коррекции ОАС, пациенты на визиты приносили электронные карточки памяти с записью всего времени сна с аппаратом, которые считывались с помощью компьютерной программы. Средняя продолжительность использования аппарата менее 4 ч/ночь служила критерием досрочного прекращения исследования. По этой причине группу А покинуло 6 человек, из группы Б и В выбыло 4 и 7 человек, соответственно. Все остальные пациенты завершили исследование в соответствии с запланированным графиком.

В период наблюдения серьёзных нежелательных явлений, значимых побочных эффектов проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии,

а также госпитализаций в стационары не зарегистрировано. На 3 месяце вентиляции была замена носовой маски на ротоносовую у 1 больного в группе среднетяжёлого ОАС по причине частого открывания рта ночью, в группе тяжёлого ОАС для большего комфорта вентиляции у 4 пациентов замена потребовалась из-за высоких цифр лечебного давления. Проблем с осаждением конденсата под маской и на стенках шланга не было ни у одного участника исследования, что позволило использовать увлажнение и подогрев воздушного потока на протяжении всего периода вентиляции.

Динамика показателей лечебного респираторного давления и среднего времени использования аппарата, в группах пациентов с ОАС в зависимости от степени тяжести заболевания представлена в Таблице 51.

Таблица 51 – Динамика лечебного давления и времени использования СРАР-терапии в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Легкое ОАС (А) (n0/12=102/96)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n0/12=98/94)	Тяжелое ОАС (В) (n0/12=168/161)
Лечебное респираторное давление, мбар	исходно	13,15 [11,7; 15,3]	13,75 [12,0; 15,4]	14,2 [12,4; 15,8]
	12 мес.	11,0 [9,8; 13,9]	11,95 [10,3; 14,2]	12,3 [10,7; 14,4]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Среднее время использования аппарата, ч/ночь	исходно	5,2 [4,4; 6,1]	5,45 [4,4; 6,2]	5,4 [4,5; 6,3]
	12 мес.	6,2 [6,0; 6,5]	6,4 [6,2; 7,3]	6,4 [6,0; 7,1]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль], n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p – ANOVA Фридмана

Из Таблицы 51 видно, что во всех группах пациентов с ОАС за 12 месяцев терапии относительно исходных величин произошло статистически значимое уменьшение лечебного давления, необходимого для купирования глоточных коллапсов. Такая динамика показателя при проведении СРАР-терапии указывает на регресс степени выраженности обструкции верхних дыхательных путей и уменьшении тяжести нарушений дыхания в ночной период времени.

О высоком комплайнсе к ночной вентиляции говорит статистически значимое увеличение к 12 месяцу лечения среднего времени использования аппарата/ночь относительно исходных показателей во всех группах пациентов с ОАС по данным Таблицы 51. При этом все участники исследования применяли прибор более 85 % ночей.

Динамика показателей компьютерной сомнографии, включая соотношение стадий сна, в группах пациентов с ОАС на фоне СРАР-терапии представлена в Таблице 52 и Таблице 53 соответственно.

Таблица 52 – Полиграфические показатели пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Легкое ОАС (А) (n0/12=102/96)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n0/12=98/94)	Тяжелое ОАС (В) (n0/12=168/161)
ИАГ, соб./час	исходно	12,7 [9,9; 14,2]	25,6 [21,3; 28,3]	55,2 [40,9; 68,5]
	12 мес.	1,9 [1,3; 3,1]	2,8 [1,5; 4,5]	3,4 [2,1; 4,7]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
ИД, соб./час	исходно	5,5 [2,5; 8,7]	17,6 [10,7; 20,2]	47,1 [23,9; 59,1]
	12 мес.	1,0 [0,4; 1,4]	1,7 [1,0; 2,4]	2,1 [1,2; 3,1]
	p	<0,000005	p<0,000005	p<0,000005
TSat90, % от общего времени сна	исходно	1,7 [0,2; 6,9]	12,1 [1,1; 30,3]	31,7 [13,9; 40,6]
	12 мес.	1,1 [0; 0,2]	2,6 [0,2; 3,2]	3,7 [2,7; 4,0]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Средняя ночная сатурация, %	исходно	94 [92; 95]	93 [90; 94]	91 [89; 92]
	12 мес.	95 [93; 96]	93 [91; 95]	91 [90; 94]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Минимальная ночная сатурация, %	исходно	83 [79; 88]	78 [70; 82]	72 [66,5; 78,5]
	12 мес.	91 [89; 92]	90 [89; 91]	89 [88; 91]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин	исходно	45,5 [41; 51]	43,5 [40; 46]	45 [40; 48]
	12 мес.	59 [55; 62]	58 [55; 62]	58 [53; 60]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005

Продолжение Таблицы 52

Параметр	Визит	Легкое ОАС (А) (n0/12=102/96)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n0/12=98/94)	Тяжелое ОАС (В) (n0/12=168/161)
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин	исходно	100 [94; 103]	99 [91; 105]	102 [99; 109]
	12 мес.	80,5 [77,5; 84,5]	82 [81; 84]	82 [79; 85]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p – ANOVA Фридмана; TSat90 – время на сатурации ниже 90%, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 53 – Соотношение стадий сна у пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Легкое ОАС (А) (n0/12=102/96)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n0/12=98/94)	Тяжелое ОАС (В) (n0/12=168/161)
REM сон, %	исходно	21,4 [19,1; 25,6]	19,4 [15,2; 25,3]	14,6 [12,8; 19,2]
	12 мес.	23,9 [21,5; 26,3]	22,7 [20,5; 26,1]	23,4 [20,1; 25,7]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Поверхностный сон, %	исходно	59,6 [53,7; 63,2]	66,6 [56,3; 73,8]	78,9 [71,4; 82,2]
	12 мес.	5,8 [4,3; 12,5]	9,5 [5,9; 10,6]	9,4 [6,2; 11,9]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005
Глубокий сон, %	исходно	19,7 [16,6; 23,1]	13,1 [10,1; 18,3]	6,5 [4,9; 11,0]
	12 мес.	69,6 [63,8; 72,1]	68,4 [65,7; 70,1]	68,3 [64,8; 70,0]
	p	<0,000005	<0,000005	<0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p - ANOVA Фридмана; REM – сон с быстрым движением глаз.

Анализ основных полиграфических параметров на финальном визите относительно исходных величин показал нормализацию показателей дыхания во время сна, устранение десатурационных эпизодов, ночной гипоксии и синдрома тахи-брадикардии, изменение процентного соотношения стадий сна во всех группах пациентов с ОАС.

4.1. Динамика клинико-антропометрических показателей

Динамика сонливости и антропометрических показателей наблюдаемых пациентов с ОАС на контрольных визитах представлена в Таблице 54.

Таблица 54 – Клинико-антропометрические показатели пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
ESS, баллы	0 мес.	9 [8; 12]	P<0,000005 P*<0,05	12 [9; 13]	P<0,000005 P*<0,05	12 [9; 14]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	8 [7; 9]		9 [8; 12]		9 [8; 11]	
	6 мес.	6 [5; 8]		7 [5; 9]		6 [5; 8]	
	12 мес.	4 [2; 6]		5 [3; 7]		5 [3; 7]	
ИМТ, кг/м ²	0 мес.	32,1 [30,6; 34,1]	P<0,000005 P*<0,05	33,6 [32,4; 34,9]	P<0,000005 P*<0,05	34,1 [32,3; 35,7]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	31,6 [30,1; 34,0]		33,2 [31,5; 34,6]		33,8 [31,8; 35,5]	
	6 мес.	30,7 [29,3; 33,1]		32,5 [30,6; 33,9]		32,5 [30,3; 34,5]	
	12 мес.	29,6 [28,0; 32,4]		31,7 [29,4; 32,9]		31,5 [29,2; 33,2]	
ОШ, см	0 мес.	43 [42; 44]	P<0,000005 P*<0,05	44 [43; 45]	P<0,000005 P*<0,05	45 [44; 46]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	43 [42; 44]		44 [43; 44]		44 [43; 46]	
	6 мес.	42,5 [42; 43]		43 [43; 44]		43 [42; 45]	
	12 мес.	42 [41,5; 43]		43 [42; 43]		43 [42; 44]	
ОТ, см	0 мес.	106 [104; 113]	P<0,000005 P*<0,05	112 [108; 117]	P<0,000005 P*<0,05	114 [109; 118]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	105 [103; 113]		111,5 [107; 116]		114 [109; 117]	
	6 мес.	103 [101; 111]		110 [105; 115,5]		111 [106; 115]	
	12 мес.	102 [99; 110]		108 [103; 113]		108 [103; 112]	
ИВО	0 мес.	2,61 [2,22; 3,10]	P<0,000005 P*<0,05	3,12 [2,84; 3,49]	P<0,000005 P*<0,05	3,46 [2,87; 4,08]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	2,54 [2,19; 2,99]		2,98 [2,69; 3,32]		3,26 [2,73; 3,84]	
	6 мес.	2,30 [2,06; 2,61]		2,63 [2,36; 2,97]		2,64 [2,23; 2,99]	
	12 мес.	1,99 [1,70; 2,26]		2,14 [1,84; 2,38]		2,19 [1,89; 2,43]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний и Q3 – верхний квартили]; n 0/3/6/12–количество пациентов в контрольных точках; ESS – сонливость; ИМТ – индекс массы тела; ОШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ИВО – индекс висцерального ожирения.

На фоне соблюдения предписанного графика респираторной поддержки субъективно пациенты отметили восстановление качества сна, устранение ночной изжоги, сердцебиения и учащённого мочеиспускания, улучшение настроения и памяти, повышение когнитивных функций и физической выносливости. Проходили жалобы на чувство разбитости после сна, головные боли по утрам, включение в активную деятельность ближе к полудню. Согласно результатам Таблицы 54 уже на 3 месяце вентиляции все участники исследования отметили клинически и статистически значимое уменьшение дневной сонливости, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

Данные, представленные в Таблице 54, показывают, что во всех группах больных к концу наблюдения зафиксировано статистически значимое уменьшение ИМТ, окружности шеи и талии по сравнению с исходными значениями. Снижение ИМТ в группе легкого ОАС составило - 7,8 %, в группе среднетяжелого ОАС - 5,6 %, в группе тяжелого ОАС - 7,6 %. Доказано, что снижение массы тела на 5 % от исходного уровня улучшает полиорганную чувствительность к инсулину и функцию β -клеток [34]. К 12 месяцу клинически значимое уменьшение веса тела на 5 % и более от первоначальной массы достигли 80 (83,4 %) пациентов в группе А, из них 26 (32,5 %) пациентов снизили массу тела более чем на 10 %, в группе Б - 65 (69,1 %) и 19 (29,2 %) пациентов соответственно, в группе В 138 (85,7 %) и 34 (24,6%) пациентов соответственно. В ходе лечения уменьшение окружности шеи и талии относительно исходных величин в группе А составило – 2,3 % и – 3,8 % соответственно, в группе Б – 2,3 % и – 3,6 % соответственно, в группе В – 4,4 % и – 5,3 % соответственно.

Как видно из Таблицы 54, к концу исследования во всех группах пациентов происходило клинически и статистически значимое уменьшение ИВО. В группе легкого ОАС уменьшение составило - 23,7 %, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС - 31,4 % и - 36,7 % соответственно.

Изменение количества пациентов с ОАС, имеющих высокий ИВО, в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 55.

Таблица 55 – Количество пациентов с ОАС и высоким ИВО в динамике, n (%)

	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Исходно	84 (82%)	98 (100%)	167 (99%)
Через 12 месяцев	39 (41%)	53 (56%)	100 (62%)
Критерий χ^2 МакНемара	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения.

На финальном визите отмечено уменьшение количества пациентов с ОАС и высокими значениями ИВО в каждой из исследуемых групп. Повышенным показатель остался у 41 % (31%; 51%) пациентов группы легкого ОАС, в группе среднетяжелого у 56 % (46%; 66%) пациентов, в группе тяжелого ОАС у 62 % (54%; 69%) пациентов.

4.2. Динамика метаболических показателей и гормонального профиля

Исходно наиболее частым нарушением углеводного обмена во всех группах пациентов с ОАС была инсулинорезистентность, развивающаяся на фоне острой и хронической гипоксии, фрагментации сна, избыточной массы тела у исследуемых больных. Поскольку инсулинорезистентность патогенетически тесно связана с другими выявленными метаболическими и гемодинамическими нарушениями у пациентов с ОАС, целью являлось разорвать сформировавшийся порочный круг с помощью проводимых лечебных мероприятий.

Оценка основных параметров углеводного обмена проводилась во всех контрольных точках в трёх исследуемых группах пациентов с ОАС (Таблица 56).

Таблица 56 – Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
Глюкоза, ммоль/л	0 мес.	5,5 [5,3; 5,8]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	5,65 [5,5; 5,9]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	5,7 [5,45; 6,1]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05
	3 мес.	5,5 [5,3; 5,7]		5,6 [5,4; 5,9]		5,7 [5,5; 6,0]	
	6 мес.	5,5 [5,1; 5,6]		5,5 [5,3; 5,7]		5,6 [5,3; 5,9]	
	12 мес.	5,1 [4,6; 5,4]		5,2 [4,5; 5,5]		5,4 [5,0; 5,7]	
ПГТТ, ммоль/л	0 мес.	7,2 [5,9; 7,7]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	7,40 [6,05; 7,70]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	7,6 [6,35; 7,9]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05
	3 мес.	6,9 [5,9; 7,5]		7,2 [6,0; 7,7]		7,5 [6,5; 7,7]	
	6 мес.	6,5 [5,8; 7,2]		6,75 [5,8; 7,3]		6,7 [5,65; 7,6]	
	12 мес.	5,9 [5,5; 6,7]		5,95 [5,6; 6,8]		6,4 [5,6; 7,0]	
Инсулин, мкЕд	0 мес.	14,9 [12,3; 16,9]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	17,6 [14,5; 19,8]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	19,3 [15,3; 23,8]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05
	3 мес.	14,1 [11,9; 15,8]		16,9 [14,1; 19,8]		18,2 [14,4; 21,7]	
	6 мес.	13,4 [11,6; 15,1]		15,6 [13,6; 18,7]		15,2 [12,6; 18,2]	
	12 мес.	10,5 [9,1; 12,1]		11,4 [10,1; 13,3]		12,0 [10,0; 13,5]	
НОМА-IR	0 мес.	3,6 [3,01; 4,21]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	4,47 [3,49; 5,16]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05	4,93 [3,70; 6,31]	P<0,000005 P* $\leq$ 0,05
	3 мес.	3,41 [2,8; 4,00]		4,14 [3,41; 5,09]		4,58 [3,48; 5,65]	
	6 мес.	3,1 [2,72; 3,69]		3,77 [3,25; 4,63]		3,81 [2,99; 4,77]	
	12 мес.	2,46 [1,85; 2,88]		2,68 [1,98; 3,25]		2,87 [2,17; 3,39]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

При комплексном лечении пациентов с ОАС, включающем немедикаментозные программы (обучение, снижение калорийности рациона, расширение объёма физической активности) и СРАР-терапию, зафиксировано клинически и статистически значимое снижение медианы уровня инсулина и индекса НОМА-IR в каждой из групп к 12 месяцу терапии. По данным индекса НОМА-IR инсулинорезистентность исходно выявлялась у 86 (84,3 %) пациентов в группе легкого ОАС, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС у 93 (94,9 %) и 159 (94,6 %) больных соответственно. После шести месяцев лечения количество

пациентов с повышенным индексом НОМА-IR уменьшилось в группе легкого ОАС до 68 (69,4 %) пациентов, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС до 82 (85,4 %) и 135 (82,3 %) пациентов соответственно. К 12 месяцу исследования нормальные значения данного параметра ($\leq 2,77$) наблюдались у 63 (65,6 %), у 55 (58,5 %) и 76 (42,2 %) пациентов групп А, Б и В соответственно.

Исходно по данным перорального глюкозотолерантного теста нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе были выявлены у 26 (25,5 %) пациентов группы легкого ОАС, у 38 (38,8 %) пациентов группы среднетяжелого ОАС и у 97 (57,1 %) пациентов группы тяжелого ОАС. Через 6 месяцев терапии в группе лёгкого ОАС НГН не было. В группе среднетяжёлого и тяжелого ОАС наблюдалось по (1 %) пациенту с НГН. К 12 месяцу терапии нарушенной гликемии натощак выявлено не было ни в одной из групп.

Изменение частоты НТГ у пациентов с ОАС различной степени тяжести в контрольных точках представлено на Рисунке 27.

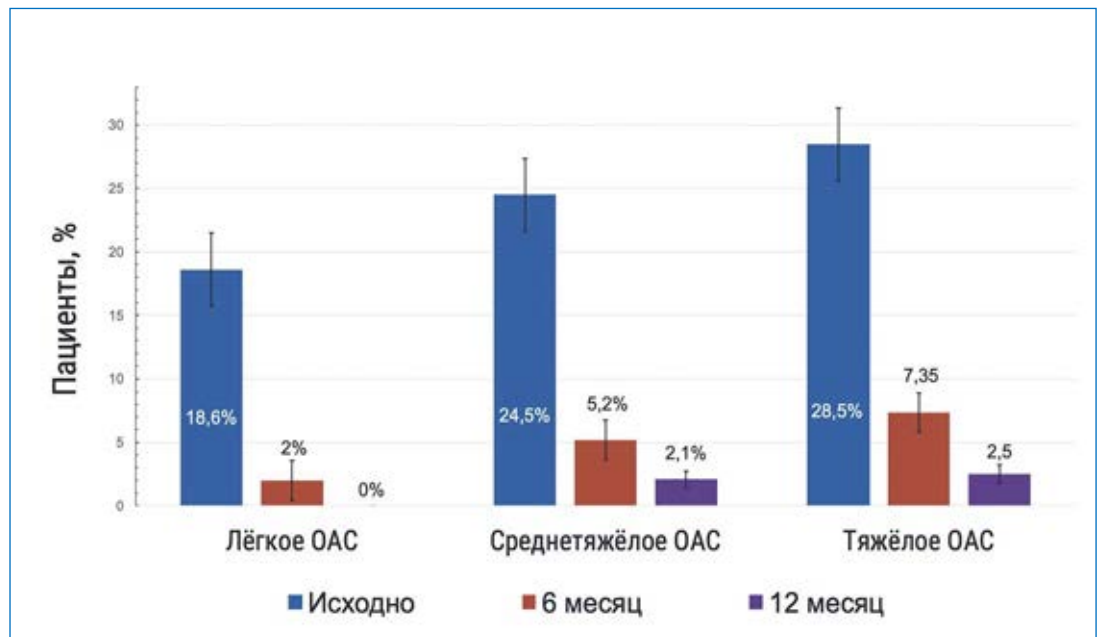


Рисунок 27 – Динамика частоты нарушенной толерантности к глюкозе у пациентов с ОАС в исследуемых группах

Из Рисунка 27 видно, что через 6 месяцев терапии при внутригрупповом

сравнении с исходной частотой выявленных отклонений клинически и статистически значимо снизилось количество пациентов с НТГ ($p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара). К 12 месяцу терапии НТГ не выявлялась у пациентов группы легкого ОАС, сохранялась у 2 (2,1 %) пациентов группы Б и у 4 (2,5 %) пациентов группы В.

Кроме того, на финальном визите значимо снизилось количество пациентов, имеющих уровень HbA1C 5,7-6,4 % (категория повышенного риска СД 2 типа). По сравнению с исходными данными в группе легкого ОАС HbA1C = 5,7 % не выявлен ни у одного пациента против 31 (30,4 %) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара; в группе среднетяжелого ОАС у 3 (3,2 %) против 36 (36,7 %) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара; в группе тяжелого ОАС у 17 (10,5 %) против 78 (46,4 %) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара.

Таким образом, устранение ИГ, хронической гипоксии, снижение массы тела, уменьшение окружности талии и индекса висцерального ожирения на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, клинически значимо повышают чувствительность к инсулину периферических тканей, способствуют улучшению уровня гликемического контроля у пациентов с ОАС.

Исходно во всех группах больных наблюдались такие изменения показателей липид-транспортной системы, как гипертриглицеридемия, повышение ХС-ЛПНП, аполипопротеина В, снижение ХС-ЛПВП. Увеличение общего холестерина было непостоянным признаком у наших больных.

Оценка основных параметров липидного обмена проводилась во всех контрольных точках в трёх исследуемых группах пациентов с ОАС. Оптимального содержания триглицеридов $\leq 1,7$ удалось достичь у 81 (84,4%) пациентов в группе лёгкого ОАС, у 73 (77,6 %) и 120 (74,5 %) пациентов групп среднетяжёлого и тяжёлого ОАС соответственно ($p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара). К 12 месяцу лечения наблюдалось статистически значимое снижение медианы уровня триглицеридов на 16,4 % в группе А, в группе Б и В на 22,4 % и 25,9 % соответственно (Таблица 57).

Таблица 57 – Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
ХС, ммоль /л	0 мес.	5,06 [4,76; 5,71]	P<0,000005 P* <0,05	5,09 [4,82; 5,67]	P<0,000005 P* <0,05	5,14 [4,85; 5,86]	P<0,000005 P* <0,05
	3 мес.	4,94 [4,69; 5,53]		5,01 [4,7; 5,42]		5,1 [4,84; 5,65]	
	6 мес.	4,72 [4,45; 5,31]		4,81 [4,51; 5,12]		5,0 [4,64; 5,58]	
	12 мес.	4,54 [4,24; 4,88]		4,6 [4,27; 4,84]		4,78 [4,32; 4,97]	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0 мес.	1,00 [0,92; 1,09]	P<0,000005 P* <0,05	0,94 [0,89; 0,99]	P<0,000005 P* <0,05	0,92 [0,88; 1,00]	P<0,000005 P* <0,05
	3 мес.	1,00 [0,95; 1,1]		0,96 [0,9; 1,0]		0,96 [0,89; 1,02]	
	6 мес.	1,05 [0,99; 1,14]		1,0 [0,94; 1,09]		1,01 [0,93; 1,11]	
	12 мес.	1,14 [1,04; 1,22]		1,08 [1,03; 1,18]		1,06 [1,0; 1,15]	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0 мес.	3,16 [2,83; 3,62]	P<0,000005 P* <0,05	3,55 [2,88; 3,98]	P<0,000005 P* <0,05	3,62 [3,19; 4,10]	P<0,000005 P* <0,05
	3 мес.	3,03 [2,82; 3,47]		3,32 [2,83; 3,79]		3,57 [3,14; 4,03]	
	6 мес.	2,69 [2,37; 3,11]		2,94 [2,71; 3,45]		3,23 [2,97; 3,68]	
	12 мес.	2,49 [2,23; 2,88]		2,72 [2,45; 3,11]		2,9 [2,71; 3,14]	
Триглицериды, ммоль/л	0 мес.	1,89 [1,70; 2,03]	P<0,000005 P* <0,05	2,10 [1,99; 2,29]	P<0,000005 P* <0,05	2,27 [2,11; 2,56]	P<0,000005 P* <0,05
	3 мес.	1,86 [1,70; 2,0]		2,0 [1,95; 2,2]		2,2 [2,02; 2,39]	
	6 мес.	1,72 [1,65; 1,89]		1,9 [1,77; 1,97]		1,87 [1,72; 1,94]	
	12 мес.	1,58 [1,45; 1,7]		1,63 [1,52; 1,73]		1,68 [1,55; 1,76]	
Апо-В, г/л	0 мес.	1,22 [1,12; 1,36]	P<0,000005 P* <0,05	1,31 [1,20; 1,44]	P<0,000005 P* <0,05	1,36 [1,24; 1,51]	P<0,000005 P* <0,05
	3 мес.	1,17 [1,1; 1,31]		1,22 [1,19; 1,33]		1,31 [1,21; 1,45]	
	6 мес.	1,13 [1,04; 1,24]		1,19 [1,17; 1,30]		1,27 [1,19; 1,33]	
	12 мес.	1,09 [1,0; 1,2]		1,18 [1,13; 1,26]		1,22 [1,15; 1,30]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; ХС – холестерин общий, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, Апо-В – аполипопротеин В.

Как видно из Таблицы 57, медиана показателя ХС-ЛПНП снизилась к концу наблюдения в группе легкого ОАС на 21,2 %, в группе среднетяжелого ОАС - на 23,4 % и в группе тяжелого ОАС - на 19,8 %. Это сопровождалось приростом показателя ХС-ЛПВП в группах на 14 %, 14,9 %, 15,2 % соответственно.

Динамика показателей СРБ, фибриногена, гомоцистеина у пациентов с ОАС в исследуемых группах на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлена в Таблице 58.

Таблица 58 – Показатели С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина у пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
Фибриноген, г/л	0 мес.	3,0 [2,8; 3,4]	P<0,000005 P*<0,05	3,40 [3,22; 3,90]	P<0,000005 P*<0,05	3,76 [2,99; 3,91]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	2,9 [2,6; 3,1]		3,37 [3,09; 3,84]		3,57 [2,94; 3,78]	
	6 мес.	2,8 [2,5; 2,9]		3,21 [2,97; 3,53]		3,31 [2,87; 3,56]	
	12 мес.	2,7 [2,4; 2,9]		2,96 [2,56; 3,21]		3,03 [2,65; 3,24]	
С-реактивный белок, мг/л	0 мес.	3,18 [2,83; 3,92]	P<0,000005 P*<0,05	3,7 [3,1; 4,3]	P<0,000005 P*<0,05	3,9 [3,05; 5,2]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	2,8 [2,5; 3,4]		3,4 [2,6; 3,9]		3,7 [2,7; 4,85]	
	6 мес.	2,2 [1,5; 2,9]		2,5 [1,9; 3,35]		2,6 [1,7; 3,4]	
	12 мес.	1,4 [0,7; 2,5]		1,75 [0,9; 2,6]		2,0 [1,1; 2,9]	
Гомоцистеин, мкмоль/л	0 мес.	14,9 [12,3; 16,3]	P<0,000005 P*<0,05	15,6 [14,9; 17,5]	P<0,000005 P*<0,05	16,0 [14,7; 17,9]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	14,7 [12,1; 16,1]		15,5 [14,9; 17,1]		15,8 [14,6; 17,8]	
	6 мес.	14,1 [11,2; 15,4]		14,8 [13,5; 16,0]		15,2 [14,0; 17,1]	
	12 мес.	12,9 [10,5; 14,9]		13,8 [12,7; 15,6]		14,4 [12,3; 16,0]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

Согласно данным Таблицы 58 при множественном внутригрупповом сравнении к концу исследования получена статистически значимая разница медиан СРБ. В группе легкого ОАС снижение составило 55,91 %, в группе

среднетяжелого ОАС – 52,7 %, в группе тяжелого ОАС – 48,7 %. Кроме этого, внимание обращало статистически значимое понижение уровней фибриногена и гомоцистеина, что лабораторно можно расценивать как уменьшение неинфекционного воспаления, снижение риска развития тромбоваскулярной патологии и атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ОАС. Проводимое лечение позволило снизить к концу исследования в группе легкого ОАС данные показатели на 10% и 13,4%, в группе среднетяжелого ОАС на 12,9% и 11,5%, в группе тяжелого ОАС на 19,4% и 10,0% соответственно.

СРБ после окислённых ХС-ЛПНП выступает вторичным триггером дестабилизации атеросклеротических бляшек, что связано с его накоплением в зонах атеросклеротического поражения сосудов и способностью поддерживать локальное и системное воспаление.

Изменение количества пациентов с ОАС и СРБ > 3 мг/л в каждой из исследуемых групп в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 59.

Таблица 59 – Количество пациентов с ОАС и СРБ > 3 мг/л в динамике, n (%)

	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Исходно	68 (67%)	76 (77%)	126 (75%)
Через 12 месяцев	4 (4%)	12 (13%)	32 (20%)
Критерий χ^2 МакНемара	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения.

На финальном визите в каждой из групп больных произошло статистически значимое снижение количества пациентов с ОАС, имеющих исходно СРБ>3 мг/л.

В исследуемых группах печеночные ферменты, креатинин, скорость клубочковой фильтрации оценивались исходно и на финальном визите. Динамика данных биохимических показателей у пациентов с ОАС в группах на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлена в Таблице 60.

Таблица 60 – Биохимические параметры пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/12=102/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/12=98/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/12=168/161)	
АЛТ, Ед/л	0 мес.	31 [28; 36]	P<0,000005 P*<0,05	33 [29; 36]	P<0,000005 P*<0,05	34 [29,5; 42]	P<0,000005 P*<0,05
	12 мес.	29 [27; 33]		30 [27; 34]		31 [26; 38]	
АСТ, Ед/л	0 мес.	24 [19; 28]	P<0,000005 P*<0,05	23 [21; 27]	P<0,000005 P*<0,05	25 [21; 31]	P<0,000005 P*<0,05
	12 мес.	21 [18; 25]		21 [19; 25]		23 [19; 27]	
Креатинин, мкмоль/л	0 мес.	81 [79; 85]	P<0,000005 P*<0,05	84 [80; 88]	P<0,000005 P*<0,05	87 [81; 90]	P<0,000005 P*<0,05
	12 мес.	78,5 [75; 82]		79 [74; 84]		81 [75; 84]	
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	0 мес.	97 [92; 104]	P<0,000005 P*<0,05	94 [88; 99]	P<0,000005 P*<0,05	92 [87; 100]	P<0,000005 P*<0,05
	12 мес.	102 [96; 108,5]		101 [95; 105]		100 [94; 105]	

Примечание: Р – ANOVA Фридмана; Р* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/12 – количество пациентов в исследуемых группах в контрольных точках; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

На финальном визите при внутригрупповом сравнении отмечено статистически значимое изменение медианы креатинина и скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходными данными. К концу исследования в группе легкого ОАС уровень креатинина снизился на 3,1%, а СКФ увеличилась на 5,1%, в группе среднетяжелого ОАС – 5,9% и + 7,4% соответственно, в группе тяжелого ОАС – 6,9% и +8,7% соответственно.

Оценка показателей обмена мочевой кислоты проводилась во всех контрольных точках в трёх группах пациентов с ОАС (Таблица 61).

Таблица 61 – Уровень мочевой кислоты у пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
МК, мкмоль/л	0 мес.	416 [397; 440]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	439 [423; 458]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	465 [432,5; 478,5]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	3 мес.	409,5 [390; 429]		433 [417; 451]		459,5 [429; 476]	
	6 мес.	386 [377; 403]		413 [394; 426]		431,5 [417,5; 453]	
	12 мес.	367,5 [340,5; 387,5]		390,5 [365; 408]		408 [384; 421,0]	

Примечание: Р – ANOVA Фридмана; Р* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1–нижний квартиль, Q3–верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках, МК – мочевая кислота.

Как видно из Таблицы 61, к 12 месяцу терапии наблюдалась клинически и статистически значимая положительная динамика показателя пуринового обмена. В группе легкого ОАС уровень мочевой кислоты уменьшился на 11,8%, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС на 11,05% и 12,3% соответственно.

Изменение количества пациентов с ОАС и высокими значениями мочевой кислоты (МК) в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 62.

Таблица 62 – Количество пациентов с ОАС и высокими значениями мочевой кислоты в исследуемых группах в динамике, n (%)

	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Исходно	50 (52%)	76 (77%)	159 (95%)
Через 12 месяцев	1 (1%)	12 (13%)	46 (28%)
Критерий χ^2 МакНемара	$p < 0,000005$	$p < 0,000005$	$p < 0,000005$

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения.

На финальном визите произошло снижение колмчества пациентов с высокими значениями МК в каждой из групп больных с ОАС. Повышенным показатель остался у 1% (0%; 6%) в группе А; у 13% (7%; 21%) в группе Б; у 28% (22%; 36%) в группе В.

Состояние гормонального фона у пациентов с ОАС в группах на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлено в Таблице 63.

Таблица 63 – Динамика показателей гормонального фона у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
ТТГ, мЕд/л	0 мес.	1,60 [1,21; 1,87]	P=0,18145	1,69 [1,32; 1,99]	P=0,08562	1,74 [1,56; 1,87]	P=0,14133
	12 мес.	1,45 [1,22; 1,72]		1,58 [1,23; 1,97]		1,60 [1,41; 1,73]	
Тестостерон, нмоль/л	0 мес.	13,7 [10,6; 16,2]	P<0,000005 P*<0,05	10,5 [8,1; 13,1]	P<0,000005 P*<0,05	7,9 [6,9; 8,7]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	14,2 [12,6; 16,7]		11,8 [9,2; 13,9]		8,5 [7,9; 9,7]	
	6 мес.	15,5 [13,7; 17,6]		13,4 [10,6; 15,7]		9,9 [8,9; 13,3]	
	12 мес.	18,8 [15,9; 22,1]		15,0 [13,6; 19,8]		13,2 [10,45; 16,7]	
Лептин, нг/мл	0 мес.	18,7 [15,6; 24,3]	P<0,000005 P*<0,05	25,6 [19,0; 28,5]	P<0,000005 P*<0,05	30,6 [22,2; 39,1]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	18,4 [15,3; 23,1]		23,5 [18,9; 27,3]		29,6 [21,3; 37,4]	
	6 мес.	16,3 [14,2; 19,2]		19,8 [17,3; 24,2]		23,8 [18,1; 30,6]	
	12 мес.	12,9 [10,8; 15,9]		15,2 [12,5; 18,5]		16,1 [13,0; 20,3]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; Ме–медиана [Q1–нижний квартиль, Q3–верхний квартиль]; ТТГ–тиреотропный гормон.

Как видно из Таблицы 63, на фоне проводимого лечения к 12 месяцу терапии было отмечено клинически и статистически значимое улучшение мужского гормонального гомеостаза во всех группах пациентов с ОАС.

К окончанию исследования для пациентов с ОАС, ожирением и артериальной гипертензией принципиально важным являлось статистически значимое уменьшение уровня лептина в крови на 31,0% в группе легкого ОАС, на 40,6% в группе среднетяжелого ОАС, на 47,4% в группе тяжелого ОАС.

Изменение количества пациентов с ОАС с высокими значениями лептина и низкими значениями тестостерона в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 64.

Таблица 64 – Количество пациентов с ОАС с высокими значениями лептина и низкими значениями тестостерона в исследуемых группах в динамике, n (%)

Показатель	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Лептин	Исходно	95 (56%)	92 (98%)	165 (98%)
	Через 12 мес.	36 (37%)	57 (61%)	91 (56%)
	Критерий χ^2 МакНемара	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005
Тестостерон	Исходно	33 (32%)	59 (60%)	157 (93%)
	Через 12 мес.	1 (1%)	8 (8%)	62 (38%)
	Критерий χ^2 МакНемара	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005

Примечание: * в анализе участвуют только полные наблюдения.

Данные Таблицы 64 показывают, что к концу наблюдения по сравнению с исходными показателями в каждой из исследуемых групп больных с ОАС отмечено статистически значимое уменьшение количества пациентов с высоким уровнем лептина и низким уровнем тестостерона в крови.

4.3. Динамика эндотелий-зависимого изменения тонуса сосудов (RHI)

Отдельно следует обратить внимание на изменение медианы показателя RHI, количественно отражающего эндотелий-зависимое изменение тонуса сосудов, у пациентов с ОАС исследуемых групп на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию. К 3 месяцу лечения RHI существенно не изменился ни в одной из групп. К 6 месяцу прирост показателя в группе лёгкого ОАС составил 8,1%, в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС 7,7% и 5,4% соответственно. К концу исследования устранение глоточных коллапсов, восстановление газообмена в ночной период времени на фоне СРАР терапии позволило увеличить значение RHI в группах А, Б, В на 16,7%, 15,9%, 11,4 % соответственно (Таблица 65).

Таблица 65 – Динамика индекса реактивной гиперемии (RHI) у пациентов с ОАС различной степени тяжести, Ме [Q1; Q3]

Пара метр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
RHI	0 мес.	1,72 [1,65; 1,83]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	1,69 [1,63; 1,80]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	1,67 [1,55; 1,74]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	3 мес.	1,72 [1,69; 1,85]		1,73 [1,67; 1,82]		1,7 [1,6; 1,77]	
	6 мес.	1,86 [1,75; 1,94]		1,82 [1,72; 1,92]		1,76 [1,69; 1,83]	
	12 мес.	2,01 [1,88; 2,20]		1,96 [1,86; 2,03]		1,86 [1,79; 1,98]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

Изменение количества пациентов с ОАС и исходно низкими значениями индекса реактивной гиперемии в исследуемых группах в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 66.

Таблица 66 – Количество пациентов с ОАС и низкими значениями индекса реактивной гиперемии в динамике, n (%)

	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Исходно	34 (33%)	40 (41%)	80 (48%)
Через 12 месяцев	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
Критерий χ^2 МакНемара	$p < 0,000005$	$p < 0,000005$	$p < 0,000005$

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения.

Данные Таблицы 66 показывают, что к концу наблюдения по сравнению с исходными показателями в каждой из групп пациентов с ОАС отмечено статистически значимое уменьшение количества больных, у которых зафиксировано значение индекса реактивной гиперемии ниже нормы. Наряду с положительной динамикой СРБ, фибриногена, гомоцистеина, уменьшением инсулинорезистентности, устранением локального и системного воспаления улучшение эндотелиальной функции вероятно позволит снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОАС.

4.4. Динамика офисного артериального давления и показателей СМАД

День, с которого уровень АД был стабильным и не превышал 140/90 мм рт. ст. по показателям дневников самоконтроля и подтверждённый доктором на контрольном визите, признавался днём достижения целевых значений АД. К 3 месяцу лечения в группе легкого ОАС целевого уровня АД добились 76 (74,5%) пациентов, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС 55 (56,1%) и 96 (57,1%) пациентов соответственно. К 6 месяцу в группе лёгкого ОАС только у 4 (4,1%) пациентов цифры АД сохранялись $\geq 140/90$ мм рт. ст., в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС 8 (8,3%) и 17 (10,4%) пациентов соответственно. К финальному визиту в группах А и Б целевой уровень АД фиксировался у всех пациентов. В группе В у 4 (2,5%) пациентов эффект был ускользящий.

Динамика показателей систолического и диастолического АД по данным офисных измерений, а также в течение суток, в дневные и ночные часы по данным СМАД у пациентов с ОАС в исследуемых группах на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлена в Таблице 67 и 68 соответственно.

Таблица 67 – Уровень «офисного» артериального давления у пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Пара-метр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
САД, мм рт.ст.	0 мес.	140 [134; 147]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$	145 [136; 150]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$	148 [143; 152]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$
	3 мес.	134 [128; 140]		137 [133; 145]		137 [132; 144]	
	6 мес.	126 [122; 130]		128 [125; 135]		130 [121; 136]	
	12 мес.	123 [120; 127]		124 [120; 128]		125 [120; 129]	
ДАД, мм рт.ст.	0 мес.	90 [87; 96]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$	93 [87; 96]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$	95 [90; 98]	$P < 0,000005$, $P^* < 0,05$
	3 мес.	86 [83; 90]		88 [86; 93]		89 [86; 94]	
	6 мес.	80 [75; 83]		80 [75; 83]		81 [78; 85,5]	
	12 мес.	79 [74; 80,5]		77,5 [74; 80]		80 [75; 82]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

Таблица 68 – Средние значения артериального давления по данным СМАД у пациентов с ОАС различной степени тяжести в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Среднетяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
САД (24 ч), мм рт. ст.	0 мес.	127 [122; 135]	P<0,000005 P*<0,05	130 [126; 135]	P<0,000005 P*<0,05	134 [132; 139]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	123 [118; 131]		128 [124; 134]		130 [124; 135]	
	6 мес.	119,5 [116; 125]		124 [118; 129]		124 [115; 131]	
	12 мес.	118 [112; 122]		120 [114; 125]		120 [113; 125]	
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	0 мес.	80 [75; 85]	P<0,000005 P*<0,05	82 [76; 86]	P<0,000005 P*<0,05	84 [80; 87]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	76 [73; 83]		79 [75; 84]		81 [78; 84]	
	6 мес.	73 [68; 76]		75 [68; 80]		74 [66; 82]	
	12 мес.	70 [60; 74]		71 [63; 76]		71 [62; 75]	
САД (день), мм рт. ст.	0 мес.	133 [129; 140]	P<0,000005 P*<0,05	136 [133; 142]	P<0,000005 P*<0,05	139 [137; 143]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	130 [125; 136]		134 [130; 139]		135 [130; 140]	
	6 мес.	126 [120; 130]		130 [125; 134,5]		132 [121; 138]	
	12 мес.	123 [117; 127,5]		125 [119; 130]		124 [115; 130]	
ДАД (день), мм рт. ст.	0 мес.	83 [80; 88]	P<0,000005 P*<0,05	85 [80; 89]	P<0,000005 P*<0,05	87 [83; 90]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	81 [78; 86]		83 [79; 87]		85 [82; 87]	
	6 мес.	77 [74; 81]		79 [74,5; 83]		82 [72; 86]	
	12 мес.	74 [64; 78]		75,5 [66; 79]		75 [65; 80]	
САД (ночь), мм рт. ст.	0 мес.	118,5 [114; 128]	P<0,000005 P*<0,05	125 [119; 132]	P<0,000005 P*<0,05	130 [128; 136]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	116 [112; 123]		120 [117; 126]		121 [117; 128]	
	6 мес.	111 [107; 116]		116 [110; 120]		117 [107; 123]	
	12 мес.	108 [103; 113,5]		108,5 [103; 115]		109 [101; 116]	
ДАД (ночь), мм рт. ст.	0 мес.	75 [71; 81]	P<0,000005 P*<0,05	79 [72; 83]	P<0,000005 P*<0,05	80 [78; 85,5]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	72 [70; 77]		75 [71; 80]		75,5 [72; 80]	
	6 мес.	68 [64; 72]		69,5 [65; 74]		70 [60; 77,5]	
	12 мес.	63 [54; 69]		64,5 [55; 69]		64 [54; 70]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Клинически и статистически значимое снижение среднего суточного, дневного и ночного АД отмечалось во всех группах пациентов уже на 3 месяце терапии. На 12 месяце лечения в группе лёгкого ОАС отмечено уменьшение суточного САД/ДАД на 7,1%/12,5% соответственно, ночного САД/ДАД на 8,7%/16,0% соответственно. В группе среднетяжёлого ОАС на 7,7%/13,4% соответственно, ночного САД/ДАД на 13,2%/18,3% соответственно. В группе тяжёлого ОАС на 10,4%/15,5% соответственно, ночного САД/ДАД на 16,1%/20,0% соответственно. Обращает внимание значительная редукция АД в ночной период, преимущественно за счёт ДАД. Снижение АД во время сна можно расценивать, как непосредственное влияние СРАР-терапии, так как дозы антигипертензивных препаратов не повышались, а у ряда больных даже снижались. Кроме того, поменялся характер ночного снижения АД.

Изменение количества нон-дипперов и найт-пикеров среди пациентов с ОАС разной степени тяжести заболевания представлено в Таблице 69.

Таблица 69 – Динамика количества нон-дипперов и найт-пикеров в группах, n (%)

Показатель	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n=96*)	Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n=94*)	Тяжёлое ОАС (В) (n=161*)
Нон-диппер	Исходно	25 (24%)	52 (53%)	106 (63%)
	Через 3 месяца	5 (5%)	28 (28%)	49 (29%)
	Критерий χ^2 МакНемара	$p<0,000005$	$p<0,000005$	$p<0,000005$
Найт-пикер	Исходно	8 (8%)	17 (17%)	37 (22%)
	Через 3 месяца	0 (0%)	7 (7%)	2 (1%)
	Критерий χ^2 МакНемара	$p<0,000005$	$p<0,000005$	$p<0,000005$

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения.

К 3 месяцу лечения отмечено статистически значимое снижение количества пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной гипертонией в каждой из групп. К 12 месяцу лечения нормализация суточного профиля АД

была отмечена у всех участников исследования групп А и Б. В группе В только у 2 (1,2%) пациентов на финальном визите сохранялся тип кривой АД нон-диппер, что, по нашему мнению, было связано с минимально допустимым временем проведения ночной вентиляции.

Анализ других стандартных показателей СМАД у пациентов с ОАС на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлена в Таблице 70 и 71.

Таблица 70 – Вариабельность АД, индекс времени гипертензии у пациентов с ОАС в динамике по данным СМАД, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Средне-тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
Вар. САД (ночь) мм рт.ст.	0 мес.	12,5 [10; 16]	P<0,000005 P*<0,05	14 [10; 16]	P<0,000005 P*<0,05	15 [12,5; 18,5]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	10 [9; 11]		11 [10; 14]		11 [10; 13]	
	6 мес.	9 [7; 10]		9 [8; 11]		10 [8; 13]	
	12 мес.	8 [7; 10]		9 [8; 11]		9 [7; 11]	
Вар. ДАД (ночь) мм рт.ст.	0 мес.	10 [8; 13]	P<0,000005 P*<0,05	11 [8; 15]	P<0,000005 P*<0,05	13 [10,5; 15,5]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	8 [7; 9]		10 [7; 12]		9 [7; 11]	
	6 мес.	6 [4; 7]		7 [6; 9]		8 [5; 10]	
	12 мес.	5,5 [3; 7]		7 [6; 8]		7 [5; 9]	
Индекс времени САД (ночь), %	0 мес.	24,8 [12,6; 34,9]	P<0,000005 P*<0,05	11 [8; 15]	P<0,000005 P*<0,05	50,0 [36,0; 57,0]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	13,0 [10,3; 16,2]		10 [7; 12]		22,4 [15,1; 34,2]	
	6 мес.	8,4 [6,2; 11,0]		7 [6; 9]		9,5 [6,8; 14,8]	
	12 мес.	7,0 [4,3; 9,0]		7 [6; 8]		7,1 [4,2; 14,3]	
Индекс времени ДАД (ночь), %	0 мес.	12,5 [10; 16]	P<0,000005 P*<0,05	14 [10; 16]	P<0,000005 P*<0,05	15 [12,5; 18,5]	P<0,000005 P*<0,05
	3 мес.	10 [9; 11]		11 [10; 14]		11 [10; 13]	
	6 мес.	9 [7; 10]		9 [8; 11]		10 [8; 13]	
	12 мес.	8 [7; 10]		9 [8; 11]		9 [7; 11]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; Вар. – вариабельность артериального давления.

Таблица 71 – Скорость утреннего подъема АД у пациентов с ОАС в динамике по данным СМАД, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/3/6/12=102/102/98/96)		Средне-тяжёлое ОАС (Б) (n0/3/6/12=98/98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/3/6/12=168/168/164/161)	
СУП САД, мм рт.ст./ч.	0 мес.	15 [10; 19]	P<0,000005 P* < 0,05	23,5 [17; 29]	P<0,000005 P* < 0,05	9 [7; 11]	P<0,000005 P* < 0,05
	3 мес.	11 [9; 13]		15 [11; 21]		28 [19; 30,5]	
	6 мес.	9 [7; 10]		9 [7; 11]		15 [12; 23]	
	12 мес.	7 [5; 9]		8 [6; 9]		10 [7; 12]	
СУП ДАД, мм рт.ст./ч.	0 мес.	11 [7; 17]	P<0,000005 P* < 0,05	20 [13; 26]	P<0,000005 P* < 0,05	25,5 [17,5; 29]	P<0,000005 P* < 0,05
	3 мес.	7 [6; 10]		13 [8; 19]		12 [9; 20]	
	6 мес.	5 [4; 6]		6 [4; 9]		6 [5; 9]	
	12 мес.	4 [3; 5]		4 [3; 6]		5 [3; 6]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 3, 6 и 12 месяце с исходными значениями); n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; СУП – скорость утреннего подъёма систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Статистически значимо различались медианы показателей скорости утреннего подъёма САД и ДАД до и после лечения во всех группах пациентов с ОАС, что сочеталось с уменьшением индекса времени САД и ДАД менее 15% и вариабельностью САД и ДАД в рамках естественных физиологических колебаний АД в течение суток, не выходящих за нормативные границы. Достижение целевого уровня АД, изменение суточного профиля и уменьшение вариабельности АД на фоне сочетания АГТ и СРАР-терапии приводило к улучшению работы почек, что было ранее представлено в Таблице 60.

4.5. Динамика показателей эхокардиографии и доплерографии сердца

Дополнительным подтверждением негативного воздействия ОАС на работу сердечно-сосудистой системы стали результаты изучения эхокардиографических показателей на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию. Количественная оценка объемов, фракции выброса и индекса массы миокарда

левого желудочка у пациентов с ОАС разной степени тяжести в динамике на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлена в Таблице 72.

Таблица 72 – Морфофункциональные показатели левого желудочка у пациентов с ОАС по данным эхокардиографии в динамике, Ме [Q1; Q3]

Пара метр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
КДО, мл	0 мес.	125 [120; 133]	P=0,543862	130 [120; 138]	P=0,395923	135 [126; 152]	P=0,167623
	6 мес.	125 [120; 133]		130 [120; 138]		134,5 [126; 151]	
	12 мес.	124 [118; 132,5]		129 [119; 137]		133 [124; 150]	
КСО, мл	0 мес.	42,5 [37; 49]	P<0,000005 P*<0,05	47 [38; 51]	P<0,000005 P*<0,05	51 [45; 60]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	42 [37; 48]		46 [38; 50,5]		50 [44; 59]	
	12 мес.	39 [35; 46]		44 [37; 49]		48 [42; 57]	
ФВ, %	0 мес.	66 [62; 69]	P<0,000005 P*<0,05	63 [61; 68]	P<0,000005 P*<0,05	60 [58; 64]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	67 [63; 69]		64 [62; 68]		63 [60; 65]	
	12 мес.	68 [64; 71]		65 [63; 69]		63 [61; 67]	
ИММ ЛЖ, г/м ²	0 мес.	114 [103; 120]	P<0,000005 P*<0,05	118,5 [111; 129]	P<0,000005 P*<0,05	125 [116,5; 132]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	108 [96; 112]		114 [110; 120]		115 [109; 121]	
	12 мес.	103,5 [94; 111]		109 [103; 115]		111 [101; 117]	

Примечание: P–ANOVA Фридмана; P*–тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме–медиана [Q1, Q3 нижний и верхний квартиль]; n0/6/12–количество пациентов в контрольных точках; ЛЖ–левый желудочек; КДО–конечный диастолический объем; КСО–конечный систолический объем; ИММЛЖ–индекс массы миокарда ЛЖ.

На фоне проводимого лечения не выявлено статистически значимой динамики КДО ЛЖ в группах пациентов с ОАС. В группе А уменьшение КДО ЛЖ составило 0,4%, в группе Б и В 0,8% и 1,5%. При этом регистрировалось статистически значимое уменьшение КСО ЛЖ по сравнению с исходными показателями. В группе А редукция КСО ЛЖ к 12 месяцу составила 8,2%, в

группе Б и В 6,4% и 5,9% соответственно, что сочеталось с увеличением ФВ ЛЖ к финальному визиту на 3,0%, 3,2%, 5,0% в группах А, Б, В соответственно.

К 6 месяцу терапии клинически и статистически значимо уменьшился ИММЛЖ: в группе легкого ОАС на 5,4%, в группе среднетяжёлого ОАС – на 3,8%, в группе тяжелого ОАС – на 8,0%. Через 12 месяцев лечения ИММЛЖ снизился на 9,2%, 8,0%, 11,2% в группах соответственно, что свидетельствовало о значительном регрессе ГЛЖ. На финальном визите ГЛЖ диагностирована только у 1 (1,0%) пациента в группе А, у 15 (15,9%) пациентов в группе Б и у 43 (26,7%) больных в группе В, что статистически реже по сравнению с исходными данными ($p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара).

Отдельные эхокардиографические параметры, необходимые для оценки диастолической функции левого желудочка, у пациентов с ОАС разной степени тяжести в динамике представлены в Таблице 73.

Таблица 73 – Эхокардиографическая характеристика диастолической функции левого желудочка у пациентов с ОАС в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
ИОЛП, мл/м ²	0 мес.	27 [25; 31]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	31 [28; 33]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	31,5 [29; 34]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	6 мес.	27 [25; 29]		29,5 [28; 32]		30 [28; 32]	
	12 мес.	26 [24,5; 28]		28 [26; 30]		28 [27; 31]	
СДЛА, мм рт. ст.	0 мес.	30 [27; 35]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	35 [30; 38]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	36 [32; 42]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	6 мес.	28 [25; 31]		30,5 [28; 35]		31 [28; 34]	
	12 мес.	25 [23; 28]		26 [24; 29]		28 [25; 30]	
Е/А ЛЖ, м/с	0 мес.	1,15 [1,02; 1,18]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	1,07 [0,91; 1,12]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	1,04 [0,92; 1,13]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	6 мес.	1,16 [1,05; 1,2]		1,09 [1,00; 1,15]		1,105 [1,02; 1,19]	
	12 мес.	1,2 [1,13; 1,26]		1,145 [1,04; 1,21]		1,14 [1,05; 1,22]	
IVRT ЛЖ, мс	0 мес.	95 [90; 100]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	99 [93; 110]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	101,5 [96,5; 116]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	6 мес.	93 [88; 97]		96 [89; 99]		95 [83; 100]	
	12 мес.	89 [79; 95,5]		90 [80; 98]		93 [83; 98]	

Продолжение Таблицы 73

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
DT ЛЖ, мс	0 мес.	189,5 [173; 202]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	209 [197; 224]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$	214 [201; 230,5]	$P < 0,000005$ $P^* < 0,05$
	6 мес.	182,5 [174; 194]		202,5 [192; 213,5]		202,5 [182; 214]	
	12 мес.	181 [170; 192,5]		194 [184; 209]		196 [179; 212]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; ЛЖ – левый желудочек; ИОЛП – индекс объёма левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; Е – максимальная скорость трансмитрального кровотока (ТМК) в фазу быстрого наполнения ЛЖ; А – максимальная скорость ТМК в систолу предсердия; IVRT – время изоволюметрического расслабления; DT – время замедления раннего диастолического наполнения.

Как видно из Таблицы 73, к концу 12 месяца исследования в группе А отмечено уменьшение индекса объема ЛП на 3,7%, в группе Б 9,7%, в группе В 11,1%. Количество больных с патологическим типом трансмитрального кровотока исходно было статистически значимо выше в группе тяжёлого ОАС. К 12 месяцу лечения в группе лёгкого ОАС у всех пациентов определялся нормальный тип трансмитрального кровотока. В группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС наблюдалось по одному пациенту, у которых сохранялся спектр с нарушенным расслаблением ЛЖ. При этом «псевдонормальный» спектр диастолических нарушений не выявлялся ни в одной из групп.

Кроме того, при внутригрупповом сравнении через 6 месяцев лечения обнаружено клинически и статистически значимое снижение систолического давления в лёгочной артерии. В группе легкого ОАС СДЛА снизилось на 6,7%, в группе среднетяжелого ОАС - на 12,8%, в группе тяжелого ОАС - на 13,4%. К 12 месяцу - на 16,7%, 25,7% и 22,2% соответственно, достигая референсных значений СДЛА в каждой из групп к концу исследования, что указывало на восстановление гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с ОАС на фоне респираторной поддержки.

Количественная оценка структуры и функции правых отделов сердца у пациентов с ОАС разной степени тяжести в динамике представлена в Таблице 74.

Таблица 74 – Морфофункциональные показатели правых камер сердца пациентов с ОАС исследуемых групп по данным эхокардиографии в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
ИОПП, мл/м ²	0 мес.	24 [19; 31]	P<0,000005 P*<0,05	31 [24; 35]	P<0,000005 P*<0,05	34 [29; 37]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	22 [19; 28]		30 [23; 34]		32 [28; 35]	
	12 мес.	21 [18; 27,5]		29 [21; 33]		30 [25; 34]	
ПЖ базальный диаметр, см	0 мес.	3,3 [2,8; 3,5]	P<0,000005 P*<0,05	3,4 [3,0; 3,8]	P<0,000005 P*<0,05	3,7 [3,2; 4,0]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	3,25 [2,8; 3,4]		3,3 [3,0; 3,7]		3,5 [3,1; 3,8]	
	12 мес.	3,2 [2,7; 3,35]		3,25 [2,8; 3,6]		3,4 [2,8; 3,7]	
TAPSE, мм	0 мес.	23 [21; 25]	P<0,000005 P*<0,05	22 [21; 24]	P<0,000005 P*<0,05	21 [19,5; 24]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	24 [22; 26]		23 [21; 24]		23 [21; 26]	
	12 мес.	25 [23; 28]		24 [22; 26]		24 [22; 27]	
ТЭЖ, мм	0 мес.	5,5 [4,5; 6,0]	P<0,000005 P*<0,05	6,4 [5,5; 7,0]	P<0,000005 P*<0,05	7,5 [6,25; 8,0]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	5,0 [4,3; 5,5]		6,0 [5,0; 6,85]		6,9 [5,95; 7,7]	
	12 мес.	4,8 [4,0; 5,5]		5,5 [4,5; 6,0]		6,0 [5,3; 7,0]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; ИОПП – индекс объема правого предсердия, ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Через 12 месяцев лечения наблюдалось клинически и статистически значимое по сравнению с аналогичными показателями на нулевом визите уменьшение индекса объема ПП, базального диаметра ПЖ во всех группах пациентов с ОАС. Данные результаты свидетельствуют об устранении объемной

перегрузки, снижении легочного сосудистого сопротивления и нагрузки со стороны левых камер сердца на фоне проведения респираторной поддержки, что привело к улучшению систолической функции ПЖ оцениваемой качественно по экскурсии кольца трикуспидального клапана во время систолы. Увеличение данного параметра в сравнении с аналогичными показателями в начале исследования в группах А, Б и В к 6 месяцу составило 4,3%, 4,5%, 9,5%, к 12 месяцу - 8,7%, 9,1%, 14,3% соответственно.

Накопление висцерального жира в непосредственной близости к миокарду на фоне хронического воспаления у пациентов с ОАС, выявленное на исходном визите, не только являлось метаболически активным отложением, но и дополнительным фактором риска развития кардиоваскулярной патологии. Изменение ТЭЖ было принципиально важным для наших пациентов.

Согласно полученным данным, представленным в Таблице 74, проводимая терапия к 6 месяцу лечения привела к уменьшению ТЭЖ во всех группах больных: в группе легкого ОАС – на 9,1 %, в группе среднетяжелого ОАС – на 6,2 %, в группе тяжелого ОАС – на 8,0%. К 12 месяцу лечения – на 12,7%, 14,1%, 20,0% соответственно. Обращает внимание более значительная редукция ТЭЖ в группе пациентов с тяжелой степенью ОАС, что позволяет рассматривать данное заболевание, как самостоятельный фактор метаболических нарушений независимо от сопутствующего ожирения у данной категории пациентов.

4.6. Динамика показателей пищевого поведения

К 12 месяцу наблюдения статистически значимо сократилось число пациентов, которые нерегулярно питались: в группе А (5 (5,2%) против 34 (33,3%) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 Мак-Немара), в группе Б (11 (11,7%) против 67 (68,4%) пациентов $p < 0,000005$, критерий χ^2 Мак-Немара, в группе В (23 (14,3%) против 129 (76,8%), $p < 0,000005$, критерий χ^2 Мак-Немара). Большинство участников, закончивших исследование (89,4%), отметили, что смогли отказаться от привычки «заедать» плохое настроение и разочарование мучными изделиями и

шоколадом, ограничения потребления ряда «запрещённых» продуктов стали осмысленными и последовательными. В ходе комплексного подхода к 12 месяцу лечения 83 (86,4 %) пациента группы А, 75 (79,8 %) пациентов группы Б и 132 (81,9 %) пациентов группы В научились контролировать размер порций, особенно это было важно тем больным, кто на нулевом визите сообщал о возникновении чувства насыщения только после механического переполнения объема желудка. Снижение массы тела к концу наблюдения служило дополнительным стимулом к соблюдению режима питания и предписанного графика физических нагрузок.

Результаты, полученные при анализе в динамике показателей пищевого поведения по опроснику DEBQ и трёхфакторному опроснику Стункарда, у пациентов с ОАС разной степени тяжести на фоне комплексного лечения, включая СРАР-терапию, представлены в Таблице 75 и 76 соответственно.

Таблица 75 – Показатели пищевого поведения по опроснику DEBQ у пациентов с ОАС исследуемых групп в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
Ограничительное баллы	0 мес.	2,5 [2,2; 3,1]	P<0,000005 P*<0,05	2,3 [1,9; 2,5]	P<0,000005 P*<0,05	2,0 [1,8; 2,4]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	2,8 [2,6; 3,3]		2,7 [2,4; 3,2]		2,4 [2,2; 2,8]	
	12 мес.	3,3 [2,8; 3,8]		3,2 [2,8; 3,6]		2,8 [2,4; 3,3]	
Эмоциогенное, баллы	0 мес.	1,8 [1,4; 2,2]	P<0,000005 P*<0,05	1,9 [1,5; 2,3]	P<0,000005 P*<0,05	1,9 [1,4; 2,8]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	1,4 [1,2; 1,8]		1,5 [1,3; 2,0]		1,7 [1,3; 2,4]	
	12 мес.	1,3 [1,0; 1,6]		1,3 [1,0; 1,8]		1,5 [1,2; 2,2]	
Экстернальное, баллы	0 мес.	2,8 [2,3; 3,0]	P<0,000005 P*<0,05	2,9 [2,6; 3,1]	P<0,000005 P*<0,05	3,0 [2,7; 3,3]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	2,5 [2,2; 2,7]		2,6 [2,4; 2,8]		2,8 [2,5; 3,1]	
	12 мес.	2,2 [2,1; 2,6]		2,4 [2,2; 2,7]		2,6 [2,3; 3,0]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

Таблица 76 – Показатели пищевого поведения по трёхфакторному опроснику Стункарда у пациентов с ОАС исследуемых групп в динамике, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Визит	Лёгкое ОАС (А) (n0/6/12=102/98/96)		Ср.тяжёлое ОАС (Б) (n0/6/12=98/96/94)		Тяжёлое ОАС (В) (n0/6/12=168/164/161)	
Когнитивно ограничительное, баллы	0 мес.	6 [5; 8]	P<0,000005 P*<0,05	6 [5; 8]	P<0,000005 P*<0,05	5 [3; 7]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	8 [6; 9]		8 [6; 9]		6 [5; 7]	
	12 мес.	9 [6,5; 10]		9 [6,5; 10]		7 [6; 9]	
Эмоциогенная еда, баллы	0 мес.	4 [3; 7]	P<0,000005 P*<0,05	4 [3; 7]	P<0,000005 P*<0,05	7 [4; 9]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	4 [3; 6]		4 [3; 6]		5 [3; 8]	
	12 мес.	3 [2; 4]		3 [2; 4]		4 [3; 6]	
Сила голода, баллы	0 мес.	3 [2; 5]	P<0,000005 P*<0,05	3 [2; 5]	P<0,000005 P*<0,05	4 [2; 6]	P<0,000005 P*<0,05
	6 мес.	2 [1; 4]		2 [1; 4]		3 [2; 5]	
	12 мес.	2 [1; 3]		2 [1; 3]		2 [1; 4]	

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; n 0/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

К 6 месяцу комплексного лечения, включая СРАР-терапию, отмечено статистически значимое увеличение уровня ограничительного ПП, уменьшение уровня экстернального и эмоциогенного ПП по опроснику DEBQ, а также статистически значимые изменения, характеризующие состояние ПП по трём факторам опросника Стункарда у пациентов всех групп независимо от степени тяжести ОАС. Подобная динамика показателей ПП сохранялась к окончанию исследования. Клинически это проявлялось снижением суточной калорийности рациона, сокращением случаев хаотичного приема пищи из-за внешнего вида или запаха, рекламы, вида принимающих пищу людей, выявленные при анализе дневников самоконтроля.

Глава 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СРАР-ТЕРАПИИ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ НОЧНЫХ СЕАНСОВ (4-6 ЧАСОВ; > 6 ЧАСОВ)

В соответствии с унифицированными правилами и рекомендациями AASM эффективным временем использования вентиляционной поддержки для устранения глоточных коллапсов является 4 ч/ночь [247]. При этом время, необходимое для восстановления нормального кардиометаболического профиля пациентов с ОАС, остаётся недостаточно изученным. Поэтому актуальным является поиск необходимой длительности сеансов СРАР-терапии у пациентов с ОАС с заявленными нарушениями. С этой целью нами проведено ретроспективное исследование случай-контроль.

Для выявления «дозозависимого эффекта» СРАР-терапии в выборку было включено 168 пациентов с тяжёлым ОАС. Далее по критерию длительности ночных сеансов СРАР-терапии 4–6 ч/ночь и > 6 ч/ночь методом подбора пар были сформированы 2 группы по 18 человек в каждой.

Основные демографические и клинико-антропометрические характеристики пациентов с ОАС, включенных в исследование, представлены в Таблице 77.

Таблица 77 – Характеристика пациентов с ОАС до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	СРАР 4–6 часов (n=18)	СРАР > 6 часов (n=18)	P, тест Манна-Уитни
Возраст, годы	47 [43; 50]	46 [43; 47]	0,446662
Индекс массы тела, кг/м ²	34,35 [31,6; 35,5]	33,1 [32,2; 35,3]	0,537109
Окружность шеи, см	44,8 [43,5; 45,5]	45,0 [44,0; 45,5]	0,653095
Окружность талии, см	111,75 [107; 117]	111,75 [108; 115]	0,703796
Сонливость по шкале Эпфорт, баллы	12 [9; 12]	12 [12; 13]	0,218842

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль].

Как видно из таблицы 77, до начала терапии все участники исследования были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям и уровню дневной сонливости.

Показатели компьютерной сомнографии пациентов с ОАС, включенных в исследование, до начала респираторной поддержки представлены в Таблице 78.

Таблица 78 – Показатели компьютерной сомнографии пациентов с ОАС исследуемых групп до CPAP-терапии, Me [Q1; Q3]

Параметр	CPAP 4–6 часов (n=18)	CPAP > 6 часов (n=18)	P, тест Манна-Уитни
Индекс апноэ-гипопноэ, соб./час	50,2 [38,4; 56,2]	50,1 [39,4; 54,68]	0,874297
Индекс десатураций, соб./час	38,25 [24,1; 51,3]	39,2 [21,2; 47,1]	0,547726
TSat90, % от общего времени сна	23,0 [15,2; 29,1]	23,75 [5,2; 37,0]	0,949543
Средняя ночная сатурация, %	91 [89; 92]	91,5 [89,0; 94,0]	0,415436
Минимальная ночная сатурация, %	76,5 [73; 81]	73,5 [66,0; 83,0]	0,410222
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин	46,5 [45; 48]	46,5 [43,0; 50,0]	0,987327
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин	101,5 [94; 108]	101,0 [99,0; 102,0]	0,426303
REM сон, %	15,0 [13,6; 26,5]	14,6 [13,3; 20,4]	0,526856
Поверхностный сон, %	74,4 [59,3; 80,65]	75,7 [60,6; 81,1]	0,657789
Глубокий сон, %	10,0 [6,03; 13,5]	7,6 [6,2; 11,6]	0,949543

Примечание: Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; TSat90 – время на сатурации ниже 90%, ЧСС – частота сердечных сокращений

Данные, представленные в Таблице 78, демонстрируют отсутствие статистически значимых различий между группами по показателям ночного полиграфического исследования до CPAP-терапии.

Эффекты CPAP-терапии с различной длительностью ночных сеансов на клинические и антропометрические параметры пациентов с ОАС исследуемых групп. Респираторная поддержка с разной длительность сеансов CPAP-терапии оказалась одинаково комфортной, сопоставимой по безопасности и не сопровождалась увеличением частоты развития значимых инфекционных и «механических» осложнений. Синуситов, кератоконъюнктивитов, мейбомитов, блефаритов, эрофагии и значимых утечек воздуха из-под маски выявлено не было. В каждой из групп было по 1 пациенту (5,5 %) у которых на протяжении

первых двух недель после инициации терапии отмечалась гиперемия кожи лица в местах сдавления маской, но данные местные реакции были кратковременными и исчезали утром через 5–15 минут после окончания СРАР-терапии. Независимо от времени использования приборов пациенты обеих групп отмечали улучшение качества сна, отсутствие головных болей утром, уменьшение дневной сонливости, появление бодрости и увеличение повседневной активности.

Антропометрические показатели и уровень сонливости пациентов с ОАС на контрольных визитах представлены в Таблице 79.

Таблица 79 – Клинические и антропометрические показатели пациентов с ОАС, Me [Q1; Q3]

	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
ESS, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	12 [9; 12]	9,5 [8; 11]	8 [7; 8]	7 [7; 8]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	12 [12; 13]	7,5 [7; 9]	5 [4; 6]	3 [2; 5]
	Р	0,218842	0,006863	0,000007	0,000002
ИМТ, кг/м ²	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	34,3 [31,6; 35,5]	34,3 [31,6; 35,5]	33,6 [31,1; 34,7]	32,7 [30,7; 34,1]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	33,1 [32,2; 35,3]	32,3 [31,6; 34,0]	30,7 [29,4; 32,5]	29,1 [27,7; 31,5]
	Р	0,537109	0,106442	0,007508	0,000946
ОШ, см	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	45 [43,5; 45,5]	45 [43,5; 45,5]	43 [43; 45]	43 [42; 44]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	45 [44; 45,5]	43 [43; 44]	42,5 [42; 43]	42 [42; 42]
	Р	0,653095	0,002745	0,002462	0,000519
ОТ, см	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	112 [107; 117]	112 [107; 117]	110 [104; 116]	109 [104; 114]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	112 [108; 115]	111 [107; 114]	108,5 [104; 111]	105 [99; 107]
	Р	0,703796	0,446309	0,215756	0,021414
ИВО	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	3,21 [2,98; 3,58]	3,21 [2,83; 3,58]	2,78 [2,53; 3,24]	2,52 [2,37; 2,89]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,3 [2,81; 3,49]	2,94 [2,54; 3,19]	2,19 [2,01; 2,6]	1,76 [1,57; 1,96]
	Р	0,962136	0,205590	0,000242	0,000004

Примечание: Me – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Р – тест Манна-Уитни; ESS – сонливость по шкале Эпфорт; ИМТ – индекс массы тела; ОШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ИВО – индекс висцерального ожирения.

Сравнение пациентов изучаемых групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 3-м месяце по показателю окружности шеи, на 6-ом месяце по показателям ИМТ, ИВО, а на 12-ом месяце терапии - по показателю окружности талии. Возникшие различия групп на контрольных точках сохранялись на всем протяжении наблюдения. К концу исследования снижение ИМТ в группе СРАР 4–6 ч/ночь составило – 4,7 % от исходной, в группе СРАР > 6 ч/ночь – 12,1 %. К 12 месяцу уменьшение веса тела на 5% и более от первоначальной массы достигли 5 (27,7 %) пациентов в группе СРАР 4–6 часов и 18 (100 %) в группе СРАР > 6 ч/ночь, из них 9 человек (50 %) снизили вес от 5–10 % и 9 человек (50 %) > 10 %.

Учитывая, что интраабдоминальное распределение жира (висцеральное ожирение) больше увеличивает сердечно-сосудистые риски, чем подкожное распределение (периферическое ожирение), важно было чтобы потеря веса происходила именно за счет висцерального компонента, что дало бы дополнительные возможности в улучшении прогноза кардиометаболических исходов. К концу наблюдения уменьшение ИВО в группе СРАР 4–6 ч/ночь составило – 21,5 %, а в группе СРАР > 6 ч/ночь – 53,3 %.

Окружность шеи и талии также расценивались нами, как косвенные параметры, отражающие висцеральное ожирение. Уменьшение ОШ и ОТ относительно исходных величин в группе СРАР 4–6 ч/ночь составило – 4,0 % и – 2,4% соответственно, в группе СРАР > 6 ч/ночь – 6,7 % и – 6,0 % соответственно. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе СРАР > 6 ч/ночь не менее года в улучшении антропометрических показателей и редукции объёма висцерального жира.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на метаболический и гормональный профиль пациентов с ОАС исследуемых групп. Проанализированы и сопоставлены показатели углеводного обмена у пациентов с ОАС в зависимости от разной длительности сеансов респираторной поддержки (Таблица 80).

Таблица 80 – Лабораторные показатели углеводного обмена у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	5,6 [5,4; 5,9]	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,8]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,7]	5,5 [5,2; 5,7]	4,95 [4,6; 5,4]
	Р	0,750621	0,453372	0,115339	0,000232
ПГТТ, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	7,2 [6,2; 8,0]	7,2 [6,2; 8,0]	7,2 [5,9; 8,0]	7,2 [5,9; 7,6]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	7,4 [6,0; 8,0]	7,1 [6,0; 7,7]	5,95 [5,5; 6,5]	5,95 [5,5; 6,2]
	Р	0,899112	0,557168	0,008917	0,003363
Инсулин натощак, мкЕд/мл	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	16,9 [14,5; 20,3]	16,2 [14,0; 19,5]	15,0 [12,9; 17,4]	14,2 [12,4; 16,8]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	18,4 [15,3; 19,8]	16,2 [12,5; 18,2]	12,5 [10,2; 14,3]	9,4 [8,5; 10,8]
	Р	1,000000	0,342448	0.019189	0,000003
Индекс НОМА-IR	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	4,5 [3,52; 5,14]	4,24 [3,42; 4,94]	3,85 [3,01; 4,48]	3,64 [2,88; 4,25]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	4,77 [3,6; 5,04]	4,11 [3,06; 4,59]	3,01 [2,42; 3,72]	2,01 [1,72; 2,59]
	Р	0,962143	0,326632	0,020049	0,000007

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; Р – тест Манна-Уитни; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Медианы исходного уровня глюкозы находились в пределах референсных значений в обеих группах. НГН выявлялась у 2 (11,1 %) пациентов в каждой из них. В группе СРАР 4–6 часов данные нарушения проходили на 6 и 12 месяце лечения, в группе СРАР > 6 ч/ночь на 3 и 6 месяце. К 12 месяцу терапии

нормальная толерантность к глюкозе была зарегистрирована у всех пациентов группы СРАР > 6 ч/ночь (исходно НТГ выявлялась у 7 (38,8 %) человек). В группе с меньшим временем использования прибора НТГ сохранялась у 1 (5,5 %) пациента (исходно у 5 (27,7 %) больных).

Межгрупповое сравнение по показателю индекса инсулинорезистентности НОМА-IR обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце лечения. Возникшие различия групп сохранялись на всем протяжении исследования. На 12 месяце в группе СРАР > 6 ч/ночь отмечена нормализация индекса НОМА-IR у 14 (77,7 %) пациентов, в то время как в группе СРАР 4-6 ч/ночь снижение НОМА-IR $\leq 2,77$ зафиксировано только у 2 (11,1 %) больных. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе СРАР > 6 ч/ночь в компенсации параметров углеводного обмена и повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.

В Таблице 81 представлено сравнение групп с разной длительностью СРАР-терапии по показателям липидного профиля в контрольных точках.

Таблица 81 – Лабораторные показатели липидного обмена у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
ХС, ммоль /л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	5,04 [4,72; 5,61]	5,02 [4,72; 5,61]	4,98 [4,55; 5,42]	4,91 [4,33; 5,28]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	5,07 [4,86; 5,75]	4,98 [4,78; 5,47]	4,97 [4,52; 5,16]	4,62 [4,27; 4,85]
	Р	0,680716	0,787932	0,739541	0,055572
ХС-ЛПВП, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	0,98 [0,92; 0,99]	0,98 [0,92; 1,00]	0,99 [0,92; 1,06]	0,99 [0,96; 1,06]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	0,95 [0,91; 1,0]	0,98 [0,96; 1,07]	1,13 [1,03; 1,17]	1,19 [1,09; 1,24]
	Р	1,000000	0,246766	0,001628	0,000081

Продолжение Таблицы 81

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
ХС-ЛПНП, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	3,49 [3,09; 3,72]	3,49 [3,08; 3,72]	3,48 [3,05; 3,71]	3,38 [2,98; 3,65]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,43 [3,11; 3,71]	3,33 [3,03; 3,65]	2,9 [2,75; 3,21]	2,58 [2,38; 2,83]
	Р	0,911804	0,568697	0,018390	0,000257
ТГ, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	2,29 [2,16; 2,42]	2,25 [2,08; 2,42]	2,04 [1,93; 2,17]	1,86 [1,83; 1,97]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	2,16 [2,11; 2,42]	2,04 [2,00; 2,34]	1,65 [1,61; 1,85]	1,51 [1,36; 1,57]
	Р	0,484792	0,120809	0,000019	0,000001
Апо-В, г/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	1,3 [1,26; 1,34]	1,3 [1,26; 1,34]	1,29 [1,26; 1,33]	1,29 [1,23; 1,33]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	1,36 [1,24; 1,44]	1,24 [1,19; 1,32]	1,19 [1,16; 1,26]	1,15 [1,13; 1,18]
	Р	0,140778	0,149128	0,001693	0,000089

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Р – тест Манна-Уитни; ХС – холестерин общий, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, Апо-В – аполипопротеин В.

В сыворотке крови больных с ОАС отмечалось снижение уровня общего холестерина в обеих группа независимо от времени оказания вентиляционного пособия. Через полгода пациенты, получавшие лечение СРАР > 6 ч/ночь, продемонстрировали лучшие результаты динамики дислипидемии по сравнению с СРАР 4–6 ч/ночь: клинически и статистически значимо снижались концентрации атерогенных показателей липидного обмена (ХС-ЛПНП, Апо-В, триглицериды) и повышалось содержание антиатерогенной фракции (ХС-ЛПВП). Данные эффекты сохранялись на всем протяжении наблюдения.

В Таблице 82 представлено сравнение групп с разной длительностью СРАР-терапии по отдельным биохимическим показателям в контрольных точках.

Таблица 82 – Показатели мочевой кислоты, фибриногена, С-реактивного белка у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
Мочевая кислота, мкмоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	452,5 [430; 471]	452,5 [427; 471]	438,5 [420; 455]	429,5 [414; 448]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	460,5 [432; 470]	452 [428; 462]	425 [402; 429]	381 [361; 401]
	Р	0,646110	0,836919	0,053367	0,000013
Фибриноген, г/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	3,41 [2,77; 3,69]	3,41 [2,7; 3,69]	3,31 [2,7; 3,58]	3,04 [2,54; 3,49]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,68 [2,83; 3,87]	3,34 [2,59; 3,52]	3,09 [2,25; 3,26]	2,77 [2,15; 2,94]
	Р	0,141009	0,183823	0,068843	0,025704
С-реактивный белок, мг/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	3,25 [2,9; 3,7]	3,15 [2,6; 3,6]	3,0 [2,2; 3,2]	2,85 [2,0; 3,0]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,7 [3,0; 4,4]	3,3 [2,4; 4,2]	1,45 [1,1; 2,6]	1,0 [0,6; 2,0]
	Р	0,295923	0,861706	0,001302	0,000080

Примечание: Ме–медиана [Q1–нижний квартиль, Q3–верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Р – тест Манна-Уитни.

Исходно группы были сопоставимы по показателям мочевой кислоты, фибриногена и С-реактивного белка. Гиперурикемия протекала бессимптомно у всех участников исследования. Лучшая динамика уровня мочевой кислоты наблюдалась в группе с ночной вентиляцией > 6 ч/ночь, достигая статистически значимой разницы между группами к 12 месяцу наблюдения. Убывание признака в группе СРАР 4–6 часов/> 6 часов в ночь составило – 5,1%/ – 17,3%, соответственно, что говорило в пользу более продолжительного сна с прибором для улучшения пуринового обмена.

Кроме того, к 6 месяцу лечения зафиксированы клинически и статистически значимые положительные эффекты СРАР > 6 ч/ночь на биохимический маркер

хронического неспецифического воспаления (СРБ). По сравнению с исходной медианой разница между показателями концентрации белка на 12 месяце составила в группах СРАР 4–6 />6 часов в ночь – 12,3%/–72,9%, соответственно.

В Таблице 83 представлено сравнение групп с разной длительностью сеансов респираторной поддержки по показателям гормонального фона.

Таблица 83 – Показатели лептина и тестостерона у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
Тестостерон, нмоль/л	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	7,93 [7,1; 8,79]	7,93 [7,1; 8,79]	8,26 [7,61; 9,0]	9,11 [8,22; 10,1]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	8,13 [7,44; 8,72]	9,63 [9,08; 10,68]	14,87 [12,46; 15,89]	19,22 [15,67; 22,17]
	Р	0,410644	0,000753	0,000003	0,000001
Лептин, нг/мл	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	25,1 [19,8; 32,6]	24,9 [19,5; 32,6]	23,05 [18,2; 32,0]	23,7 [16,8; 26,7]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	27,7 [22,5; 34,5]	26,4 [20,1; 30,5]	19,9 [17,3; 22,6]	12,6 [10,4; 13,6]
	Р	0,987379	0,704159	0,031323	0,000009

Примечание: Ме–медиана [Q1–нижний квартиль, Q3–верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Р – тест Манна-Уитни.

Показатели тестостерона и лептина исходно были сопоставимы и находились вне референсных значений у пациентов обеих групп. Межгрупповое сравнение обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 3-м месяце по показателю тестостерона в крови с сохранением возникшего различия групп на всем протяжении исследования. В группе больных, где СРАР-терапия проводилась более 6 ч/ночь на 3 месяце лечения наблюдалось увеличение тестостерона на 18,4%, к 6 месяцу прирост показателя составил 89,9%, а в конце наблюдения + 136,4 %. В группе пациентов

с ОАС, где СРАР-терапия применялась 4–6 ч/ночь, через 3 месяца сохранялся низкий уровень мужского полового гормона, к 6 месяцу прирост показателя составил лишь 4,2%, к 12 месяцу + 14,9%.

Анализ гормональной функции жировой ткани, оцениваемой по содержанию в крови лептина, показал статистически значимую межгрупповую разницу медиан данного параметра на 6 месяце лечения. Возникшее различие групп сохранялось на 12 месяце лечения. К концу исследования концентрация лептина в группе с использованием прибора 4–6 ч/ночь уменьшилась на 5,6 %, в группе СРАР > 6 ч/ночь – на 54,5%.

Таким образом, коррекция гормонального дисбаланса у пациентов с ОАС требует длительного (не менее 6 месяцев) применения СРАР-терапии с проведением вентиляции более 6 ч/ночь.

Важная роль в устойчивости к атерогенезу эндотелия сосудов отводится его целостности и функциональной активности. При оценке эндотелиальной функции в исходной точке были отмечены сопоставимые низкие значения RHI, приближающиеся к пороговому значению 1,67 в той и другой группе.

В Таблице 84 представлено сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов респираторной поддержки по показателю индекса реактивной гиперемии в контрольных точках.

Таблица 84 – Индекс реактивной гиперемии (RHI) у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни				
RHI	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	1,69 [1,64; 1,75]	1,71 [1,65; 1,77]	1,72 [1,69; 1,78]	1,75 [1,72; 1,79]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	1,68 [1,66; 1,75]	1,73 [1,7; 1,78]	1,89 [1,8; 1,98]	2,03 [1,87; 2,09]
	P	1,000000	0,253759	0,000163	0,000001

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали.

Как видно из Таблицы 84, на 3 месяце терапии наблюдалась тенденция к увеличению RHI в обеих группах. На 6 месяце лечения у пациентов, ночная вентиляция которых продолжалась более 6 ч/ночь, значения RHI были статистически значимо лучше по сравнению с другой группой, прирост RHI относительно исходного уровня составил 12,5%, в группе CPAP 4–6 ч/ночь 1,8%. Та же тенденция прослеживалась к концу наблюдения. По сравнению с исходными значениями прирост показателя RHI на 12 месяце составил в группах CPAP 4-6 часов/> 6 часов в ночь 3,5%/20,8%, соответственно.

Таким образом, длительно проводимая респираторная поддержка более 6 ч/ночь, может рассматриваться в качестве дополнительной составляющей комплексного лечения пациентов с ОАС, способной потенциально модифицировать метаболические нарушения, содействовать коррекции таких факторов сердечно-сосудистых осложнений, как висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушенный углеводный обмен, инсулинорезистентность, гиперурикемия, хроническое неспецифическое воспаление. Кроме того, CPAP > 6 ч/ночь может обеспечивать эффективную ангиопротекцию, улучшение микроциркуляции и эндотелиальной функции мелких сосудов.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов СРАР-терапии на показатели «офисного» АД, СМАД у пациентов с ОАС. Сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов СРАР-терапии по показателям офисного САД и ДАД представлено в Таблице 85.

Таблица 85 – Показатели артериального давления при офисном измерении у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р				
САД, мм рт.ст.	СРАР 4-6 ч.* (n=18)	148,5 [143; 152]	144 [140; 145]	139,5 [138; 141]	135 [133; 139]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	147,5 [140; 149]	132,5 [127; 136]	120 [118; 121]	118,5 [118; 120]
	Р	0,252036	0,000042	0,000002	0,000001
ДАД, мм рт.ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	94,5 [90; 96]	94 [89; 96]	92,5 [87; 96]	87,5 [82; 94]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	93 [88; 95]	86,5 [84; 88]	76 [75; 78]	75 [72; 77]
	Р	0,598808	0,000668	0,000001	0,000002

Примечание: Ме – медиана [Q1–нижний квартиль, Q3– верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Р – тест Манна-Уитни; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

По показателям «офисного» САД и ДАД группы статистически значимо отличались между собой на 3 месяце лечения. В группе СРАР > 6 ч/ночь, происходило уменьшение САД/ДАД на 10,2%/6,9%, соответственно, к 6 месяцу на 18,6%/18,3%, соответственно и у всех пациентов были достигнуты целевые значения АД. В группе СРАР 4–6 ч/ночь убывание САД/ДАД к 3 месяцу было незначительным 3%/0,5%, к 6 месяцу составило 6,1%/2,1%, к 12 месяцу – 9,1%/7,4%. Возникшие различия групп сохранялись на двух последующих визитах.

Сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов респираторной поддержки по показателям СМАД представлено в Таблице 86.

Таблица 86 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни				
САД (24 часа), мм рт.ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	135,5 [132; 138]	135,5 [132; 138]	134,5 [132; 138]	130 [129; 133]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	132,5 [128; 137]	122 [121; 130]	115 [112; 118]	114 [111; 117]
	Р	0,134326	0,000072	0,000002	0,000001
ДАД (24 часа), мм рт. ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	83 [80; 85]	83 [80; 85]	83 [80; 85]	79,5 [76; 82]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	83 [80; 85]	78,5 [73; 80]	66 [64; 69]	64 [63; 69]
	Р	0,835373	0,005409	0,000001	0,000005
Вар.САД (ночь), мм рт.ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	14,5 [11; 17]	14 [11; 16]	14 [11; 16]	13 [11; 14]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	15 [10; 16]	9 [9; 10]	9 [8; 10]	8 [7; 9]
	Р	0,822706	0,000004	0,000005	0,000001
Вар.ДАД (ночь), мм рт.ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	12 [10; 14]	12 [10; 13]	12 [10; 13]	11 [10; 12]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	12 [8; 13]	7 [6; 8]	5 [5; 7]	5 [5; 6]
	Р	0,712285	0,000014	0,000003	0,000001
СУП САД, мм рт.ст./ч.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	25,5 [18; 29]	21 [17; 26]	17 [16; 21]	12 [11; 15]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	28 [19; 29]	10,5 [9; 12]	6,5 [5; 8]	5 [5; 6]
	Р	0,714548	0,000001	0,000005	0,000005
СУП ДАД, мм рт.ст./ч.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	23,5 [13; 26]	21 [13; 25]	12 [10; 18]	7 [6; 10]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	24 [14; 26]	7 [6; 9]	4 [3; 5]	3 [3; 4]
	Р	0,702881	0,000003	0,000005	0,000005

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; Вар.САД/ДАД – вариабельность систолического и диастолического артериального давления; СУП САД/ДАД – скорость утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления.

Пациенты, получавшие лечение СРАР > 6 ч/ночь, уже на 3 месяце терапии продемонстрировали клинически и статистически значимо лучшее снижение среднесуточного САД и ДАД, низкую вариабельность САД и ДАД в ночные часы, уменьшение скорости утреннего подъёма АД. У всех 18 (100%) пациентов группы наблюдалась нормализация суточного профиля АД. При этом в группе СРАР 4–6 ч/ночь нормальный суточный индекс в этой контрольной точке зарегистрирован только 4 (22,2%) больных и у 16 (88,8%) участников в конце исследования. Возникшие различия групп сохранялись в контрольных точках на всем протяжении лечения.

Сравнение длительности сеансов СРАР-терапии 4–6 часов/ > 6 часов в ночь показывает клинически и статистически значимое преимущество длительного ночного использования респираторной поддержки у пациентов с ОАС для достижения максимального антигипертензивного эффекта комбинированной терапии, устранения триггерных механизмов острых сосудистых катастроф в условиях хронической гиперреактивации СНС, интермиттирующей гипоксии, прогностически неблагоприятном суточном ритме АД, чрезмерном повышении АД в ранние утренние часы у таких больных.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на показатели эхокардиографии и доплерографии сердца и сосудов у пациентов с ОАС исследуемых групп. Сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов респираторной поддержки по структурным и функциональным параметрам левых камер сердца представлено в Таблице 87

На 12 месяце исследования статистически значимые положительные эффекты СРАР > 6 ч/ночь наблюдались по показателям линейных размеров ЛП и индексированных объёмов ЛП, что указывает на способность СРАР-терапии продолжительностью более 6 ч/ночь положительно влиять на степень и длительность повышения давления наполнения левого предсердия, возможно снижая риск фибрилляции предсердий и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ОАС.

Таблица 87 – Эхокардиографические показатели левых отделов сердца у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни			
ЛП, см	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	4,2 [4,0; 4,4]	4,2 [4,0; 4,4]	4,1 [4,0; 4,3]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	4,3 [3,9; 4,5]	4,1 [3,8; 4,3]	3,8 [3,6; 4,1]
	Р	0,544865	0,398988	0,019185
	Р, тест Манна-Уитни			
ИОЛП, мл/м ²	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	29,5 [28; 31]	29,5 [28; 31]	29 [28; 31]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	30,5 [28; 33]	29,5 [26; 31]	27 [25; 29]
	Р	0,534172	0,512808	0,024356
КДО ЛЖ, мл	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	128,5 [120; 154]	128,5 [120; 154]	128,5 [120; 151]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	132 [123; 137]	131 [123; 137]	131 [123; 137]
	Р	0,987369	0,974739	0,874192
КСО ЛЖ, мл	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	48,5 [44; 59]	48 [43; 58]	48 [42; 57]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	46,5 [39; 56]	44,5 [36; 53]	42,5 [36; 51]
	Р	0,446926	0,188528	0,109550
ФВ ЛЖ, %	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	63 [60; 64]	63 [61; 64]	63 [61; 65]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	63 [59; 66]	65 [61; 68]	67 [62; 68]
	Р	0,949026	0,209130	0,037269
ИММЛЖ, г/м ²	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	119 [116; 125]	115,5 [114; 123]	114 [113; 121]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	123 [116; 130]	108 [100; 115]	102 [98; 111]
	Р	0,567822	0,002413	0,000084

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; ЛП – левое предсердие, ИОЛП – индекс объема ЛП, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Структурные и функциональные показатели левого желудочка у пациентов с ОАС обеих групп были сопоставимы в исходной точке. Сравнительный анализ показал отсутствие различий групп по показателям КДО ЛЖ и КСО ЛЖ в контрольных точках.

По показателю ФВ ЛЖ группы статистически значимо различались между собой к концу наблюдения. В группе, где СРАР-терапия проводилась > 6 ч/ночь, происходило увеличение ФВ ЛЖ на 6,3%. В группе СРАР 4–6 ч/ночь прироста медианы данного показателя к 12 месяцу выявлено не было.

Учитывая высокую клиническую значимость индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), как эхокардиологического критерия ГЛЖ, было важно отследить потенциал вентиляционной поддержки в способности вызывать регресс ГЛЖ у пациентов ОАС на фоне подобранной АГТ. Данные, представленные в Таблице 87, показывают, что к 6 месяцу лечения у пациентов с ночной вентиляцией продолжительностью более 6 ч/ночь значения ИММЛЖ были клинически и статистически значимо ниже по сравнению с другой группой. Важно отметить, что тенденция к регрессу ГЛЖ отмечалась даже у 4 пациентов группы СРАР 4–6 ч/ночь, которые не достигали целевых значений АД. Данный факт может указывать на возможный механизм органопротективного действия СРАР-терапии, не связанный со степенью снижения артериального давления у пациентов с ОАС. Возникшее различие групп сохранялось на 12 месяце лечения. Убывание медианы ИММЛЖ в группе СРАР > 6 ч/ночь на 6 месяце составило – 12,2% и – 17,1% в конце исследования, в группе СРАР 4–6 ч/ночь – 2,9% и 12,2% соответственно.

Регресс ГЛЖ у наших пациентов на фоне СРАР-терапии вероятно связан с блокированием тех патогенетических механизмов ОАС (гиперактивация СНС, гипоксия/реоксигенация, повышение отрицательного внутригрудного давления), которые запускают ремоделирование ЛЖ и его гипертрофию, и устранение которых невозможно только с помощью лекарственной антигипертензивной терапии. Результаты нашей работы показывают клинически и статистически значимое преимущество СРАР-терапии продолжительностью более 6 ч/ночь в уменьшении ИММЛЖ, и как следствие снижение риска кардиоваскулярных, почечных и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ОАС.

В задачи исследования входило изучение влияния СРАР-терапии с разной длительностью сеансов на размеры и функции правых камер сердца (Таблица 88).

Таблица 88 – Эхокардиографические показатели правых отделов сердца у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни;			
ИОПП, мл/м ²	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	30 [28; 34]	30 [28; 33]	30 [28; 33]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	29 [28; 34]	29 [28; 32]	25 [24; 31]
	Р	0,822706	0,473485	0,031575
ПЖ базальный диаметр, см	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	3,35 [3,1; 3,70]	3,35 [3,1; 3,60]	3,35 [3,0; 3,60]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,60 [3,2; 3,9]	3,3 [3,0; 3,7]	3,1 [2,8; 3,5]
	Р	0,309173	0,949288	0,2003776
ТЭЖ, мм	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	6,75 [6,0; 7,3]	6,6 [6,0; 7,0]	6,4 [6,0; 7,0]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	7,0 [6,0; 8,0]	6,5 [5,5; 7,5]	5,3 [4,8; 6,0]
	Р	0,403219	0,823945	0,006835
ТАРСЕ, мм	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	21 [20; 24]	21 [20; 24]	22 [21; 25]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	21 [20; 24]	26 [23; 26]	27 [24; 27]
	Р	0,974243	0,001782	0,000983
СДЛА, мм рт. ст.	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	34,5 [31; 39]	32,5 [30; 37]	31 [29; 33]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	33,5 [30; 40]	28,5 [25; 31]	24,5 [22; 28]
	Р	0,924114	0,003703	0,000024

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; ПП – правое предсердие, ИОПП – индекс объема ПП, ПЖ – правый желудочек, ТЭЖ – толщина эпикардального жира, ТАРСЕ – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии.

Согласно данным Таблицы 88 индексированный объем ПП статистически значимо различался между группами на 12 месяце лечения. Измерение базального диаметра полости ПЖ не показало статистически значимых различий между группами на протяжении всего периода наблюдения. По всей видимости это связано с изначально более высокими значениями указанного показателя в группе СРАР > 6 ч/ночь.

В своём исследовании для оценки систолической функции ПЖ на фоне разной длительности проведения СРАР-терапии мы ориентировались на смещение кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Медианы показателя TAPSE значительно различались между группами на 6 месяце лечения. Возникшие различия групп сохранялись на финальном визите. Увеличение данного параметра в группах СРАР 4–6 часов/> 6 часов в ночь на 6 месяце составило 0%/ + 23,8% соответственно, на 12 месяце + 4,8%/ + 28,6% соответственно.

На 6 месяце лечения обнаружено клинически и статистически значимое различие между группами по показателю СДЛА. В группе СРАР 4–6 ч/ночь СДЛА снизилось на 5,8%, в группе СРАР > 6 ч/ночь на 14,9 %, на 12 месяце лечения на 10,1 % и 26,8% соответственно, достигая нормальных величин в группе с более продолжительным временем ночной вентиляции.

Таким образом, у пациентов с ОАС через полгода регулярной вентиляции при продолжительности СРАР > 6 ч/ночь наблюдается значимое увеличение систолической функции ПЖ. В сочетании с нормализацией СДЛА можно предполагать, что респираторная поддержка на протяжении всего сна улучшает циркуляцию в малом круге кровообращения, возвращая ПЖ к нормальной работе в условиях низкого лёгочного сопротивления и низкой постнагрузки.

Как видно из Таблицы 88, исходно ТЭЖ была сопоставима в обеих группах пациентов с ОАС. На 6 месяце лечения наблюдалось снижение ТЭЖ в обеих группах больных СРАР 4–6 часов/> 6 часов в ночь – 2,2%/ – 7,1% и на финальном визите – 5,2%/ – 24,3%, соответственно. Клинически и статистически значимая разница между группами по показателю ТЭЖ, обнаруженная на 12 месяце исследования, говорит в пользу использования СРАР > 6 ч/ночь.

Уменьшение ТЭЖ, как висцерального жирового депо и активной гормон продуцирующей системы, должно способствовать снижению риска сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у пациентов с ОАС.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на показатели пищевого поведения по опроснику DEBQ и трёхфакторному опроснику Стункарда у пациентов с ОАС представлены в Таблице 89 и 90.

Таблица 89 – Показатели пищевого поведения по опроснику DEBQ у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни			
Ограничительное ПП, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	2,3 [1,9; 2,4]	2,3 [2,0; 2,4]	2,4 [2,3; 2,5]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	2,2 [1,8; 2,4]	2,5 [2,2; 2,8]	3,0 [2,4; 3,4]
	Р	0,747657	0,036261	0,002997
Эмоциогенное ПП, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	1,6 [1,4; 1,9]	1,6 [1,4; 1,9]	1,6 [1,3; 1,9]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	1,8 [1,6; 2,8]	1,6 [1,3; 2,4]	1,5 [1,2; 2,2]
	Р	0,103145	0,642987	0,236985
Экстернальное ПП, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	2,8 [2,6; 3,0]	2,8 [2,6; 3,0]	2,8 [2,6; 3,0]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	3,1 [2,7; 3,3]	2,7 [2,5; 3,1]	2,5 [2,2; 2,9]
	Р	0,220350	0,454021	0,023563

Примечание: Ме–медиана [Q1–нижний квартиль, Q3–верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали; ПП – пищевое поведение.

Таблица 90 – Показатели пищевого поведения по трёхфакторному опроснику Стункарда у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	6 месяц	12 месяц
	Р, тест Манна-Уитни			
I фактор - когнитивно ограничительное ПП, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	5 [3; 6]	5 [3; 6]	5 [4; 6]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	5 [4; 6]	7 [6; 8]	9 [9; 9]
	Р	0,721935	0,001391	0,000007
II фактор - эмоциогенная еда, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	4,5 [3; 7]	4,5 [3; 7]	4,5 [3; 7]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	6,5 [4; 8]	4,5 [3; 7]	3,0 [2; 4]
	Р	0,404589	0,602655	0,027608
III фактор - сила голода, баллы	СРАР 4-6 ч.*, (n=18)	2,5 [2; 4]	2,5 [2; 4]	2,5 [2; 4]
	СРАР > 6 ч.*, (n=18)	2 [2; 5]	2 [2; 4]	1 [1; 2]
	Р	0,918983	0,579571	0,002918

Примечание: Ме – медиана [Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль]; *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали

По показателям ПП группы исходно были сопоставимы между собой. В

группе СРАР 4–6 ч/ночь все показатели ПП, за исключением ограничительного ПП по опроснику DEBQ, где наблюдалась незначительная тенденция к увеличению, остались без изменений. Снижение ИМТ в группе СРАР > 6 ч/ночь сопровождалось увеличением уровня ограничительного ПП и уменьшением уровня экстернального ПП по опроснику DEBQ. Статистически значимо группы различались на 6 месяце лечения по ограничительному ПП, в конце исследования по экстернальному ПП. Статистически значимых межгрупповых различий медиан эмоциогенного ПП по опроснику DEBQ в ходе исследования выявлено не было. Анализ ПП по опроснику Стункарда показал статистически значимую разницу между группами на 12 месяце лечения по всем трем факторам. У большинства участников в группе СРАР > 6 ч/ночь изменения ПП сопровождалось сокращением случаев переедания, ослаблением или полным отказом от обильных приёмов пищи вечером и перед сном, увеличением времени от момента приёма пищи до засыпания, улучшением настроения, уменьшением вспыльчивости и раздражительности, более лёгким соблюдением предписанных рекомендаций по модификации образа жизни и режима питания.

РЕЗУЛЬТАТ: наши данные наглядно продемонстрировали клинически и статистически значимые положительные эффекты СРАР > 6 ч/ночь в отношении коррекции висцерального ожирения, углеводного, липидного и пуринового обменов, уменьшения резистентности к инсулину, снижения уровня лептина и СРБ, повышения уровня тестостерона в крови. СРАР > 6 ч/ночь в сочетании с подобранной АГТ в течение года у пациентов с ОАС и АГ, представила не только клинически значимое снижение офисного АД и положительные изменения большинства параметров СМАД, но и оказала воздействие на ремоделирование миокарда ЛЖ и функцию эндотелия. По окончании исследования 83,3% пациентов группы СРАР > 6 ч/ночь выработали правильные привычки питания. Таким образом, у пациентов с ОАС и ожирением, метаболическими нарушениями целесообразно продолжительное использование респираторной поддержки более 6 ч/ночь не менее 12 месяцев для достижения показателей «метаболического здоровья», снижения рисков ССО, улучшения прогноза и качества жизни.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературным данным, течение ОАС сопровождается нарушениями липидного, углеводного и пуринового обмена [103], но при этом ОАС до сегодняшнего дня не включён в перечень заболеваний, при которых обязательно проводится диагностика метаболического статуса пациентов. Возможно, это связано с ограниченной доказательной базой, противоречивостью результатов проведённых исследований, низкой выявляемостью пациентов с ОАС и фактически отсутствием диспансерного наблюдения за данной категорией больных. По этой причине, в задачи нашего исследования входил анализ исходных показателей метаболического профиля больных с разной степенью тяжести ОАС, изучение факторов, влияющих на развитие нарушений разных видов обмена. Кроме того, диссертационная работа включала в себя комплексное лечение, включающее СРАР-терапию, позволяющего эффективно контролировать метаболическое здоровье таких пациентов.

Реальная распространённость ранних нарушений углеводного обмена у пациентов с ОАС мало изучена, лишь единичные исследования посвящены больным с лёгким степенью тяжести ОАС [280]. При этом позднее обнаружение нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак влечёт за собой запоздалую диагностику СД 2 типа, прогрессирование его осложнений и в дальнейшем низкую эффективность пероральных сахароснижающих препаратов. В нашем исследовании по данным перорального глюкозотолерантного теста НГН и/или НТГ обнаружены у 26 (25,5 %) пациентов группы лёгкого ОАС, у 38 (38,8 %) и у 97 (57,1 %) пациентов групп среднетяжёлого и тяжёлого ОАС соответственно. Полученные результаты не противоречат данным РКИ, согласно которым, нарушения углеводного обмена выявлены у 29,6% пациентов с лёгким, у 50% пациентов со среднетяжелым и у 61,8% больных с тяжёлым апноэ [70]. Кроме того, результаты анкетирования пациентов по шкале FINDRISC, показали повышенную вероятность развития СД 2 типа в течение 10 лет в группе лёгкого ОАС у 37 (36,3 %) пациентов, в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС у 51 (52,0

%) и 118 (70,2 %) пациентов соответственно. Значения гликированного гемоглобина (HbA1c) коррелируют с уровнем глюкозы плазмы крови и прямо пропорциональны средним её показателям за предшествующие 1–3 месяца. Нормой признается уровень HbA1c < 5,7%, при HbA1c $\geq$ 6,5% устанавливается диагноз СД 2 типа [5]. По нашим данным, повышение уровня HbA1c происходило по мере увеличения степени тяжести ночных дыхательных расстройств, что совпадает с результатами ранее опубликованных работ. Количество пациентов, имеющих уровень HbA1c 5,7–6,4% (категория повышенного риска СД), преобладало в группе тяжелого ОАС 78 (46,4%) пациентов, но при этом в группе легкого и среднетяжелого ОАС также выявлялись такие больные – 31 (30,4%) и 36 (36,7%) пациентов соответственно. В исследовании S. Ryan и соавт. (2017) у пациентов с ОАС высокий уровень глюкозы натощак и HbA1c отмечался независимо от ИМТ. Было сделан вывод о том, что ОАС повышает риск развития СД 2 типа через патофизиологические механизмы, отличные от таковых при ожирении [265]. Обобщая изложенные факты, мы считаем целесообразным говорить о включении перорального теста толерантности к глюкозе и определения уровня HbA1c в программу профилактических осмотров пациентов с ОАС из групп риска.

В нашей работе показатели уровня базального инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) увеличивались по мере нарастания степени тяжести ОАС. При этом инсулинорезистентность (ИР) выявлялась более чем у 80 % пациентов в каждой из групп. Достаточное количество научных публикаций подтверждает взаимосвязь между ОАС, повышением инсулина и развитием ИР. Более того, установлено, что каждое дополнительное апноэ в течение 1 часа сна увеличивает уровень инсулина натощак и НОМА-IR на 0,5% [265]. При этом степень инсулинорезистентности напрямую коррелирует с ночной гипоксией у пациентов с ОАС, не страдающих ожирением [68]. Развитие ИР у пациентов с ОАС может быть связано с нарушением как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала [14]. Может сформироваться ИР мышечной, жировой и печеночной тканей. Интермиттирующая гипоксемия и

фрагментация сна при регулярных глоточных коллапсах вызывают повышение СНС и уровня катехоламинов в результате поломки в работе гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Катехоламины стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона [255]. ИР гепатоцитов искажает активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, в результате увеличивается синтез и секреция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС-ЛПНП, снижается уровень ХС-ЛПВП. Накопление липидов в островковых клетках поджелудочной железы оказывает на них токсическое воздействие. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы у больных с обструктивным апноэ во сне формируется НГН и/или НТГ, позднее СД 2 типа [149]. Кроме того, обсуждается способность ИГ нарушать углеводный обмен и вызывать ИР независимо от активации автономной нервной системы. Авторы одного из исследований, в котором изучались 150 мужчин среднего возраста с повышенной массой тела и ночными дыхательными расстройствами, продемонстрировали высокие шансы на ухудшение толерантности к глюкозе (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,11 до 3,56) в случае уменьшения насыщения кислородом на 4% [257]. В исследовании К.М. Olmanns и соавт. (2004) на 14 здоровых мужчинах выявлено, что острая гипоксия и падение сатурации до 75% приводит к нарушению толерантности к глюкозе [240]. М. Louis и соавт. (2009) опубликовали результаты экспериментального односторонне-слепого рандомизированного исследования по влиянию ИГ на обмен глюкозы во время бодрствования у 13 здоровых добровольцев [196]. Острые и хронические заболевания, курение, ожирение, работа с ночными дежурствами, нарушение цикла сон-бодрствование, ночной сон < 7 часов и наличие ОАС по результатам полисомнографии были критериями исключения из исследования. Отобранным здоровым добровольцам в два различных дня на протяжении 5 часов искусственно создавалась модель ИГ. Исследуемые вдыхали комнатный воздух попеременно с газовой смесью с низким содержанием кислорода (до 85%). По истечении 5 часов всем проводился внутривенный глюкозотолерантный тест. Авторы показали, что ИГ ухудшает обмен глюкозы и снижает чувствительность тканей к инсулину. Был сделан

вывод, что при исключении других патофизиологических механизмов ИГ занимает ключевую позицию в развитии метаболических нарушений у пациентов с ОАС. В экспериментальной доклинической модели было показано, что воздействие ИГ в течение 2 недель индуцирует системную инсулинорезистентность, связанную с нарушением канонического сигнального пути инсулина в печени, жировой ткани и поперечнополосатых скелетных мышцах у мышей [290]. Уже в клиническом исследовании было установлено, что ИГ во время бодрствования вызывает снижение чувствительности к инсулину на 17 % без увеличения его секреции [232].

С другой стороны, не только острая, но и хроническая гипоксия, инициируя воспалительную реакцию и последующую дисфункцию жировой ткани, играет роль в развитии ИР [222]. При регулярном снижении уровня кислорода в крови во время ночного сна формируется гипертрофия адипоцитов, клеточная инфильтрация, фиброз, локальные изменения микроциркуляции, повышение в крови уровня неспецифических маркеров воспаления, что снижает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ОАС. В нашей работе для оценки диагностических возможностей клинических данных, антропометрических показателей и результатов компьютерной сомнографии в выявлении увеличения НОМА-IR мы выполнили ROC-анализ в общей когорте пациентов с ОАС (n=368), по результатам которого был выбран показатель сонливости по шкале Эпфорт с наибольшей площадью под ROC-кривой и сформулировано правило: если у пациента с ОАС уровень сонливости по шкале Эпфорт $\geq 9,5$ баллов, то вероятность наличия у него инсулинорезистентности составляет от 97% до 100%. Как известно, именно уровень сонливости отражает у пациентов с ОАС степень хронической ночной гипоксии головного мозга. Другие исследования сообщают о связи сонливости с такими неблагоприятными событиями, как гипергликемия, дислипидемия и системная гипертензия, независимо от веса тела и иных сопутствующих факторов [109].

Архитектура нормального сна характеризуется фазой медленного (NREM-сон, медленноволнового, синхронизированного, ортодоксального) сна,

представленной 4 стадиями (стадия 1, 2 - поверхностный сон, стадия 3, 4 - глубокий или «дельта» сон) и фазой быстрого (парадоксального, сон со сновидениями или REM-сон) сна, последовательно сменяющимися друг друга от 4 до 6 раз за ночь. Стадия глубокого сна наиболее важна с точки зрения нейрогормонального баланса [19, 55]. Анализ основных полиграфических параметров в нашем исследовании выявил клинически значимую редукцию глубоких стадий сна у пациентов со среднетяжелым и особенно тяжелым ОАС, что также могло повлиять на развитие ИР, повышение уровня HbA1c у наших больных. Ведь установлено, что сокращение фазы глубокого сна уменьшает чувствительность тканей к инсулину на 25% без компенсаторного увеличения его секреции, приводит к НТГ и коррелирует с высокими концентрациями HbA1c. В эпидемиологическом исследовании О. Itani и соавт. (2017) было установлено, что уменьшение сна ≤ 6 ч/ночь связано с плохим прогнозом, включая развитие НТГ, СД 2 типа и повышение смертности [145]. В нашем исследовании жалобы на нарушения сна, частые пробуждения предъявили 92% пациентов всех групп. Интересно, что регулярные микропробуждения у пациентов с ОАС могут изменить циркадный ритм и секрецию мелатонина. Изоформы рецептора мелатонина обнаружены в β и α - клетках поджелудочной железы, что дает возможность мелатонину модулировать секрецию инсулина. В других исследованиях обнаружена корреляционная связь между тяжелым ОАС и низким ночным уровнем мелатонина, который определяет плохой контроль гликемии и увеличивал риск СД 2 типа [260].

Анализ показателей липидного обмена в нашем исследовании показал возрастание в сыворотке крови концентрации ХС-ЛПНП, Апо-В, триглицеридов и снижение ХС-ЛПВП по мере увеличения ИАГ, что совпадает с результатами ранее опубликованных работ [159]. При этом статистической разницы по уровню общего холестерина в группах выявлено не было. По литературным данным отношения между ОАС и дислипидемией остаются не до конца изученными. Исследования китайских ученых выявили независимую связь между ОАС и развитием дислипидемии [313]. Самый большой набор данных поперечного

исследования «Sleep Heart Health Study» показал, что уровни общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови натошак напрямую коррелировали, а уровни ХС-ЛПВП обратно коррелировали с ИАГ у мужчин в возрасте до 65 лет [202]. Установлено, что компоненты дислипидемии складываются вне зависимости от тяжести ОАС [125] и существуют независимые ассоциации между высокими значениями триглицеридов, низкими уровнями ХС-ЛПВП и тяжестью ночной гипоксемии, оцениваемой по индексу десатурации [296]. «Европейская База Данных Сна» опубликовала информацию о том, что степень тяжести ОАС связана с общим холестерином, а не с ХС-ЛПВП [128].

Известно, что ИГ и активация СНС стимулируют липолиз в печени и вызывают общее накопление эктопических липидов. Внутриклеточная аккумуляция липидов затем нарушает передачу сигналов инсулина и вызывает ИР в мышцах и печени, инициируя порочный круг. Кроме того, на животных моделях было показано, что ИГ на протяжении 4 недель индуцирует повышение уровня общего холестерина, ЛПОНП, ТГ и является мощным механизмом развития атеросклероза [305]. ROC-анализ, проведённый в общей когорте наших больных, позволил сформулировать правило, при котором, пациенты с ОАС с индексом десатураций $\geq 6,65$ соб./час, имеют вероятность развития гипертриглицеридемии от 97% до 99%, что определяет гипоксемию как лучший маркёр, чем ИАГ для выявления дислипидемии у пациентов с ОАС. Подобные предположения высказывались в ранее опубликованных работах [280].

Ещё одним объяснением дислипидемии у пациентов с ОАС может стать изменение структуры и продолжительности сна [310]. Показана связь нарушений липидного обмена с ограничением времени сна, пагубное влияние уменьшения сна на снижение ХС-ЛПВП [313]. Ограничение сна нарушает работу цикла трикарбоновых кислот, являющимся ключевым этапом «дыхания» клеток, выполняющим энергетическую роль и пластическую функции. В итоге происходит сбой синтеза ряда аминокислот, углеводов, усиливается липогенез, нарушается работа цикла трикарбоновых кислот, являющимся ключевым этапом «дыхания» клеток, выполняющим энергетическую роль и пластическую функции.

В итоге происходит сбой синтеза ряда аминокислот, углеводов, усиливается липогенез [174]. Большинство исследований поддерживают идею независимой ассоциации ОАС с механизмами преждевременного развития атеросклероза. Если учесть, что атеросклеротическое повреждение сосудов не только обусловлено нарушением липидного обмена, но и хроническим воспалением эндотелиальной стенки, то как раз ОАС, способно вызывать оба процесса независимо от ожирения и самостоятельно выступать в качестве фактора риска развития атеросклероза у молодых пациентов [81]. Учитывая данный факт, кроме оценки липидного профиля больных, мы изучали уровни нескольких циркулирующих провоспалительных биомаркеров (СРБ, фибриноген, гомоцистеин, мочевая кислота) и показатель RNI, коррелирующий с эндотелиальной функцией. В наше исследование были включены только те пациенты, которые не имели каких-либо острых или хронических сопутствующих заболеваний, следовательно, изменение указанных параметров не было вызвано другими факторами, кроме ОАС.

Общепризнанным маркёром высокого риска развития атеросклероза, ССЗ и неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений служит увеличение уровня СРБ более 3 мг/л среди людей без отягощённого кардиологического анамнеза [250]. СРБ – представитель семейства белков острофазового ответа, синтезируется в печени, повышается в ответ на секрецию интерлейкинов, других цитокинов макрофагами и Т-клетками. СРБ не проявляет суточной ритмичности и его уровни зависят от тяжести общей воспалительной реакции в организме. Накопление СРБ может происходить как в участках первичного повреждения сосуда, так и в зонах сформировавшегося коронарного атеросклероза. Благодаря своим опсонизирующим свойствам, СРБ в атеросклеротической бляшке способствует накоплению моноцитов, потенцируя дисфункцию эндотелия за счет ингибирования высвобождения оксида азота. Кроме этого, СРБ может взаимодействовать с окисленными ХС-ЛПНП, лептиноподобными рецепторами 1-го типа и рецепторами–«мусорщиками» (scavenger receptor A), способен увеличивать экспрессию ингибитора активатора плазминогена, некоторых молекул адгезии, а также стимулировать синтез макрофагами моноцитарного

хемотаксического белка-1 и матриксных металлопротеиназ, дестабилизирующих АСБ. У пациентов с ОАС длительная устойчивая гипоксия активирует воспалительные реакции и увеличивает уровни провоспалительных цитокинов [187]. В нашем исследовании концентрация СРБ повышалась по мере увеличения степени тяжести ОАС, при этом значения СРБ выше 3 мг/л отмечены у 68 (67%) пациентов группы лёгкого ОАС, у 76 (77%) пациентов группы среднетяжелого ОАС, у 126 (75%) пациентов группы тяжёлого ОАС, что не противоречит данным ранее опубликованных метаанализов. Установлено, что больные с умеренным и тяжёлым ОАС по сравнению с лёгкой степенью заболевания имеют повышение таких маркеров воспаления, как высокочувствительный СРБ, гомоцистеин и гематокрит [139]. Однако в ряде случаев, взаимосвязь между показателями ИАГ и СРБ отсутствовала, возможно из-за сопутствующего «фатального ожирения» пациентов с ОАС [187]. Ожирение несомненно является сильным коморбидным фактором, затрудняющим изолированное изучение воспалительных биомаркеров у этих больных, поскольку оба заболевания поддерживают уровень системного воспаления. В работе С. Guillemainault и соавт. (2004) не обнаружено связи между ОАС и уровнем СРБ и сделан вывод, что только ИМТ связан с высоким уровнем белка [127]. До сих пор истинная взаимосвязь между уровнями СРБ и тяжестью ОАС является предметом обсуждения.

В своей работе мы установили сильную прямую корреляционную связь между уровнем СРБ и баллами по шкале сонливости Эпфорт, умеренную прямую корреляционную связь между уровнем СРБ и TSat90%, умеренную обратную корреляционную связь между уровнем СРБ и минимальной ночной сатурацией. При этом слабые корреляционные связи между уровнем СРБ и ИМТ, окружностью талии предполагает независимую ассоциацию ОАС с данным маркером воспаления. В ряде случаев обнаруживается связь между СРБ и степенью тяжести ОАС у пациентов без коморбидности. Эта связь, хотя и ослабленная, остается значимой после поправки на ИМТ и пол больных. Ряд авторов предлагает рассматривать СРБ в качестве маркера тяжести самого ОАС [116]. М. Nagayoshi и соавт. (2016) предположили, что уровень СРБ опосредует

ассоциацию между ОАС и СД 2-го типа [227], а J. Gaines и соавт. (2017) допустили, что уровень СРБ у пациентов с ОАС определяет большие шансы на вероятность АГ и гипергликемии по сравнению с ИАГ [110]. Был сделан вывод, что измерение СРБ позволит выявлять больных с кардиометаболическим риском даже при легком и среднетяжелом ОАС [116, 139].

Опубликовано много работ в которых фибриноген, так же, как и СРБ, рассматривается в качестве прогностического маркера ССЗ [157]. По данным «Сотрудничества по изучению фибриногена», длительный его прирост на 1 г/л связан с удвоением риска в широком диапазоне основных ССЗ у здоровых взрослых среднего возраста [97]. Обнаружено, что концентрации фибриногена в плазме повышены у пациентов с ОАС и связаны с тяжестью заболевания, остаются повышенными даже после поправки на сопутствующие заболевания, такие как АГ или ИБС, что совпадает с результатами нашей работы [69, 189]. Увеличение уровня фибриногена у пациентов с ОАС может иметь важные клинические последствия. Фибриноген усиливает тромбоз и способствует прогрессированию атеросклероза за счет воздействия на агрегацию тромбоцитов, реологию крови и повреждение эндотелиальных клеток [77], является важным связующим звеном между ОАС и ССЗ [198]. Точный механизм, объясняющий взаимосвязь ОАС и повышение фибриногена, до конца не ясен. Увеличение концентрации фибриногена в плазме крови у пациентов с ОАС может быть связано с комбинированными эффектами повреждения биохимической и нейрогуморальной регуляции, воспалением и нарушением метаболизма, вызванных увеличением количества активных форм кислорода (ROS) и оксидативным стрессом. Кроме того, нарушения сна приводят к активации воспалительного процесса и повышению уровня СРБ и фибриногена, а также уменьшение сна у здоровых людей ≤ 4 ч/ночь на протяжении 10 дней вызывает повышение концентрации СРБ. По всей видимости, существует двунаправленная связь и провоспалительные цитокины вовлечены в физиологическую регуляцию самого сна [177] и повышение их секреции или экзогенное введение связано с избыточной дневной сонливостью и мышечной слабостью у пациентов [169].

В научных работах последних лет обсуждается роль хронической бессимптомной гиперурикемии (ГУ) в качестве независимого фактора риска развития АГ, кардиоваскулярной патологии, хронической болезни почек, а также ее взаимосвязь с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [18]. Обнаружена связь между ОАС и повышением в сыворотке крови концентрации мочевой кислоты (МК), которая осталась статистически значимой даже после поправки на пол, возраст и ИМТ [328]. Анализ результатов нашего исследования показал клинически значимое повышение медианы уровня МК кислоты в группе тяжелого ОАС и увеличение частоты гиперурикемии от 48,0 % случаев в группе легкого ОАС до 90,5 % случаев в группе тяжелого ОАС, что не противоречит исследованиям, устанавливающим значимые линейные связи между ИАГ и уровнем мочевой кислоты [84].

Гиперурикемия у пациентов с ОАС увеличивает риск развития подагры и кардиоваскулярной патологии, и пациенты с ОАС с высокими концентрациями МК подвержены риску развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, на что указывает повышенный уровень растворимого проатерогенного лиганда CD40 [175]. С одной стороны, способность мочевой кислоты снижать активность NO изменяет диастолическую функцию кровеносных сосудов и способствует их гипертонусу, что повышает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний пациентов с ОАС. С другой стороны, активные формы кислорода (один из важных продуктов метаболизма пуринов), накапливаясь в организме, влияют на перекисное окисление липидов, приводя к повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток сосудов, ускоряя прогрессирование атеросклероза. Кроме того, кристаллы уратов также могут откладываться на стенке кровеносных сосудов, напрямую вызывая эндотелиальную дисфункцию. Наконец, повышение МК в крови способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличивая риск тромбообразования [277].

Публикации последних лет показывают, что ОАС связано с ремоделированием сосудов и эндотелиальной дисфункцией [48]. Данные популяционных и клинических когортных исследований подтверждают

причинную связь между ОАС и частотой ССЗ, при этом эндотелиальная дисфункция считается ключевым пусковым механизмом [105]. Неинвазивная оценка функции периферического эндотелия представляет собой отличный суррогатный маркёр для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [121]. В нашей работе для оценки эндотелиальной функции сосудов использовалась технология измерения периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал) с расчётом RHI на приборе Endo-PAT2000 (Itamar Medical Ltd., Израиль), одобренном Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Недавний систематический обзор и метаанализ показал, что РАТ-технология сопоставима с таким методом оценки эндотелиальной дисфункции, как кровоток-опосредованное расширение плечевой артерии (FMD) [212]. С технической точки зрения, РАТ-технология имеет ряд преимуществ: полностью неинвазивна, проста в выполнении и менее подвержена вариабельности между наблюдениями, следовательно, легко воспроизводима. По опубликованным данным, пороговое значение индекса 1,67 с чувствительностью 82% и специфичность 77% выявляет дисфункцию эндотелия и коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, определяемой инвазивным методом при введении ацетилхолина в коронарные артерии, который признается «золотым стандартом» для ее диагностики [66, 160]. Мы обнаружили, что медиана данного показателя была статистически значимо ниже в группе тяжелого ОАС. Снижение RHI ниже указанного порогового значения несколько чаще выявлялось в группе тяжелого (47,6 % пациентов) и среднетяжелого (40,8 % пациентов) ОАС по сравнению с группой легкого (33,3% пациентов) ОАС ($p = 0,6785$, критерий χ^2). Наши результаты совпадают с данными недавнего метаанализа, показавшего что тяжелое ОАС и ночная гипоксемия связаны с повышенным риском эндотелиальной дисфункции после поправки на возраст, пол, диастолическое артериальное давление, сопутствующие метаболические заболевания [63]. Мнение о том, что среднетяжелое и тяжелое ОАС может нарушать функцию эндотелия противоречит недавнему исследованию эндотелиальной дисфункции среди пациентов с ОАС с ИАГ > 15 соб./ч с нормальным метаболизмом [172].

Объединив сводные данные из 11 исследований «случай-контроль», включающих в общей сложности 445 пациентов, Wang и соавт. (2015) обнаружили, что функция эндотелия, оцениваемая с помощью FMD, была ниже у пациентов с ОАС по сравнению с контрольной группой [304]. Авторы выполнили мета-регрессию, чтобы изучить факторы, потенциально влияющие на эндотелий сосудов пациентов с ОАС, оцениваемый при FMD. Во всей популяции пациентов с ОАС связь между ОАС и FMD была значительно изменена ИМТ и триглицеридами сыворотки. И наоборот, ни один из факторов, способных повлиять на результат, существенно не изменил ассоциацию в группах пациентов среднетяжелого и тяжелого ОАС. Однако данный метаанализ имеет потенциальные ограничения, связанные с использованием FMD, недостатками которого являются сложность качественного выполнения из-за вариабельности внутри и между операторами, наличия разнородных протоколов выполнения и необходимости стандартизации [111]. С другой стороны, имеет значение гетерогенность небольших одноцентровых исследований и исключение пациентов с традиционно известными факторами риска ССЗ, такими как гипертония, диабет, дислипидемия. Объединив данные о скорости пульсовой волны (PWV) из пяти исследований с участием 253 пациентов, авторы пришли к выводу о том, что ОАС увеличивает жесткость артерий [304]. Этот вывод не был подтвержден недавним метаанализом индивидуальных данных пациентов, проведенный М. Joyeux-Faure и соавт. (2018). В нём использовались показатели отдельных респондентов из девяти исследований, проведенных одним и тем же центром с участием 893 хорошо отобранных пациентов, а PWV измерялась с использованием единой методики для всех исследований. Авторы пришли к выводу, что повышение жесткости артерий у пациентов с ОАС в большей степени была обусловлена общепринятыми факторами риска ССЗ (возраст, АГ и СД 2 типа), чем ИАГ [155]. В отличие от него в метаанализе V. Bironneau и соавт. (2020) предоставлены доказательства в поддержку независимой связи между тяжестью ОАС, ночной гипоксемией и эндотелиальной дисфункцией после поправки на традиционные факторы риска формирования кардиоваскулярных заболеваний [63]. На это

очевидное несоответствие могли повлиять несколько факторов. В метаанализ М. Joyeux-Faure и соавт. (2018) были включены пациенты с очень высокой распространенностью артериальной гипертензии (78%) и СД 2 типа (45%), а в метаанализе V. Bironneau и соавт. (2020) гипертензия, ожирение и диабет составляли 38,6%/30,4%/15,5% соответственно. Другая проблема касается возможного отсутствия корреляции между функцией эндотелия и показателями артериальной жесткости у пациентов с ОАС. Основными детерминантами величины отраженной волны являются сосудистые характеристики областей ветвления артерий и несоответствие импеданса между проксимальными и дистальными артериями, а не степень реактивности периферических сосудов [320]. Недавние исследования не установили корреляции между функцией эндотелия, оцениваемой с помощью РАТ, и жесткостью артерий, измеренной с помощью индекса аугментации и скорости пульсовой волны у пациентов с гипертензией или острым ишемическим инсультом [63, 151, 320].

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОАС обусловлено несколькими патофизиологическими механизмами [285]. Во-первых, снижение в крови уровня оксида азота, вызванного оксидативным стрессом, системным воспалением, продукцией мощных вазоконстрикторов. Во-вторых, ОАС связано с повышенным уровнем молекул адгезии (молекула внутриклеточной адгезии-1 [ICAM-1], молекула адгезии сосудистых клеток-1 [VCAM-1] и Е-селектин), а также с гиперкоагуляцией и нарушениями липидного обмена. Научные открытия предполагают, что циркулирующие микрочастицы также могут вносить вклад в патофизиологию сосудистых нарушений, связанных с ОАС, способствуя эндотелиальной дисфункции, воспалению и гиперреактивности сосудов [151].

По нашему мнению, внимание клиницистов должно распространяться не только на лечение, но и на профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОАС. Учитывая выраженную гетерогенность ОАС с точки зрения клинических фенотипов, сопутствующих заболеваний и исходов для здоровья [214], функцию эндотелия можно использовать в качестве прогностического инструмента для более точного выявления пациентов с ОАС с доклиническими

заболеваниями сосудов, но с высоким риском последующих нарушений [225]. Однако, направление пациентов на инструментальное обследование эндотелиальной функции, учитывая экономические затраты, должно быть строго аргументировано. В своей работе для выявления показателей, определяющих снижение RHI во всей когорте пациентов с ОАС, строилась многофакторная логит-регрессионная модель. В результате прямой пошаговой процедуры в модель включено 3 признака, все они статистически значимы: Stop Bang – шкала выявления ОАС (баллы); ESS – шкала сонливости Эпфорта (баллы); Satmean – средняя ночная сатурация (%). Первые два показателя рассчитываются при опросе больного, средняя ночная сатурация вычисляется при стандартной полиграфии. Таким образом, отобранные признаки легко воспроизводимы и не требуют дополнительных расходов. Учитывая, что все операционные характеристики имели высокие значения точечных и интервальных оценок, мы смогли сформулировать для применения на практике правила при которых вероятность иметь снижение индекса реактивной гиперемии составляет 73–83% при значении логит-регрессионной функции $P \geq 0,5$, при этом вероятность иметь нормальный индекс реактивной гиперемии гиперемии составляет 81–88% при значении логит-регрессионной функции $P < 0,5$.

Тем не менее, требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли оценка функции эндотелия с помощью РАТ-технологии прогнозировать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ОАС, т.к. до 50% таких больных имеют минимальные симптомы. Кроме того, установлено, что среди взрослых пациентов без ССЗ тяжелое ОАС независимо связано с повышенным риском эндотелиальной функции, что может предрасполагать к более высокому риску поздних сердечно-сосудистых событий [63]. В связи с этим, следует изучить вопрос предсказывает ли изменение функции эндотелия на фоне лечения ОАС лучший прогноз ССЗ у пациентов, у которых на момент постановки диагноза уже обнаруживается эндотелиальная дисфункция. К сожалению, в последнем метаанализе не был найден ответ на этот вопрос, поскольку основным ограничением работы V. Vironneau и соавт. (2020) стал наблюдательный дизайн

исследования, что исключало демонстрацию какой-либо временной или причинной связи между тяжелым ОАС и эндотелиальной дисфункцией.

Изменения гормонального профиля, выявленные у пациентов с ОАС, являлись факторами, влияющими на динамику веса тела и отягощающими метаболические нарушения у больных. Согласно опубликованным данным лептин, также известный как гормон сытости, влияет на аппетит, является главным посредником в потреблении пищи и энергетическом балансе тела [57]. Лептин вырабатывается адипоцитами жировой ткани и играет множество регулирующих ролей в метаболизме, иммунитете и воспалении, участвует в регуляции эмоционального состояния и настроения у человека, определяет особенности его пищевого поведения [183]. Кроме того, лептин оказывает воздействие на процессы образования новых форменных элементов крови и плазмы, кровеносных сосудов, иммунные процессы, обмен глюкозы и секрецию инсулина, репродуктивную функцию, иммунную систему, формирование костей за счет присутствия своих рецепторов во многих органах и системах [140].

Установлено, что пациенты с ОАС имеют повышенные уровни лептина в кровотоке [62]. В нашей работе мы выявили развитие гиперлептинемии во всех группах пациентов с ОАС с процентным преобладанием больных в группе тяжелого ОАС. Существует взаимосвязь между тяжестью ОАС и уровнем лептина у пациентов с ИАГ > 30 соб./ч по сравнению с пациентами с ИАГ от 10 до 30 соб./ч, а также положительная корреляция между уровнем лептина и ИАГ [194]. Повышение уровня лептина при тяжелом ОАС ассоциировано с высоким ИМТ. Однако, эти данные противоречивы. E.S. Arnardottir и соавт. (2013) не обнаружили никакой связи между уровнем лептина и ИАГ и сделали заключение, что толщина кожной жировой складки и ИМТ являются более точными предикторами гиперлептинемии при ОАС [47]. В тоже время, Z. Bingol и соавт. (2019) сообщает о более низком уровне лептина при тяжелом ОАС и что его уровень выше среди женщин. Однако, в группе тяжелого ОАС преобладают мужчины, что как раз и могло стать причиной такого расхождения [62]. Нет единого объяснения развитию гиперлептинемии у пациентов с ОАС. Основным фактором,

определяющим уровень лептина в кровотоке, является количество белой жировой ткани [194]. Можно предположить, что ожирение является основным виновником повышения лептина у данной категории больных. У лиц с ожирением обычно наблюдается высокий уровень циркулирующего лептина, значения которого могут увеличиваться до 98 нг/мл при условии, что жировая масса тела достигает 30%. Однако, все больше данных свидетельствует о том, что повышение концентрации циркулирующего лептина происходит в ответ на гипоксию. Установлено, что гипоксия усиливает активность промотор гена лептина, экспрессию мРНК и секрецию лептина из культивируемых адипоцитов [327]. Кроме того, активация СНС и РААС при ИГ также может стимулировать выработку и выделение лептина. В клиническом исследовании Х. Ху и соавт. (2020) показатель TSat90% был единственным определяющим фактором уровня лептина у пациентов с ОАС [315]. Анализ связанных факторов для повышения уровня лептина у пациентов с ОАС мужского пола в модели многомерного регрессионного анализа (ИМТ, окружность шеи, отношение окружности талии к окружности бедер, PaO_2), обнаруживает, что единственным связанным фактором выступает ИМТ ($\beta = 0,488$; $p < 0,001$) [62]. В нашем исследовании при проведении ROC-анализа, учитывающего параметры компьютерной сомнографии и антропометрические данные больных, маркером повышения уровня лептина с наибольшей площадью под ROC-кривой стала окружность шеи. По критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности при значении окружности шеи $\geq 42,5$ см, вероятность повышения уровня лептина у пациентов с ОАС составляет от 96% до 99%.

Еще одним фактором, способствующим повышению уровня лептина в крови, может быть редукция глубоких стадий сна, которая в нашем исследовании была наиболее выражена как раз в группе тяжелого ОАС, где выявлены самые высокие значения данного гормона. Короткий сон воздействует на выработку лептина даже у здоровых добровольцев и приводит к его колебанию в крови [140, 288]. В когорте из 561 взрослых пациентов с ОАС с ИАГ от 9 до 19 соб./ч сокращение общего времени сна на 1 час было связано с увеличением уровня

лептина на 6% и уменьшение фазы REM-сна на 1 час вызывало повышение уровня лептина на 15% в 7:00 утра с поправкой на возраст, пол, расу, окружность талии, АГ и СД 2 типа. В исследовании С.А. Olson и соавт. (2016) повышенный процент быстрого сна связан с более низкими концентрациями лептина утром после поправки на уровни вечернего лептина, возраст, пол, жировые отложения и общее время сна у 58 здоровых добровольцев, а REM-сон с повышенным суточным ритмом лептина [239]. В нашем исследовании медиана REM-сна снижалась от 21,4 % в группе легкого до 14,7% в группе тяжелого ОАС, что вероятно влияло на уровень лептина в крови, и не противоречило вышеупомянутым работам.

Существуют три возможных механизма развития резистентности к лептину, включая неспособность циркулирующего лептина достичь своих целей в головном мозге в результате ограниченной проницаемости гематоэнцефалического барьера; подавление изоформы ObRb на поверхности клетки по причине мутации гена или рецептора лептина; и / или ингибирование сигнального пути гормона [223]. У пациентов с ОАС повышение концентрации данного гормона и развитие резистентности к нему провоцирует несоответствие расхода и потребления энергии, нарушения разных видов обмена, функции эндотелия и гладких мышц сосудов [327]. Гиперлептинемия и лептинорезистентность, а также увеличение продукции реактивных частиц кислорода и оксидативный стресс могут повышать риски сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности таких пациентов. Более того, гиперлептинемия при гипертонии и воспалении легких усиливает системную воспалительную реакцию и метаболическую дисфункцию у метаболически здоровых лиц с ожирением [147]. Лептин является мощным стимулятором СНС, а гиперлептинемия может способствовать развитию гипертонии у людей с ожирением. Важно, что резистентность к лептину выступает в качестве патогенетического механизма самого ожирения пациентов с ОАС, когда уровень лептина взаимосвязан с симпатической активностью независимо от ИМТ. В диссертационной работе Ю.В. Свириева (2009) сделано предположение, что у пациентов с ОАС и

ожирением исчезает отрицательная обратная связь между концентрацией лептина в сыворотке крови и увеличением активности СНС. Повышение активности СНС имело место у больных с ОАС и во время бодрствования. Автор заключил, что у больных с ожирением гиперлептинемия и лептинорезистентность можно рассматривать как факторы, повышающие активность СНС, независимо от ОАС [37]. Тем не менее, причинную связь между лептинорезистентностью и окислительным повреждением тканей при ОАС еще предстоит изучить. На уровни лептина и лептинорезистентность при ОАС влияют многие факторы, что позволяет предположить, что его значения могут быть разными при разных фенотипах ОАС. Поэтому результаты нашей работы должны быть подтверждены крупномасштабными исследованиями с учетом спорных моментов.

В нашем исследовании с гиперлептинемией связано нарушение секреции еще одного гормона у пациентов с ОАС – тестостерона. Количество синтезируемого тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. Тестостерон стимулируется пульсирующей секрецией ЛГ и фолликулостимулирующего гормон (ФСГ). Тестостерон подвержен суточным колебаниям [221]. Уровень тестостерона начинает расти после засыпания, примерно достигает пика во время первого эпизода быстрого сна и остается на том же уровне до пробуждения. Фрагментация сна нарушает тестостероновый ритм со значительным ослаблением ночного повышения уровня данного гормона. Потеря сна во второй половине ночи значительно снижает уровень утреннего тестостерона [167]. Тестостерон в мужском организме определяет сексуальную функцию, количество мышечной массы, минеральную плотность костей и настроение. Пациенты нашего исследования предъявляли жалобы на общую и умственную утомляемость, а также сокращение физической активности. По литературным данным, уровень тестостерона выступает независимым предиктором физического утомления и спада активности у пациентов с ОАС [56].

Считается, что ОАС снижает концентрацию тестостерона в сыворотке крови у мужчин, но данные, подтверждающие это как прямой эффект болезни, ограничены [90]. В нашей работе клинически значимо более низкие концентрации

тестостерона наблюдались у пациентов группы тяжелого ОАС (7,91 [6,94; 8,68] нмоль/л) по сравнению с группой легкого (13,8 [10,7; 16,2] нмоль/л, $p_{A,B} = 0,000099$) и среднетяжелого ОАС (10,5 [8,14; 13,1] нмоль/л, $p_{B,B} < 0,000005$). Наиболее вероятны несколько объяснений данному факту. С одной стороны, ОАС может способствовать низкому уровню тестостерона из-за уменьшения фазы быстрого сна, сокращения времени глубокого сна, увеличения количество ночных пробуждений, фрагментации сна и снижения его эффективности. С другой стороны, было установлено, что у пациентов с ОАС более высокий показатель ИАГ коррелирует с более низким уровнем тестостерона и сделан вывод, что снижение секреции тестостерона связано с тяжестью апноэ. Позднее в других исследованиях было показано, что ИАГ, ИД, минимальная ночная сатурация, ожирение ассоциируются с более низкой секрецией тестостерона у мужчин среднего возраста с ОАС. Установлено, что тяжесть гипоксии во время сна, индексируемая ИД и показателем минимальной ночной сатурации, коррелирует с низким уровнем тестостерона [167]. В нашей работе для установления маркеров снижения уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л и 12 нмоль/л мы изучили показатели сна и антропометрические параметры путем выполнения ROC-анализа в когорте пациентов с ОАС мужского пола ($n=358$). Мы сформулировали правило по которому в случае $ИД \geq 20,5$ соб./час вероятность иметь снижение уровня тестостерона ниже 8,9 нмоль/л составляет от 81% до 90%. Если у пациента с ОАС $TSat90\% \geq 8,2\%$, то вероятность иметь уменьшение концентрации тестостерона ниже величины 12 нмоль/л составляет от 88% до 95%. Мы надеемся, что полученные данные позволят отбирать пациентов с ОАС для дальнейшего обследования и лечения сексуальной дисфункции у узких специалистов.

Фрагментация сна и ночная гипоксемия у пациентов среднего возраста ($49,2 \pm 4,4$ лет) с $ИМТ = 30,9 \pm 4,5$ кг/м² снижают импульсную секрецию тестостерона в меньшей степени, чем возраст и масса тела [56]. В исследовании В.М. Clarke и соавт. (2020) уровни тестостерона анализировали у 623 мужчин в возрасте от 41 до 86 лет с использованием моделей линейной регрессии с учетом потенциальных факторов, влияющих на результаты (возраст, ИМТ и глобулин, связывающий

половые гормоны (ГСПГ)). Между ИАГ и тестостероном была найдена обратная связь ($P = 0,01$), которая была потеряна после ковариатной корректировки. Авторы предполагают, что ожирение, а не ОАС определяет концентрацию тестостерона у этих пациентов [90]. Это обусловлено тем, что жировая ткань, особенно при воспалении и развитии ИР, экспрессирует ароматазу, которая превращает тестостерон в 17β -эстрадиол. Кроме того, гиперинсулинемия при ожирении снижает уровень ГСПГ, который является переносчиком тестостерона в кровотоке [56]. Снижение уровня тестостерона приводит к изменению количества и качества сна [90]. У мужчин в возрасте ≥ 65 лет с низким уровнем тестостерона наблюдалось снижение эффективности сна, увеличение частоты ночные пробуждения и сокращение времени глубокого сна [53]. С другой стороны, тестостерон играет роль в патогенезе апноэ во сне, но заместительная гормональная терапия существенно ухудшает течение болезни. Так в исследовании S.D. Lundy и соавт. (2020) лечение пациентов с гипогонадизмом андрогенами значительно увеличивает количество апноэ и гипопноэ, что свидетельствует о сложной взаимосвязи между тестостероном и нарушениями дыхания в ночной период времени. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности терапии тестостероном пациентов с ОАС без сопутствующего патогенетического лечения [200].

Анализ результатов проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, указывает на ассоциацию между ОАС и АГ [2, 7]. ИГ во время рецидивирующих эпизодов апноэ во сне вызывает различные вегетативные, гемодинамические и биохимические изменения, вносящие вклад в патофизиологию АГ и ССЗ. Установлено, что риск развития АГ повышается на 48% среди пациентов с ОАС (ОШ - 1,48 (95% ДИ, 1,04–1,91) [266]. Исследование Sleep Heart Health Study, включившее 6132 пациентов, показало, что распространенность АГ при легком, среднетяжелом и тяжелом ОАС составила 59%, 62% и 67%, соответственно [233]. В нашем исследовании при «офисном» измерении показатели САД и ДАД были статистически значимо выше в группе тяжёлого ОАС. Кроме того, по данным СМАД по мере нарастания степени

тяжести ОАС больные характеризовались более высокими показателями САД и ДАД за сутки, а также в ночные и дневные часы, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ [72, 194]. Так, установлена линейная зависимость между ИАГ и АГ после коррекции на возраст, пол и ИМТ у 1060 мужчин и женщин в возрасте 30-60 лет. Увеличение значения ИАГ на одно событие за час повышало риск развития АГ на 4%. Популяционное исследование с участием 2677 взрослых в возрасте 20-85 лет показало связь между ИАГ и АГ после поправки на возраст, ИМТ и пол больных. Модели логистической регрессии определили, что увеличение ИАГ на 10 соб./ч повышает риск АГ на 11% (β коэффициент - 0,01) [220].

В общей когорте пациентов с ОАС нами получены статистически значимые коэффициенты корреляции, демонстрирующие сильную ($R > 0,7$ по модулю) корреляционную связь между показателями САД и ДАД по данным СМАД и показателями ночной гипоксии (минимальная ночная сатурация и время на сатурации ниже 90%) по данным компьютерной сомнографии. Более того, была проанализирована взаимосвязь между десатурацией кислорода, вызванной ОАС, и АГ. Было установлено, что уменьшение минимального значения десатурации на 10% увеличивает риск развития АГ на 13% (β коэффициент – 0,013) [150]. В многоцентровом перекрестном исследовании ESADA (European Sleep Apnea Database) с участием 8533 пациентов проведено сравнение прогностической ценности ИАГ с индексом десатурации у пациентов с АГ. Авторы отметили, что в отличие от ИАГ значимым предиктором АГ оказался ИД: ОШ для ИД – 2,01 (95% ДИ, 1,61-2,51); ОШ для ИАГ – 0,92 (95% ДИ, 0,74-1,15) [293].

Согласно результатам нашего исследования, в группе среднетяжелого и тяжелого ОАС преобладали больные с недостаточным ночным снижением АД («нон-диппер» 52 (53,1%) и 106 (63,1%), соответственно). Кроме того, в группе тяжелого ОАС чаще встречались пациенты по суточной кривой АД, относящиеся к типу ночной гипертензии («найт-пикер») – 37 (22,0%) пациентов в сравнении с группой легкой – 8 (7,8%) пациентов и среднетяжелой степени тяжести – 17 (17,3%) пациентов. Отсутствие адекватного снижения АД и его повышение в

ночные часы может служить дополнительным фактором риска развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний у пациентов с ОАС [1]. Согласно данным, полученным в работе Т. Ohkubo и соавт. (2000), повышение АД ночью на 10 мм рт. ст. приводит к увеличению смертности на 21%, при этом риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 20%, если степень ночного снижения АД не больше 5% [238]. В дополнении к этому, высокая скорость утреннего подъёма САД и ДАД, выявленная во всех группах пациентов с ОАС, с более высокими значениями у пациентов среднетяжелого и тяжелого ОАС, угрожает развитием острых сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы [220, 312].

Повышенная вариабельность артериального давления в дневные/ночные часы на фоне проводимой многокомпонентной медикаментозной терапии в сочетании с повышенными значениями САД и ДАД позволяла говорить о нестойком эффекте от получаемых антигипертензивных препаратов. Доказано, что тяжесть ОАС уменьшает возможность достижения целевых показателей АД, даже при наращивании дозы антигипертензивных препаратов, что способствует развитию резистентной артериальной гипертензии (РАГ) [150].

Низкое качество сна и его фрагментация в исследуемой когорте пациентов с ОАС также могли повлиять на дневные и ночные показатели АД. Ранее в работе R. Robillard и соавт. (2011) было показано, что отсутствие сна приводит к повышению САД и ДАД у нормотензивных людей. Авторы заключили, что нарушения цикла сон-бодрствование приводят к срыву механизмов регуляции АД и повышают риск развития АГ у здоровых лиц с исходно нормальным уровнем АД [261]. В исследовании С. W. Kim и соавт. (2018) при нарушении сна у 4750 нормотензивных пациентов без ССЗ из 106 385 больных было обнаружено развитие АГ. Интересным оказался тот факт, что при сокращении продолжительности сна риск возникновения АГ остается повышенным в течение последующего 2,4 года, особенно у женщин [166].

В нашем исследовании мы попытались определить, приводит ли ОАС к ремоделированию сердца, систолической и диастолической дисфункции, существует ли зависимость данных нарушений со степенью тяжести заболевания.

Нами установлено, что медиана показателя фракции выброса ЛЖ пациентов с ОАС во всех группах была в пределах условной нормы. Однако, она была статистически значимо ниже в группе пациентов ИАГ ≥ 30 соб./ч, что указывало на субклиническую систолическую дисфункцию левого желудочка с преобладанием её в группе пациентов тяжёлого ОАС. Установлено, что каждое десятикратное увеличение ИАГ приводит к скорректированному независимому снижению ФВ ЛЖ на 1,3% ($P = 0,039$); у пациентов с ИАГ=10 соб./ч она снижается на 1,4%, а у пациентов с ИАГ=30 соб./ч она снижается на 2,0% [295]. Хотя с клинической точки зрения независимый отрицательный эффект ИАГ на фракцию выброса ЛЖ кажется небольшим, но полученные результаты могут иметь большое клиническое значение и сыграть отрицательную роль в когорте больных с сопутствующими ССЗ. Метаанализ 25 РКИ, включающих 1503 пациентов с ОАС, выявил закономерность развития систолической дисфункции, формирование РАГ, связанное с тяжестью и продолжительностью болезни [207].

До настоящего времени продолжается дискуссия относительно независимой ассоциации ОАС с ГЛЖ. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимое увеличение ММЛЖ и его структурное ремоделирование особенно у пациентов тяжёлого ОАС. Кроме того, нами отмечено увеличение числа пациентов с ГЛЖ от 48 (47,1 %) в группе лёгкого ОАС до 141 (83,9%) случаев в группе тяжёлого ОАС. Однако, единого потенциального механизма, объясняющего связь ОАС с ГЛЖ не установлено. Высокие цифры артериального давления в ночной период времени могут рассматриваться в качестве очевидного фактора структурно-функциональных изменений. Имеются предпосылки к формированию ГЛЖ независимо от наличия АГ, связанные со статистически значимыми различиями между величиной ММЛЖ у пациентов с ОАС и контрольной группы [266]. Кроме того, ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ и дилатация ЛП возникают у пациентов с ОАС еще до развития гипертонии и других ССЗ [207]. Следует отметить, что на скорость прогрессирования ГЛЖ оказывают влияние генетические факторы. В задачи нашего исследования не входило их изучение, но по данным литературы возможно именно генетические

детерминированные особенности пациентов с ОАС при сопоставимых цифрах артериального давления и схожем анамнезе артериальной гипертензии определяют сроки и интенсивность увеличения ММЛЖ [95].

ОАС ассоциировано с повышением активности СНС. Измерение активности симпатических нервов в мышцах также показало, что у пациентов с ОАС наблюдается постоянная гиперсимпатикотония даже в бодрствующем состоянии. Это говорит о том, что эффекты гиперактивации СНС сохраняются даже после прекращения эпизода апноэ и гипоксического стимула, что в конечном итоге приводит к увеличению сосудистого сопротивления и ремоделированию сосудов, а также способствует стойкому повышению АД, которое мы наблюдали при анализе показателей СМАД. Опубликованы данные, подтверждающие потенцирующую роль адренергической гиперактивации в формировании ГЛЖ [243]. Таким образом, помимо гемодинамических причин и механического перенапряжения из-за персистирующего повышения АД и колебаний отрицательного внутригрудного давления, свой вклад в развитие ГЛЖ на фоне адренергической стимуляции могут вносить нейрогуморальные трофические факторы (норадреналин, инсулин, альдостерон, ангиотензин II), которые с помощью цитокинов запускают гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ) и трансформацию экстрацеллюлярного матрикса [150].

Ожирение, основной фактор риска обструктивного апноэ во сне, связано с хронической перегрузкой объемом, увеличением ударного объема и сердечного выброса. Эти изменения способствуют дилатации и усилению напряжения стенки ЛЖ, стимулируя развитие гипертрофии ЛЖ с сохраненной фракцией выброса. При этом избыточная масса тела является не только фактором увеличения гемодинамической нагрузки, но и состоянием, потенцирующим метаболические нарушения в миокарде, адренергическую стимуляцию и активацию РААС, запущенные на фоне регулярных глоточных коллапсов. Ранее уже говорилось, что мы выявили статистически значимое повышение показателей уровня базального инсулина и индекса НОМА-IR, лептина по мере нарастания степени тяжести ОАС. Есть мнение о том, что формирование гипертрофии и ремоделирования ЛЖ

у пациентов с ОАС происходит посредством более выраженной гиперинсулинемии и гиперлептинемии особенно на фоне ожирения [325].

В нашем исследовании пациенты группы тяжёлого ОАС имели более высокие показатели ИММЛЖ при сопоставимых антропометрических параметрах с больными групп лёгкого и среднетяжёлого ОАС. В поперечном исследовании «ECHO-SOL Ancillary Study» (2020) с участием 1506 взрослых пациентов с ОАС обнаружено повышение массы миокарда ЛЖ после поправки на традиционные факторы риска, включая ИМТ, положительная связь между ОАС и ГЛЖ, причём только у женщин (с поправкой на рост) [236]. Висконсинское когортное исследование предоставило уникальную возможность оценить долгосрочные ассоциации между ОАС и ремоделированием сердца с учётом изменений массы тела, системной гипертензии, СД 2 типа и клинического лечения ОАС [173]. Убедительно продемонстрирована связь между тяжестью ОАС и будущими неблагоприятными эхокардиографическими изменениями структуры и функции левого и правого желудочков, независимо от традиционных факторов риска ССЗ. Кроме того, удалось обнаружить значительную независимую связь между показателями насыщения кислородом и ММЛЖ, толщиной стенки ЛЖ и площадью ПЖ [173]. Установлено, что снижение среднего насыщения SaO_2 на 1% связано с увеличением ММЛЖ на 4,38 г ($P = 0,001$), увеличением толщины стенки ЛЖ на 0,14 см ($P < 0,001$) и увеличением площади ПЖ на 0,40 см^2 ($P = 0,021$) [83]. По всей видимости, выявленные закономерности у пациентов с ОАС на фоне хронической ночной гипоксии и регулярной активации СНС, связаны с развитием в миокарде оксидативного стресса [242]. Кроме того, приводятся данные о том, что под действием стимуляции СНС образуются активные формы кислорода, которые далее способны активировать рост КМЦ. В экспериментальных исследованиях в организм лабораторных животных совместно со стимуляцией β -АР изопротеренолом вводили нейтрализаторы активных форм кислорода, при этом ГЛЖ не формировалась [100].

Интерес представляют типы структурного ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ОАС. Впервые R.S. Amin и соавт. (2002) опубликовали данные об

эксцентрической гипертрофии ЛЖ у подростков с нарушениями дыхания во время сна [45]. Возможным объяснением выявления умеренной ГЛЖ и преобладание эксцентрической ГЛЖ является кардиопротективное действие получаемой медикаментозной терапии, нивелировавшей нейрогуморальное воздействие ОАС [224]. В исследовании Ю.В. Свириева (2009) у пациентов с ОАС обнаружено преобладание концентрической ГЛЖ, а у пациентов без ОАС – эксцентрической ГЛЖ. Выраженность ГЛЖ и типы ремоделирования ЛЖ не были связаны с возрастом и полом пациентов, хотя у мужчин несколько чаще определялся концентрический тип ремоделирования ЛЖ [37].

В нашем исследовании у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС чаще выявлялась концентрическая ГЛЖ. При таком типе ремоделирования новые саркомеры добавляются в параллельном порядке, вследствие этого происходит утолщение КМЦ и толщины стенок ЛЖ [30]. Кроме того, у 2 (2,0%) пациентов группы лёгкого, у 2 (2,0%) пациентов группы среднетяжёлого и у 4 (2,4%) пациентов группы тяжёлого ОАС выявлено концентрическое ремоделирование. Данное состояние предшествует развитию концентрической ГЛЖ [209]. У пациентов с легким ОАС чаще выявлялась эксцентрическая ГЛЖ, при которой новые саркомеры добавляются последовательно, увеличивая длину КМЦ, а не их толщину. В результате чего размер ЛЖ увеличивается, а толщина стенок остается нормальной, но также нарушается диастолическая, продольная и радиальная функции левого желудочка [209].

У пациентов с ОАС увеличение массы миокарда ЛЖ и его структурное ремоделирование приводит к нарушению его систолической и диастолической функций, электрической нестабильности, уменьшению коронарного резерва сердца. ГЛЖ является проявлением поражения сердца как органа мишени ОАС и служит значимым предиктором сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [266]. Созданная нами математическая модель, включающая баллы по шкале сонливости (ESS), время на сатурации ниже 90% (TSat90%) позволяет с хорошей точностью определить увеличение ИММЛЖ, как параметра ГЛЖ при значении логит-регрессионной функции $P \geq 0,5$.

Разработанное программное средство реализовано как калькулятор в MS Excel может найти применение в реальной клинической практике, что даст возможность выявлять пациентов с ГЛЖ среди всех пациентов с ОАС. Мы надеемся, что это аргументированно позволит врачам изменить диагностическую и лечебную тактику в сторону раннего выявления и назначения комбинированной терапии обструктивного апноэ во сне, поскольку на начальных стадия своего развития компенсаторная ГЛЖ потенциально обратима, что подтверждается нашими данными. При отсутствии комбинированной терапии пациентов с ОАС (медикаментозной и вентиляционной) происходит трансформация ГЛЖ в патологическое состояние, нарушающее функциональный резерв миокарда даже при достижении целевого значения АД, что поддерживает повышенным риск сердечно-сосудистых катастроф у этой категории пациентов [96].

На частоту и выраженность сопряжённых с ОАС метаболических нарушений, рассмотренных выше, оказывает влияние не столько степень тяжести сопутствующего ожирения, сколько локализация жировой ткани в организме. В нашем исследовании пациенты с ОАС имели абдоминальное ожирение, о чем говорило увеличение окружности талии во всех группах больных, а также накопление жировой ткани висцеральной локализации с нарушением ее функции, определяемой по показателю ИВО, который значимо превышал по возрасту нормы в группе среднетяжёлого и тяжёлого ОАС. У всех пациентов наблюдалось увеличение окружности шеи, что является специфичной зоной накопления висцерального жира при ОАС. У здорового человека просвет верхних дыхательных путей представлен эллипсом с длинной поперечной и короткой переднезадней осями. Накопление жира в мягких тканях глотки («жировые подушки»), в области корня языка, в подбородочно-язычной и подъязычно-язычной мышцах [229] изменяет форму ВДП на овал с длинной переднезадней и короткой поперечной осями, нарушая работу данной области [144]. Интересно, что количество жировой ткани, прилегающей к ВДП в зоне глотки считается предиктором развития глоточных коллапсов и напрямую связано с ИАГ, а не с ИМТ [300]. По этой причине у тучных пациентов измерение окружности шеи

должно быть обязательным при оценке антропометрических параметров [117].

В литературе активно обсуждается роль эпикардального жира (ЭЖ) в развитии сердечно-сосудистой патологии [115]. Несмотря на то, что анатомические и функциональные особенности ЭЖ хорошо известны, его потенциальная роль в развитии ССЗ, СД 2 типа, ожирения и других заболеваний продолжает активно изучаться [12, 15]. ЭЖ, как и висцеральная жировая ткань в зоне глотки, является гормонально активной структурой, синтезирующей и секретирующей в кровоток биологически активные вещества, участвуя в регуляции метаболического, сосудистого, иммунного гомеостаза [15]. Измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с помощью трансторакальной эхокардиографии – доступный метод диагностики висцерального ожирения. ТЭЖ чётко и независимо отражает внутрибрюшной висцеральный жир, подсчитанный с помощью магнитно-резонансной томографии [138], и содержание внутри миокардиальных липидов, измеренное с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии [201]. Увеличение ТЭЖ ассоциировано с ИР, с признаками ремоделирования сосудистой стенки, нарушением липидного профиля, с ММЛЖ, размером предсердий и диастолической функцией [15, 50]. В русскоязычной литературе мы впервые изучали ТЭЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с ОАС и показали, что клинически и статистически значимые различия существуют между группами (5,50 [4,50; 6,00] мм / 6,50 [5,50; 7,00] мм / 7,50 [6,38; 8,00] мм, $p < 0,000005$, ANOVA Краскела–Уоллиса), а максимальная выраженность достигается у пациентов с тяжёлым ОАС. Также впервые было показано, что TSat90% являлось независимым маркёром увеличенной ТЭЖ во всей когорте пациентов с ОАС.

В доступной англоязычной литературе есть публикации, посвящённые взаимосвязи между ОАС и ТЭЖ. Установлена зависимость между увеличением ТЭЖ и тяжестью ОАС [219]. Исследования с участием пациентов с ОАС, не страдающих ожирением, обнаружили у них значительно более высокий уровень ТЭЖ по сравнению с пациентами контрольной группы, сделав вывод о вероятности повышенной ТЭЖ у пациентов с ОАС независимо от ожирения.

Вместе с тем, в отличие от предыдущих исследований, в которых изучалась корреляция между ТЭЖ и ОАС, а в статистическом анализе использовали только ИАГ, в данной работе особое внимание уделили показателям ночной гипоксии. Было установлено, что индекс десатурации является независимым предиктором ТЭЖ, что концептуально совпадает с нашим мнением о роли гипоксии в развитии и прогрессировании висцерального ожирения [101].

В нашем исследовании увеличение массы тела пациентов с ОАС сопровождалось нарушением пищевого поведения (ПП). Приём пищи контролируется комплексной системой, состоящей из ствола мозга, гипоталамуса, мезолимбической системы и кортикостриальных отделов [192]. В результате сбоя в работе данной сложной структуры, контролирующей внутреннюю потребность в еде, нарушается снабжение организма нужным количеством энергии и нутриентов, запускаются программы по усилению чувства голода с притуплением чувства насыщения и снижением энергозатрат [38]. Выделяют три основных типа пищевого поведения: ограничительное, эмоциогенное и экстернальное [278]. Показатели ограничительного ПП по опроснику DEBQ были статистически значимо ниже в группе тяжёлого ОАС, а частота встречаемости данного типа ПП была статистически выше в группе В по опроснику DEBQ и трехфакторному опроснику Стункарда. Ограничительное пищевое поведение характеризуется значительными стеснениями в приёме пищи, которые пациент самостоятельно для себя выстраивает. Однако у наших больных такие самоограничения были хаотичны, не имели чёткой системы, не выдерживались строго во времени и часто сменялись периодами переедания, что говорило о так называемом «неэффективной» вариации ограничительного ПП. При межгрупповом сравнении по показателям и частоте встречаемости эмоциогенного и экстернального ПП по опроснику DEBQ не выявлено статистически значимых различий. При этом, статистически значимо выше были балльные показатели и частота эмоциогенной еды по трёхфакторному опроснику Стункарда по сравнению с пациентами лёгкого и среднетяжёлого ОАС. Возможным объяснением выявленных несоответствий данных между опросниками может служить тот факт, что пункты

опросника DEBQ, направленные на оценку эмоциогенного ПП, достаточно прямолинейны. При этом эмоциогенное ПП в трёхфакторном опроснике анализируется с разных позиций: провоцирующих обстоятельств, наличия/отсутствия эпизодов переедания, возможности добиваться намеченной цели и соблюдать обозначенный план действий. Нарушения пищевого поведения могут быть результатом маскированной депрессии. Оценка эмоционального фона пациентов трёх групп не выявила клинически значимой тревоги и депрессии, что исключало влияние психопатологических расстройств на нарушение пищевого поведения у больных с ОАС [124]. Сопоставление результатов нашего исследования с данными других наблюдений затруднено по причине ограниченного количества публикаций, посвящённых изучению ПП у пациентов с ОАС. Так, не обнаружено различий в частоте встречаемости ПП между пациентами с ОАС с ожирением и без ожирения [38], а с другой стороны, «синдром ночной еды» (от англ. night eating syndrome - NES) встречается у 85% больных с ОАС с высокой положительной корреляцией между ИАГ и ИМТ ($r=0.37$, $p=0.001$) [119]. Такие противоречия делают актуальными дальнейшие клинические исследования ПП у пациентов различной степени тяжести ОАС.

Комплексная программа лечения пациентов с ОАС включала консультирование по модификации образа жизни, охватывающее отказ от курения (использование никотин заместительной терапии) и ограничение алкоголя, физические нагрузки, формирование правильного стереотипа питания, медикаментозную терапию и респираторную поддержку.

В коррекции массы тела принципиальное значение имеет мотивированность пациента к лечению и постановка перед ним реалистичных целей. Важно убедить пациента в том, что мы разделяем его веру в способность справиться с поставленными задачами, не осуждаем и решаем проблему совместно. Так как стереотип неправильного ПП у пациентов с ОАС формировался годами, менять его приходилось постепенно. Выстраивание лечебной программы начиналось с обсуждения причин, препятствующих похудению. Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, исходный уровень физической подготовки и

предпочтения пациента мы подбирали ему умеренную аэробную ФА из расчета не менее 150 мин./неделю (по 30 минут 5 дней) или интенсивную аэробную ФА из расчета не менее 75 мин./неделю (по 15 минут 5 дней) или их эквивалентную комбинацию [5]. Молодые пациенты выбирали регулярные дозированные аэробные нагрузки в спортивном зале (велотренажер, беговая дорожка, эллиптический тренажёр), плавание или аквааэробика, велосипед, упражнения с утяжелителями. Самым востребованным способом повысить физическую активность во всех возрастных группах стала ходьба. Был рекомендован темп ходьбы (80 – 100 шагов в минуту), время ходьбы (не менее 30 минут), а также пройденное расстояние. Поскольку все пациенты имели избыточный вес, для его снижения в ходе исследования мы увеличивали не интенсивность, а продолжительность тренировок до 40 – 60 – 90 минут в день [92].

При составлении программы здорового питания учитывались частота приёмов пищи; объем употребляемой порции, калорийность питания, сбалансированность еды по содержанию основных питательных веществ, поваренной соли (< 5 в сутки), овощей и фруктов (> 500 грамм в сутки) и цельно зерновых продуктов, водный режим [5]. Пациентам было рекомендовано пятиразовое питание, включающее три основных приёма пищи и два перекуса. На руки выдавались схемы продуктов, которым стоит отдавать предпочтение, нежелательных, и тех, которые необходимо ограничить полностью. Из расчёта индивидуальной суточной нормы калорий, потребления белков (10 – 15%), жиров (20 – 30% (животных жиров – до 10 % и растительных – до 20 %)), углеводов 55 – 70% (из них до 10% простых), каждому пациенту составлялось приблизительное меню на день, на неделю, а потом на весь период наблюдения с учётом энергозатрат и пищевых пристрастий больного. Для тех пациентов, которые отказывались считать калории, мы предлагали облегчённый вариант «снижения потребления жиров», заменяя продукты с высоким их содержанием на обезжиренные и низкокалорийные. Очень важно было хвалить пациента за достигнутые успехи, акцентировать внимание на всех, даже минимальных изменениях массы тела, что укрепляло его желание следовать нашим

рекомендациям. При этом наиболее эффективным вариантом самоконтроля пищевого поведения было обязательное ведение дневника. Его заполнение дисциплинировало больных, упорядочивало рацион и режим питания, способствовало осознанному отношению к приему пищи. Вместе с тем, информация в дневнике позволяла врачу изучить пищевые пристрастия пациентов, качество и количество съедаемой еды, что способствовало индивидуальной коррекции предписанной диеты. До создания карты питания на этапе скрининга пациенты в течение 14 дней описывали каждый приём пищи за сутки (время приёма, что? сколько? причина?). Затем записи анализировались совместно, что помогало увидеть ошибки в выборе продуктов, их количестве и/или исключить их в дальнейшем. Такой подход приводил к значимому повышению уровня ограничительного ПП, снижению уровня экстернального и эмоциогенного ПП по опроснику DEBQ, изменениям ПП по трём факторам опросника Стункарда у пациентов всех групп независимо от степени тяжести ОАС. Известно, что модификация образа жизни пациентов с ОАС имеет несколько преимуществ, включая снижение веса, уменьшение тяжести болезни и улучшение метаболического профиля больных [168, 185].

РАР-терапия признается ведущим методом лечения пациентов с ОАС независимо от степени тяжести заболевания. Выбор режима РАР-терапии играет определяющую роль для её эффективности [28, 148]. Выполненный В.В. Rotenberg и соавт. (2016) анализ 82 РКИ показал, что несоблюдение режима СРАР-терапии отмечается у 1/3 пациентов с ОАС. Минимальная выраженность симптомов, разнородные метаболические нарушения, сопутствующие неврологические расстройства определяют низкую приверженность к лечению у пациентов с ОАС [262]. Противоречиво, но в большинстве РКИ анализу подвергались пациенты со среднетяжёлым ОАС, применявшие СРАР-терапию не более 3-х месяцев, без анализа «метаболического профиля» даже при наличии нарушений липидного и углеводного обмена [180].

Уникальность нашего исследования заключается в комплексном анализе клинических данных и антропометрических показателей, маркеров

метаболических нарушений и структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у пациентов с разной степенью тяжести ОАС при проведении длительной СРАР-терапии в домашних условиях. Более того, нами была поставлена задача оценить эффекты ночных сеансов респираторной поддержки с разной длительностью проведения, способных эффективно корректировать метаболические нарушения у пациентов с ОАС и индивидуализировать подход в лечении конкретного больного [307]. Некоторые из авторов ранее опубликованных единичных исследований пытались выявить взаимосвязь между временем использования СРАР и изменением сопутствующих дневных и ночных симптомов, с акцентом на дневную сонливость [46, 306, 308]. Так Т.Е. Weaver и соавт. (2007) сообщили, что после 3-месячной терапии наблюдается линейная тенденция «доза-ответ» между увеличением использования СРАР-терапии и совокупной долей участников, у которых отмечены нормальные значения по шкале сонливости Эпворта. Кроме того, ученые обнаружили, что 4-часовая продолжительность использования СРАР-терапии в ночное время была точкой отсечения для уменьшения сонливости. Аналогичный результат был позднее представлен N.A. Antic и соавт. (2011). Авторы отметили, что пациенты с ОАС, использующие СРАР-терапию > 7 ч/ночь, в 80,6% случаев имели нормальный показатель ESS, а из тех, кто использовал вентиляцию 2 и 4 часа, только 52,4% пациентов после 3-месячной СРАР-терапии [46]. В работе Y. Wang и соавт. (2017) сделана попытка оценить уровень сонливости, качества сна, степени усталости и депрессии в зависимости от разной продолжительности СРАР-терапии. В 12-недельном наблюдении приняли участие 76 пациентов. Были получены следующие результаты. Под контролем соблюдения СРАР-терапии в диапазоне 4 ч/ночь уменьшалась дневная сонливость по шкале сонливости Эпворта (ESS) (коэффициент, [95% доверительный интервал]; – 4,49 [– 5,62, – 3,36]). Применение режима вентиляции 4–6 ч/ночь изменяло все переменные дневных и ночных симптомов, оцениваемых в исследовании по соответствующим шкалам, а именно сонливость по шкале ESS – 6,69 (– 7,40, – 5,99), степень усталости по шкале степени усталости (FSS) – 6,02 (– 7,14, – 4,91), депрессия по шкале

самооценки депрессии Зунга (SDS) – 2,40 (– 2,95, – 1,85) и качество сна по шкале качества сна Питтсбурга (PSQI) – 0,20 (– 0,52, – 0,12). Дальнейшее улучшение симптомов достигалось при использовании CPAP-терапии 6 ч/ночь: ESS – 8,35 (– 9,26, – 7,44), FSS – 10,30 (– 11,78, – 8,83), SDS – 4,42 (– 5,15, – 3,68) и PSQI – 0,40 (– 0,82, – 0,02) [306]. Доступных работ в зарубежной и отечественной литературе по оценке эффективности разной длительности сеансов CPAP-терапии на метаболические и гормональные показатели пациентов с ОАС мы не обнаружили, что подчеркивает научную новизну диссертационной работы.

В нашем исследовании значимые положительные эффекты сеансов CPAP > 6 ч/ночь наблюдались на 3 месяце в виде уменьшения сонливости, изменения охвата шеи (ОШ), на 6-ом месяце по показателям ИМТ, ИВО, а на 12-ом месяце терапии – по окружности талии, ТЭЖ во всех группах пациентов с ОАС. Достигнутые эффекты сохранялись и усиливались на всем протяжении исследования. К 12 месяцу клинически значимое уменьшение веса на 5% и более от первоначальной массы тела достигли 80 (83,37%) пациентов в группе лёгкого ОАС, из них 26 (32,5%) снизили массу тела более чем на 10 %; в группе среднетяжёлого ОАС – 65 (69,1 %) и 19 (29,2%) пациентов соответственно, а в группе тяжёлого ОАС – 138 (85,7 %) и 34 (24,6%) пациентов соответственно. Установлено, что эффективная потеря веса оказывает благотворное влияние на энергетический метаболизм и предотвращает неблагоприятные метаболические и сердечно-сосудистые события, связанные с остановками дыхания [61, 136]. Однако вопрос о том, как влияет CPAP-терапия на массу тела у пациентов с ОАС остаётся спорным. Одни исследования показывают, что использование респираторной поддержки связано с потерей веса [247], другие нет [259], третьи отмечают статистически значимое, хотя и небольшое увеличение массы тела [104]. Разница в результатах с нашим исследованием может объясняться размером выборки, продолжительностью наблюдения (8 недель, 3 месяца против 12 месяцев в нашей работе), отсутствием комплексного подхода, потенциальной ошибкой отбора, недооценкой «факторов вариации веса» тела [276].

Патогенетическое лечение ОАС при выявлении НТГ/НГН способно

отсрочить развитие СД 2 типа на длительное время, а у ряда пациентов его избежать. В нашем исследовании клинически и статистически значимое изменение показателей инсулина натощак, индекса НОМА-IR и снижение случаев НГН/НТГ отмечалось на 6 месяце комплексной терапии у всех пациентов при условии длительности сеансов СРАР > 6 ч/ночь. Оно сохранялось на всем протяжении наблюдения. Однако, опубликованные данные о влиянии СРАР-терапии на углеводный обмен противоречивы [146]. Некоторые исследования отмечают улучшение чувствительности к инсулину среди пациентов с ОАС, использующих СРАР-терапию около 5 ч/ночь в течение 3-х месяцев [171], другие демонстрируют одинаковые результаты в улучшении контроля уровня глюкозы как для пациентов с ОАС + ожирением [52], так и для пациентов с ОАС + СД 2 типа и нормальным весом тела [156]. В работе T.G. Weinstock и соавторов (2012) у пациентов с ОАС и НТГ СРАР-терапия не снижала распространенность НТГ в общей когорте пациентов с ОАС; однако большее улучшение чувствительности к инсулину было обнаружено у пациентов с тяжелым ОАС, что позволяет предположить клиническую пользу в этой подгруппе [309]. Последующее изучение эффективности респираторной поддержки у пациентов с тяжелым ОАС и патологическим ожирением показало, что СРАР-терапия снизила распространенность НТГ с 47% до 24%, в то время как в контрольной группе изменений в распространенности не наблюдалось [256]. В исследовании S. Pamidi и соавт. (2015) у пациентов с ОАС и преддиабетом, две недели СРАР-терапии, проведенной в больнице для обеспечения 8-часового соблюдения режима лечения улучшили показатели углеводного обмена [245]. По нашему мнению, такой контраст мнений и неоднозначные результаты объясняется как не соблюдением условий использования ночных сеансов СРАР-терапии, так и самой продолжительностью лечения.

К 6-му месяцу СРАР-терапии в нашем исследовании статистически значимое улучшение показателей липидного обмена наблюдалось во всех группах пациентов с ОАС. Оно зависело от длительности ночных сеансов СРАР-терапии. К 12 месяцу исследования «оптимального содержания» триглицеридов $\leq 1,7$

ммоль/л удалось достичь у 81 (84,4%) пациента лёгкой степени тяжести ОАС, у 73 (77,6%) пациентов среднетяжёлого и у 120 (74,5%) пациентов тяжёлого ОАС ($p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара), что не противоречило ранее опубликованному метаанализу эффектов СРАР-терапии по снижению показателей общего ХС и ХС-ЛПНП и увеличению показателей ХС-ЛПВП среди пациентов с ОАС различной степени тяжести [225]. Однако результаты применения вентиляционной поддержки остаются противоречивыми. В одних исследованиях, 30-ти дневная СРАР-терапия снижала общий холестерин в плазме у пациентов группы лечения, при отсутствии динамики триглицеридов [225]. В других, 60-ти дневная СРАР-терапия не влияла на показатели между группами. Однако уровень липопротеина (а) в группе СРАР-терапии оказывался достоверно ниже [213]. Такое противоречие частично объясняется продолжительностью респираторной поддержки. Таким образом, рекомендации относительно длительности использования СРАР-терапии должны охватывать «достаточный» период и учитывать время ночных сеансов вентиляции, чтобы «покрыть» все время NREM-сна и добиться большего гиполипидемического эффекта [213].

Необходимость терапии бессимптомной гиперурикемии (ГУ) у пациентов с ОАС высоко актуальна, однако клинических рекомендаций по данной проблеме в настоящий момент времени нет. При назначении уратснижающей терапии пациентам с ОАС малоизученным является её влияние на уровень АД, риски сердечно-сосудистых осложнений, функцию почек. Отсутствует единое мнение об основных клинических и лабораторных показателях контроля при назначении уратснижающей терапии, сроках инициации и/или прекращения такой терапии. Таким образом, изменение образа жизни и коррекция факторов риска являются основными подходами в терапии ГУ у пациентов с ОАС. Решение о назначении уратснижающей терапии принимается индивидуально, с учётом сопутствующих заболеваний [84]. В нашем исследовании на финальном визите при комплексном лечении, включающем СРАР-терапию, наблюдалась клиническая и статистически значимая положительная динамика показателей мочевой кислоты. В группе пациентов лёгкого ОАС её уровень уменьшился на 11,8%, в группе

среднетяжёлого и тяжёлого ОАС – на 11,05% и 12,3% соответственно.

Влияние СРАР-терапии на маркёры системного воспаления является дискуссионным. В нашем исследовании к 12-му месяцу СРАР-терапии получена статистически значимая разница медиан СРБ и фибриногена во всех группах пациентов. Более того, на финальном визите в каждой из групп имелось малое количество пациентов, у которых уровень СРБ > 3 мг/л. Клиническая и статистически значимая положительная динамика СРБ наблюдалась на 6-ом месяце у всех пациентов с длительностью сеансов СРАР > 6 ч/ночь. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования L.N. Yang и соавт. (2020) об эффектах длительной СРАР-терапии, когда достоверное снижение вчСРБ у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОАС наступало лишь на рубеже 6-го месяца лечения [319]. Оценка эффективности СРАР-терапии в коррекции повышенных уровней фибриногена у пациентов с ОАС была выполнена в метаанализе J. Lin и соавт. (2021), установившим достижение порога эффективной коррекции только к 6-му месяцу терапии, что полностью согласуется с данными нашего исследования [189].

Нами установлены клинические и статистически значимые положительные эффекты сеансов СРАР > 6 ч/ночь на гормональный фон пациентов: на 3-ем месяце по уровню тестостерона, на 6-ом месяце по уровню лептина. По данным исследований Z. Bingol и соавт. (2019) и D.M. Zhang и соавт. (2018) уровни лептина начинают уменьшаться через несколько дней СРАР-терапии и окончательно снижаются к 3-му месяцу терапии [62, 327]. При этом снижение уровня лептина не зависело от ИМТ пациента. В метаанализе X. Chen и соавт. (2015) обнаружено, что через 3 месяца СРАР-терапии уровень лептина снизился только у пациентов с ожирением, а после 12 месяцев – и у пациентов без ожирения [85]. Однако, в исследовании Ş. Yosunkaya и соавт. (2015) убедительно показано, что СРАР-терапия существенно не меняла ИМТ, окружность талии и шеи, а также уровни лептина у пациентов с ОАС [321]. Противоречивость результатов диктует необходимость дальнейших исследований, для окончательного понимания механизмов нарушения регуляции лептина, быстрых и

отсроченных эффектов СРАР-терапии на уровни лептина у пациентов с ОАС, имеющих и не имеющих ожирение. Аналогично лептину, влияние СРАР на уровень тестостерона остаётся малопонятным, хотя комбинированная терапия позволяет улучшить сексуальную функцию, особенно у мужчин с тяжёлым ОАС. Это объясняется эффектом постепенного снижения веса тела, более важным чем действие СРАР, почему борьба с ожирением у мужчин с низкой концентрацией тестостерона становится ключевой доктриной терапии [90]. С другой стороны, показано что 30-ти дневная СРАР-терапия улучшает эректильную функцию мужчин на 1 балл по Международному индексу «IIEF-5», повышает сывороточные уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона, что клинически существенно улучшает половую функцию [162]. Противоречивость результатов диктует необходимость дальнейших исследований влияния вентиляционной поддержки на гормональный фон пациентов с ОАС [89].

При длительной СРАР-терапии отдельного внимания заслуживает динамика индекса реактивной гиперемии в группах пациентов с ОАС разной степени тяжести. Нами установлено, что к 3-му месяцу СРАР-терапии показатель RHI существенно не изменился ни в одной из групп. Однако к 6-му месяцу прирост RHI в группе пациентов лёгкого ОАС составил 8,1%, в группе пациентов среднетяжёлого ОАС – 7,7%, а у пациентов тяжёлого ОАС – 5,4%. Более того, статистически значимое преимущество имели пациенты, использующие сеансы СРАР > 6 ч/ночь. Необходимо отметить, что к 12-му месяцу терапии увеличение показателя RHI в группах пациентов с разной степенью тяжести ОАС составило 16,7%/15,9%/11,4% соответственно, что свидетельствовало о клинически значимом улучшении эндотелиальной функции пациентов с ОАС. Нами обнаружен единственный метаанализ E.I. Schwarz и соавт. (2015), включающий 4 РКИ с участием 150 пациентов среднетяжёлого ОАС. СРАР-терапия (в диапазоне 2 – 24 недели) повысила эндотелиальную функцию на 3,87% (95% ДИ: 1,93-5,80, $P < 0,001$), что явилось клинически значимым и полностью согласуется с данными в нашем исследовании [270].

Возможность СРАР-терапии предотвращать опасные для жизни пациентов сердечно-сосудистые события связаны с улучшением у них контроля АД и уменьшением ГЛЖ [7, 234]. Даже небольшое снижение показателей АД способно уменьшить поражение органов-мишеней [7]. В нашем исследовании комбинированное лечение, сочетающее медикаментозную терапию и ночные сеансы СРАР > 6 ч/ночь, к 3-му месяцу статистически значимо снижало среднесуточное, дневного и ночного АД во всех группах пациентов. Такие эффекты сочетались с изменением суточного профиля, уменьшением вариабельности и скорости утреннего подъёма АД. Отдельного внимания заслуживает пост-хок анализ «намерения-к-лечению» (intention-to-treat) РКИ «HIPARCO» (2019) по влиянию вентиляционной поддержки на показатели АД у пациентов ОАС с рефрактерной (РфАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией. Путём рандомизации 98 пациентов (19 РфАГ / 79 РАГ) получали СРАР-терапию и 96 пациентов (21 РфАГ / 75 РАГ) обычную терапию. Показатель САД-24ч уменьшился в группе СРАР (– 9 против – 1,6 мм рт. ст., $P = 0,021$), как и ДАД-24ч (– 7,3 против – 2,3 мм рт. ст., $P = 0,074$), как и Вар.САД (ночь) и Вар.ДАД (ночь) (– 11,3 против – 3,8 мм рт. ст., $P = 0,121$ и – 8,8 против – 2,2 мм рт. ст., $P = 0,054$), что свидетельствовало об эффективности СРАР-терапии [230]. Аналогичное влияние СРАР-терапии на «васкулярные риски» отмечено в Российском исследовании А.У. Litvin и соавт. (2013) [191]. Однако, влияние СРАР-терапии на ГЛЖ противоречиво. Так, в нашем исследовании к 6-му месяцу СРАР-терапии показатель ИММЛЖ статистически значимо уменьшался во всех группах пациентов. Напротив, в ряде исследований не обнаруживалось существенных изменений ИММЛЖ после 3 и/или 6 месяцев СРАР-терапии [170], при этом, в некоторых, установлено значительное уменьшение ИММЛЖ к 6-му месяцу респираторной поддержки [93]. По нашему мнению, длительная СРАР-терапия сеансами > 6 ч/ночь поддерживает нормальную оксигенацию крови, корректирует активность СНС, снижает пред- и постнагрузку ЛЖ, что приводит к регрессу ММЛЖ и концентрической ГЛЖ у пациентов с различной степенью тяжести ОАС, а значит в полной мере обладает функцией жизнь сберегающей терапии.

Большинство расхождений, обнаруживаемых при сопоставлении результатов CPAP-терапии в нашем исследовании с данными исследований разных лет, объяснимы «комплаентностью» пациентов с ОАС к такому лечению. По данным С.Ж. Lettieri и соавт. (2020) около 30% больных, которым назначена респираторная поддержка, на практике (амбулаторно) её не выполняют, а 25% начавших CPAP-терапию отказываются от неё в течение 1 года или используют приборы короткими сеансами менее 4 ч/ночь [186]. Наоборот, из проводимого нами исследования выбыло только 17 (4,6%) пациентов по причине коротких сеансов CPAP < 4 ч/ночь. Более того, к 12-му месяцу терапии длительность сеансов CPAP > 6 ч/ночь обнаруживалась у 285 (81,2%) пациентов, что свидетельствовало о крайне высокой «комплаентности» больных, их активной заинтересованности в лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сопоставляя результаты нашей работы с данными других исследований, мы приходим к пониманию того, что обструктивное апноэ во сне следует рассматривать как заболевание, наиболее встречаемое среди мужчин трудоспособного возраста. ОАС способно самостоятельно формировать метаболические нарушения и влиять на развитие кардиоваскулярных заболеваний, являясь независимым фактором риска таковых. Более того, в зависимости от степени тяжести заболевания, ОАС нарушает работу жизненно важных органов и систем, что определяет негативный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, ухудшения качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности.

Выявленные в нашем исследовании и обнаруженные другими авторами значимые нарушения метаболизма, повышение активности провоспалительных маркеров, эндотелиальная дисфункция в комплексе с выраженными гемодинамическими нагрузками в период сна и проекцией симптомов в дневные часы подтверждает необходимость рассматривать ОАС как самостоятельное заболевание группы расстройств сна. С другой стороны, ОАС имеет особенный патогенез, включающий интермиттирующую гипоксемию, острую и хроническую гипоксию, фрагментацию сна, колебания отрицательного внутригрудного

давления, гиперактивацию СНС/РААС, с вовлечением в этот сложный процесс гуморальных факторов, что позволяет рассматривать его как кардиореспираторное заболевание с высоким риском развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых осложнений, заставляя клиницистов по-новому судить о пациентах с метаболическими нарушениями, ожирением, храпом и дневной сонливостью.

Выявленные в настоящем исследовании маркёры ряда метаболических нарушений, разработанные нами математические модели и аргументированные сроки вентиляционной поддержки легко воспроизводимы врачами лечебного профиля в амбулаторных и стационарных условиях.

По нашему мнению, залогом эффективного лечения и обязательного соблюдения пациентами врачебных рекомендаций является их информированность об особенностях своей болезни. Замотивировать и увлечь пациента, превратить его из пассивного исполнителя врачебных назначений в активного участника лечебного процесса является приоритетной задачей. На наш взгляд, только комплексный подход в диагностике и рациональные схемы комбинированной терапии, включающие модификацию образа жизни, медикаментозное лечение и респираторную поддержку (СРАР-терапия) способны переломить ситуацию, сохранить на долгие годы достойное качество жизни пациентам различной степени тяжести ОАС.

Новые данные о полиморфизме ферментов и гормонов, о нейрогуморальных факторах потенцирования морфофункциональных изменений в патогенетической цепочке метаболических нарушений у пациентов с ОАС, впрочем, как и новые жизнь сберегающие респираторные технологии амбулаторной вентиляционной поддержки в ночной период времени, являются предметом пристального внимания и дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Метаболический профиль пациентов с обструктивным апноэ во сне ассоциирован с тяжестью заболевания и характеризуется висцеральным ожирением (95 % пациентов), нарушенной гликемией натощак (19 % пациентов), нарушенной толерантностью к глюкозе (24 % пациентов), инсулинорезистентностью (92 % пациентов), гипертриглицеридемией (92 % пациентов), гиперурикемией (77 % пациентов), гиперлептинемией (95 % пациентов) и сниженным уровнем тестостерона в крови (68 % пациентов).

2. Структурное ремоделирование сердца и сосудов пациентов с обструктивным апноэ во сне ассоциировано со степенью тяжести заболевания и характеризуется концентрической гипертрофией левого желудочка (от 26,5% случаев при легкой степени до 70,8% случаев при тяжелой степени), увеличенной толщиной эпикардального жира (от 28,4% случаев при легкой степени до 85,1 % случаев при тяжелой степени), статистической тенденцией к эндотелиальной дисфункции (от 33,3% случаев при легкой степени до 47,6% случаев при тяжелой степени).

3. Выявлены чувствительные и специфичные антропометрические и сомнографические показатели – маркеры метаболических и гормональных нарушений у пациентов с обструктивным апноэ во сне:

- при сонливости $\geq 9,5$ баллов по шкале Эпфорта вероятность инсулинорезистентности составляет 97-100%,
- при окружности шеи $\geq 42,5$ см вероятность повышенного уровня лептина составляет 96-99%,
- при индексе десатураций $\geq 6,65$ соб./ч вероятность гипертриглицеридемии составляет 97-99%,
- при времени на сатурации ниже 90% $\geq 8,2\%$ вероятность снижения тестостерона < 12 нмоль/л составляет 88-95%,
- при времени на сатурации ниже 90% $> 6,85\%$ вероятность увеличенной толщины эпикардального жира составляет 84-90%.

4. Разработана многофакторная логит-регрессионная модель определения сниженного индекса реактивной гиперемии, обладающая хорошей диагностической чувствительностью 79%; 95% ДИ [73; 83] и специфичностью 84%; 95% ДИ [80; 87]. Параметрами модели являются баллы по опроснику «Stop Bang», баллы по шкале сонливости, величина средней ночной сатурации. Разработанная модель с точностью 78%; 95% ДИ [73; 83] даёт возможность выявлять пациентов с эндотелиальной дисфункцией среди всех пациентов с обструктивным апноэ во сне.

5. Разработана многофакторная логит-регрессионная модель определения увеличенного индекса массы миокарда левого желудочка, обладающая хорошей диагностической чувствительностью 91%; 95% ДИ [88; 93] и специфичностью 77%; 95% ДИ [71; 83]. Параметрами модели являются баллы по шкале сонливости и время на сатурации ниже 90%.

6. У пациентов с обструктивным апноэ во сне и метаболическими нарушениями комплексная терапия, включающая СРАР-терапию, обладает клинически значимыми эффектами: редукции массы тела и уменьшения висцерального ожирения; улучшения углеводного обмена, устранения атерогенной дислипидемии и гиперурикемии; повышения уровня тестостерона и чувствительности тканей к инсулину; уменьшения уровня лептина; регресса гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия; изменения показателей пищевого поведения при условии её проведения не менее 12 месяцев при любой степени тяжести обструктивного апноэ во сне.

7. СРАР-терапия с длительностью ночных сеансов > 6 ч/ночь имеет преимущество над терапией длительностью 4–6 ч/ночь в достижении к 3 месяцу клинически значимого уменьшения сонливости, показателей окружности шеи, тестостерона, систолического и диастолического артериального давления; к 6-му месяцу – в коррекции висцерального ожирения, нормализации углеводного и липидного обменов, уменьшении резистентности к инсулину, снижении уровней лептина и провоспалительных маркеров, улучшении структурно-функциональных параметров сердца и сосудов; к 12-му месяцу – уменьшении окружности талии и

толщины эпикардального жира, улучшении пуринового обмена.

8. Комплексная терапия, включающая вентиляционную поддержку с длительностью ночных сеансов > 6 ч/ночь и продолжительностью терапии ≥ 12 месяцев, позволяет корректировать метаболические, гормональные и сердечно-сосудистые нарушения у 83% пациентов независимо от степени тяжести обструктивного апноэ во сне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с обструктивным апноэ во сне, имеющих такие маркеры, как сонливость $\geq 9,5$ баллов, окружность шеи $\geq 42,5$ см, индекс десатураций $\geq 6,65$ соб./ч, время на сатурации ниже 90% $\geq 8,2$ %, необходимо определять уровень глюкозы, инсулина натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов с расчетом индекса висцерального ожирения, уровень тестостерона и лептина с целью ранней диагностики метаболических нарушений.

2. У пациентов с обструктивным апноэ во сне для оценки вероятности эндотелиальной дисфункции и гипертрофии левого желудочка рекомендуется применять разработанные нами математические модели, реализованные как калькуляторы в MS Excel (<https://cloud.mail.ru/public/aPXr/fapYXy9Vm>, <https://cloud.mail.ru/public/sLzX/iNkffemdv>).

3. Для коррекции метаболических, гормональных и сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с обструктивным апноэ во сне независимо от степени тяжести заболевания целесообразно проведение комплексной программы лечения, учитывающей модификацию образа жизни, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, вентиляционную поддержку в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия).

4. Для повышения клинической эффективности CPAP-терапии у пациентов с обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести заболевания рекомендуется проведение вентиляционной поддержки > 6 ч/ночь и продолжительностью не менее 12 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВГД – внутригрудное давление
ВДП – верхние дыхательные пути
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГУ – гиперурикемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВО – индекс висцерального ожирения
ИГ – интермиттирующая гипоксемия
ИД – индекс десатураций
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
ИОПП – индекс объема правого предсердия
ИР – инсулинорезистентность
ЛА – лёгочная артерия
ЛГ – лёгочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
МЦК – минутная циркуляция крови
НВЛ – неинвазивная вентиляция лёгких
НГН – нарушенная гликемия натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОАС – обструктивное апноэ во сне
ОДН – острая дыхательной недостаточности
ОШ – отношение шансов
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПП – пищевое поведение

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАГ – резистентная артериальная гипертензия

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СУП АД – скорость утреннего подъёма артериального давления

ТГ – триглицериды

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

Эхо КГ – эхокардиографическое исследование сердца

АРАР-терапия – автоматически титруемая респираторная поддержка

СРАР – постоянное положительное воздушноносное давление

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СНС – симпатическая нервная система

ESS – сонливость по шкале Эпфорт

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

ODI – индекс десатураций

PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови

РАР-терапия – вентиляционная поддержка с положительным давлением в дыхательных путях

RHI – индекс реактивной гиперемии

SaO_2 – сатурация кислорода

TSat90% – время на сатурации ниже 90%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции лёгких при острой дыхательной недостаточности [Текст] / С.Н. Авдеев / Пульмонология. – 2018. – Т.28. – №1. – С. 32-35.
2. Агальцов, М.В. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1 [Текст] / М.В. Агальцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19. – №3. – С.102-107.
3. Агальцов, М.В. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2 [Текст] / М.В. Агальцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 227-231.
4. Арутюнов, Г.П. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение совета экспертов российское кардиологическое общество, российское научное медицинское общество терапевтов, евразийская ассоциация терапевтов, национальное общество по изучению атеросклероза, российская ассоциация эндокринологов, национальная лига кардиологической генетики [Текст] / Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов, М.И. Воевода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24. – №9. – С. 44-51.
5. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации [Текст] / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23. – №.6. – С.7–122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
6. Бродовская, Т.О. Предикторы висцерального ожирения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и нормальной массой тела [Текст] /

- Т.О. Бродовская, Е.А. Ковин, О.В. Баженова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. - №2. – С.29-35.
7. Будневский, В.В. Влияние нарушения сна на течение артериальной гипертензии [Текст] / А. В. Будневский, Е. С. Дробышева, Р. Е. Токмачев, Н. В. Резова [и др.] // Лечащий врач. – 2019. Т.7. – С.28-30
 8. Бузунов, Р.В. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации российского общества сомнологов [Текст] / Р.В. Бузунов, А.Д. Пальман, А.Ю. Мельников [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №35. – С.34-45.
 9. Бузунов, Р.В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг [Текст] / Р.В. Бузунов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т.16. – №.2. – С.30-33.
 10. Гребень, Н.И. Метаболический синдром у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне тяжёлой степени [Текст] / Н.И. Гребень, Ю.Е. Еременко, Л.Э. Макарина-Кибак [и др.] // Медицинский журнал. – 2019. – №4 (70). – С.4-8.
 11. Дедов, И.И. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» [Текст] / И.И. Дедов., М.В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т.18. – № 1. – С.5-99.
 12. Дербенева, С.А. Новые возможности диетической коррекции резидуальных нарушений липидного обмена у больных ИБС и ожирением [Текст] / С.А. Дербенева, В.Е. Нестерова, Т.С. Залетова [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.8. – № 27. – С. 29-37.
 13. Дербенева, С.А. Особенности метаболического статуса пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна [Текст] / С.А. Дербенева, А.Р. Богданов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18. – №S1. – С.61-62.
 14. Драпкина, О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности [Текст] / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // Артериальная гипертензия. –

2010. - Т.16. - №5. - С.436-440.
15. Драпкина, О.М. Толщина эпикардального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома [Текст] / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т.15. – №2. – С.29-34. doi: 10.14341/ОМЕТ9295
 16. Дружилов, М.А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения [Текст] / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26. – №3. – С.95-101.
 17. Елфимова, Е.М. Клинический профиль пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в кардиологическом стационаре [Текст] / Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян [и др.] // Терапевтический архив. - 2020. - Т.92. - №4. - С.9-16.
 18. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. - №3. – С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 19. Ковальзон, В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. Научное издание. Под ред. канд. биол. наук В. В. Гейдебрехта [Текст] / В.М. Ковальзон // М.: Бином. Лаборатория знаний. - 2012. - С.239.
 20. Комаров, М.В. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна в оториноларингологии [Текст] / М.В. Комаров, П.Д. Потапова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3. – № 2-2. – С.59-62.
 21. Крупичка, К.С. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть 1 [Текст] / К.С. Крупичка, М.В. Агальцов, Р.П. Мясников [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26. – №S2. – С.69-76.
 22. Кузнецова, Т. Ю. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической

- практике [Текст] / Т. Ю. Кузнецова, Г. А. Чумакова, М. А. Дружилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.4. – №144. – С.81-87. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>
23. Левин, Я.И. Фармакотерапия инсомний: роль Имована [Текст] / Я.И. Левин, Т.С. Елигулашвили, С.И. Посохов [и др.] / в кн.: Расстройства сна. под ред. Ю.А. Александровского, А. М. Вейна // СПб.: Мед. информ. агентство. – 1995. – С.56-61.
 24. Литвин, А.Ю. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией: мнение экспертов [Текст] / А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, Чазова И.Е. // Системные гипертензии. - 2018. - Т.15. - №2. – С.77-78.
 25. Литовец, Т.С. Количественная оценка громкости храпа по данным WATCH-RAT-200 и её взаимосвязь со степенью выраженности синдрома обструктивного апноэ сна [Текст] / Т.С. Литовец, В.Н. Красножён // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т.86. – №2. – С. 38-42.
 26. Малявин, А.Г. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (клинические рекомендации) [Текст] / А.Г. Малявин, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева [и др.] // Терапия. – 2018. – Т.1. – №.19. - С.4-42.
 27. Мисникова, И.В. Сон и нарушения метаболизма [Текст] / И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева // РМЖ. – 2017. – Т.25. – № 22. – С.1641-1645.
 28. Михайлова, О.О. Приверженность ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / О.О. Михайлова, Е. М. Елфимова, А. Ю. Литвин [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. –Т.17. - №4. – С.37-43.
 29. Недогода, С.В. Преддиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение [Текст] / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Лекарственный вестник. – 2018. – Т.12. – № 2 (70). – С.3-13.
 30. Остроумова, О.Д. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса [Текст] / О.Д.

- Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Лопухина, Е.Е. Павлеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.9. – С.77-88.
31. Полуэктов, М.Г. Клиническая сомнология [монография] / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, Б.А. Волель [и др.] // М., - 2020. – С.200-240.
 32. Полуэктов, М.Г. Сон и нейропластичность [Текст] / М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – №4-2. – С.7.
 33. Полуэктов, М.Г. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина, 2-е издание, дополненное и переработанное [Монография] / М.Г. Полуэктов, Е.А. Аристакесян, Р.В. Бузунов [и др.] // М., 2020. – С.600-664.
 34. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Монография] / О.Ю. Реброва // М: Медиа Сфера. - 2006. – С.276-305.
 35. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении [Текст] / Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. - 2019; - Т.16. №4. – С.3-17.
 36. Саргсян, В.Д. Статины в реальной клинической практике: современные рекомендации, возможности новых схем их применения [Текст] / В.Д. Саргсян., Т.В. Камышова, А.С. Сафарян [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22. - №3. – С.86-91.
 37. Свиричев, Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.06. [Текст] / Ю.В. Свиричев. [Место защиты: Федер. центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий] // СПб., 2009. – С.40.
 38. Струева, Н.В. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами [Текст] / Н. В. Струева, М. Г. Полуэктов, Л. В. Савельева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. №2. – С.24-29. doi:

10.14341/ОМЕТ2014224-29

39. Центерадзе, С.Л. Возможности лечения храпа и обструктивного апноэ сна ротовыми аппликаторами [Текст] / С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №19. – С.74-79.
40. Центерадзе, С.Л. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы [Текст] / С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2018. – №1. – С.46-50.
41. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [Текст] / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – Т. 6. – С.11-24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
42. Шарафетдинов, Х.Х. Ожирение как глобальный вызов XXI века: лечебное питание, профилактика и терапия [Текст] / Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова // Вопросы питания. – 2020. – Т.89. – №4. – С.161-171.
43. Abud, R. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Abud, M. Salgueiro, L. Drake [et al.] // Sleep. Med. – 2019. – V.62. – P.14-21. doi: 10.1016/j.sleep.2018.12.017
44. Acelajado, M.C. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension [Text] / M.C. Acelajado, Z.H. Hughes, S. Oparil [et al.] // Circ. Res. – 2019. – V.29. – N.124(7). – P.1061-1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312156
45. Amin, R.S. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea [Text] / R.S. Amin, T.R. Kimball, J.A. Bean [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. - V.15. – N. 165(10). - P.1395-9. doi: 10.1164/rccm.2105118
46. Antic, N.A. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA [Text] / N.A. Antic, P. Catcheside, C. Buchan [et al.] // Sleep. – 2011. - V.1. – N. 34(1). - P.111-9. doi: 10.1093/sleep/34.1.111

47. Arnardottir, E.S. The role of obesity, different fat compartments and sleep apnea severity in circulating leptin levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort study [Text] / E.S. Arnardottir, G. Maislin, N. Jackson [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2013. – V.37. – N.6. – P.835-42. doi: 10.1038/ijo.2012.138
48. Arnaud, C. Obstructive sleep apnea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms [Text] / C. Arnaud, T. Bochaton, J.L. Pépin [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – V.113. – N.5. – P.350-358. doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003
49. Aurora, R.N. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease [Text] / R.N. Aurora, C. Crainiceanu, D.J. Gottlieb [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2018. – V.1. – N.197(5). – P.653-660. doi: 10.1164/rccm.201706-1112OC
50. Azar, C. The relationship between the heart-type fatty acid binding protein levels, carotid intima media thickness and epicardial fat thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome [Text] / C. Azar, Ö. Abakay, Ş. Azar [et al.] // *Tuberk. Toraks.* – 2020. – V.68. – N.1. – P.1-8. English. doi: 10.5578/tt.68912
51. Bakker, J.P. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity [Text] / J.P. Bakker, B.A. Edwards, S.P. Gautam [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2014. – V.15. – N.10(4). – P.365-9. doi: 10.5664/jcsm.3604
52. Barceló, A.A. randomized controlled trial: branched-chain amino acid levels and glucose metabolism in patients with obesity and sleep apnea. [Text] / A. Barceló, D. Morell-Garcia, N. Salord [et al.] // *J. Sleep. Res.* – 2017. – V.26. – N.6. – P.773-781. doi: 10.1111/jsr.12551
53. Barrett-Connor, E. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing [Text] / E. Barrett-Connor, T.T. Dam, K. Stone [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V.93. – N.7. – P.2602-9. doi: 10.1210/jc.2007-2622
54. Barros, D. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence [Text] / D. Barros, F. García-Río // *Sleep.* – 2019. – V.1. –

- N.42(3). – P.zsy236. doi: 10.1093/sleep/zsy236
55. Benedict, C. Antihypertensive medication prior to nocturnal sleep reduces the risk of new-onset type 2 diabetes in hypertensive patients: a role for slow-wave sleep? [Text] / C. Benedict // *Diabetologia*. – 2016. - V.59. - N.2. – P.390-1. doi: 10.1007/s00125-015-3791-5
 56. Bercea, R.M. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients [Text] / R.M. Bercea, T. Mihaescu, C. Cojocaru [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2015. - V.9. – N.3. - P.342-9. doi: 10.1111/crj.12150
 57. Berger, S. Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications [Text] / S. Berger, V.Y. Polotsky // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. - V.20. - P.5137947. doi: 10.1155/2018/5137947
 58. Bernhardt, L. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Bernhardt, E.M. Brady, S.C. Freeman [et al.] // *Sleep. Breath.* – 2021. – V.18. – P.1–26. doi: 10.1007/s11325-021-02450-9
 59. Berry, R.B. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine [Text] / R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2012. – V.15. – N.8(5). – P.597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172
 60. Bickelmann, A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome [Text] / A.G. Bickelmann, C.S. Burwell, E.D. Robin [et al.] // *Am. J. Med.* – 1956. – V.21. – N.5. – P.811–819. doi: 10.1016/0002-9343(56)90094-8
 61. Billings, M.E. Clinical Practice Guideline Summary for Clinicians: The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea [Text] / M.E. Billings, V. Krishnan, G. Su [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2019. - V.16. – N.4. - P.405-408. doi: 10.1513/AnnalsATS.201810-708CME
 62. Bingol, Z. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes

- [Text] / Z. Bingol, E.B. Karaayvaz, A. Telci [et al.] // *Biomark Med.* – 2019. – V.13. – N. 10. – P.865-874. doi: 10.2217/bmm-2018-0293
63. Bironneau, V. Sleep apnea and endothelial dysfunction: An individual patient data meta-analysis [Text] / V. Bironneau, R. Tamisier, W. Trzepizur [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2020. - V.52. – P.101309. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101309
 64. Bisogni, V. Electrical stimulation for the treatment of obstructive sleep apnoea: a review of the evidence [Text] / V. Bisogni, M.F. Pengo, A. De Vito [et al.] // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2017. – V.11. – N.9. – P.711-720. doi: 10.1080/17476348.2017.1358619
 65. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review [Text] / I. Bjelland, A.A. Dahl, T.T. Haug [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – V.52. – N.2. – P.69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
 66. Bonetti, P.O. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia [Text] / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. - V.7. – N. 44(11). - P.2137-41. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
 67. Bonsignore, M.R. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison [Text] / M.R. Bonsignore, P. Baiamonte, E. Mazzuca [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2019. – V.14. – N.14. – P.8. doi: 10.1186/s40248-019-0172-9
 68. Borel, A.L. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea [Text] / A.L. Borel, D.Monneret, R.Tamisier [et al.] // *PLoS. One.* – 2013. - V.12. - N.8(8). – P.e71000. doi: 10.1371/journal.pone.0071000
 69. Bouloukaki, I. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities [Text] / I. Bouloukaki, C. Mermigkis, N. Tzanakis [et al.] // *Mediators. Inflamm.* – 2017. V.2017. – P.4573756. doi: 10.1155/2017/4573756 (бывшая ссылка 323)
 70. Bozic, J. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Link With Glucose Metabolism and Sleep Parameters [Text] / J. Bozic, J.A. Borovac, T. Galic [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2018. -

- V.15. - N.14(7). – P.1109-1118. doi: 10.5664/jcsm.7204
71. Brodie, K.D. Obstructive Sleep Apnea: A Surgeon's Perspective [Text] / K.D. Brodie, A.N. // Goldberg. Med. Clin. North. Am. – 2021. - V.105. - N.5. – P.885-900. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.010
 72. Calandra-Buonaura, G. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders [Text] / G. Calandra-Buonaura, F. Provini, P. Guaraldi [et al.] // Sleep. Med. Rev. – 2016. - V.26. - P.43-56. doi: 10.1016/j.smrv.2015.05.005
 73. Carneiro-Barrera, A. Interdisciplinary Weight Loss and Lifestyle Intervention for Obstructive Sleep Apnoea in Adults: Rationale, Design and Methodology of the INTERAPNEA Study [Text] / A. Carneiro-Barrera, F.J. Amaro-Gahete, A. Díaz-Román [et al.] // Nutrients. – 2019. – V.15. – N.11(9). – P.2227. doi: 10.3390/nu11092227
 74. Carneiro-Barrera, A. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis [Text] / A. Carneiro-Barrera, A. Díaz-Román, A. Guillén-Riquelme [et al.] // Obes. Rev. – 2019. – V.20. – N.5. – P.750-762. doi: 10.1111/obr.12824
 75. Castaneda, A. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea [Text] / A. Castaneda, E. Jauregui-Maldonado, I. Ratnani [et al.] // World. J. Diabetes. – 2018. – V.15. – N.9(4). – P.66-71. doi: 10.4239/wjd.v9.i4.66
 76. Caton, R. Narcolepsy 1889 [Text] / Caton R // Obes. Res. – 1994. – V.2. – N.4. – P.386. doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00081.x
 77. Cerit, L. Fibrinogen and Atherosclerosis [Text] / L. Cerit // Arq. Bras. Cardiol. – 2017. - V.108. – N. 2. - P.189-190. doi: 10.5935/abc.20170017
 78. Chalegre, S.T. Impact of CPAP on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials [Text] / S.T. Chalegre, O.L. Lins-Filho, T.C. Lustosa [et al.] // Sleep. Breath. – 2021. – V.25. – N.3. – P.1195-1202. doi: 10.1007/s11325-020-02226-7
 79. Chang, H.P. Obstructive sleep apnea treatment in adults [Text] / H.P. Chang, Y.F. Chen, J.K. Du // Kaohsiung. J. Med. Sci. – 2020. – V.36. – N.1. – P.7-12. doi: 10.1002/kjm2.12130

80. Charčiūnaitė, K. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Phenotypes Treatment Effectiveness. [Text] / K. Charčiūnaitė, R. Gauronskaitė, G. Šlekytė [et al.] // *Medicina* (Kaunas). – 2021. – V.1. – N.57(4). – P.335. doi: 10.3390/medicina57040335
81. Chen, J. An Update on Obstructive Sleep Apnea for Atherosclerosis: Mechanism, Diagnosis, and Treatment [Text] / J. Chen, S. Lin, Y.Zeng // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. - V.8. - N.8. – P.647071. doi: 10.3389/fcvm.2021.647071
82. Chen, J.S. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / J.S. Chen, Y. Pei, C.E. Li [et al.] // *J. Clin. Hypertens* (Greenwich). – 2020. - V.22. – N.12. – P.2175-2183. doi: 10.1111/jch.14047
83. Chen, L. Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia [Text] / L. Chen, J. Zhang, T.X. Gan [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. - V.104. – N.1. - P.218-23. doi: 10.1152/jappphysiol.00301.2007
84. Chen, Q. Does Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea Improves Uric Acid? A Meta-Analysis [Text] / Q. Chen, G. Lin, L. Chen [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. - V.15. – P.4584936. doi: 10.1155/2019/4584936
85. Chen, X. Effect of continuous positive airway pressure on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis [Text] / X. Chen, X. Niu, Y. Xiao [et al.] // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2015. - V.152. – N.4. - P.610-8. doi: 10.1177/0194599814562719
86. Chen, X. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [Text] / X. Chen, R. Wang, P. Zee [et al.] // *Sleep.* – 2015. - V.38. - N.6. – P.877-88. doi: 10.5665/sleep.4732
87. Chiasson, J.L. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial [Text] / J.L. Chiasson, R.G. Josse, R. Gomis [et al.] // *JAMA.* – 2003. – V.23. –

- N.290(4). – P.486-94. doi: 10.1001/jama.290.4.486
88. Chiu, H.Y. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis [Text] / H.Y. Chiu, P.Y. Chen, L.P. Chuang [et al.] // Sleep. Med. Rev. – 2017. – V.36. – P.57-70. doi: 10.1016/j.smrv.2016.10.004
 89. Cignarelli, A. Effects of CPAP on Testosterone Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis Study [Text] / A. Cignarelli, M. Castellana, G. Castellana [et al.] // Front. Endocrinol (Lausanne). – 2019. - V.21. – N.10. - P.551. doi: 10.3389/fendo.2019.00551
 90. Clarke, B.M. Obstructive sleep apnea is not an independent determinant of testosterone in men [Text] / B.M. Clarke, A.D. Vincent, S. Martin [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2020. - V.183. – N.1. – P.31-39. doi: 10.1530/EJE-19-0978
 91. Congrete, S. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A meta-analysis [Text] / S. Congrete, M. Bintvihok, C. Thongprayoon [et al.] // J. Evid. Based. Med. – 2018. – V.11. – N.3. – P.145-151. doi: 10.1111/jebm.12313
 92. Cooney, C. Evaluation of Measured Resting Metabolic Rate for Dietary Prescription in Ageing Adults with Overweight and Adiposity-Based Chronic Disease [Text] / C. Cooney, E. Daly, M. McDonagh [et al.] // Nutrients. – 2021. – V.8. – N.13(4). – P.1229. doi: 10.3390/nu13041229
 93. Corral, J. Spanish Sleep Network. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome [Text] / J. Corral, M.V. Mogollon, M.Á. Sánchez-Quiroga [et al.] // Thorax. – 2018. - V.73. – N.4. - P.361-368. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210642
 94. Crinion, S.J. Non-dipping nocturnal blood pressure correlates with obstructive sleep apnoea severity in normotensive subjects and may reverse with therapy [Text] / S.J. Crinion, J. Kleinerova, B. Kent [et al.] // ERJ Open Res. – 2021. – V.16. – N.7(3). – P.00338-2021. doi: 10.1183/23120541.00338-2021
 95. Cuspidi, C. Obstructive sleep apnea and left ventricular hypertrophy: More questions than answers [Text] / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic // J. Clin. Hypertens.

- (Greenwich). -2019. - V.21. – N. 21(12). - P.1908-1909. doi: 10.1111/jch.13718
96. Cuspidi, C. Obstructive sleep apnoea syndrome and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis of echocardiographic studies [Text] / C. Cuspidi, M. Tadic, C. Sala [et al.] // J. Hypertens. - 2020. - V.38. – N.9. - P.1640-1649. doi: 10.1097/HJH.0000000000002435
 97. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis [Text] / J. Danesh, S. Lewington, S.G. Thompson [et al.] // JAMA. – 2005. - V.12. - N. 294(14). – P.1799-809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799 (БЫВШАЯ ССЫЛКА 322)
 98. Danisi, J.M. Association of visceral adiposity and systemic inflammation with sleep disordered breathing in normal weight, never obese adolescents [Text] / J.M. Danisi, J. Fernandez-Mendoza, A.N. Vgontzas [et al.] // Sleep. Med. – 2020. – V.69. – P.103-108. doi: 10.1016/j.sleep.2020.01.011
 99. de Souza, F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial [Text] / F. de Souza, E.S. Muxfeldt, V. Margallo [et al.] // J. Hypertens. – 2017. – V.35. – N.4. – P.837-844. doi: 10.1097/HJH.0000000000001254
 100. Deng, M. Association Between Intermittent Hypoxia and Left Ventricular Remodeling in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome [Text] / M. Deng, Y.T. Huang, J.Q. Xu [et al.] // Front. Physiol. – 2021. - V.12. – N.11. - P.608347. doi: 10.3389/fphys.2020.608347
 101. Derin, S. Association of epicardial fat thickness with clinical and polysomnographic parameters in non-obese obstructive sleep apnoea patients [Text] / S. Derin, I. Altun, S. Koseoglu [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2018. - V.132. – N.5. - P.439-445. doi: 10.1017/S0022215118000579
 102. Dhanda Patil, R. Sleep Apnea Treatment Considerations in Patients with Comorbidities [Text] / R. Dhanda Patil, K.M. Sarber // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 2020. – V.53. – N.3. – P.339-349. doi: 10.1016/j.otc.2020.02.001
 103. Diallo, I. Metabolomics, sleepiness, and sleep duration in sleep apnea [Text] / I.

- Diallo, V.M. Pak // Sleep Breath. – 2020. – V.24. – N.4. – P.1327-1332. doi: 10.1007/s11325-019-01969-2
104. Drager, L.F. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials [Text] / L.F. Drager, A.R. Brunoni, R. Jenner [et al.] // Thorax. – 2015. - V.70. – N.3. - P.258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361
 105. Drager, L.F. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science [Text] / L.F. Drager, R.D. McEvoy, F. Barbe [et al.] // Circulation. – 2017. - V.7. - N.136(19). – P.1840-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400
 106. Faizal, W.M, Computational fluid dynamics modelling of human upper airway: A review [Text] / W.M. Faizal, N.N.N. Ghazali, C.Y. Khor [et al.] // Comput. Methods. Programs. Biomed. – 2020. – V.196. – P.105627. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105627
 107. Fava, C. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Fava, S. Dorigoni, F. Dalle Vedove [et al.] // Chest. – 2014. – V.145. – N.4. – P.762-771. doi: 10.1378/chest.13-1115
 108. Feldstein, C.A. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials [Text] / C.A. Feldstein // Clin. Exp. Hypertens. – 2016. – V.38. – N.4. – P.337-46. doi: 10.3109/10641963.2016.1148156
 109. Feng, J. Epworth Sleepiness Scale may be an indicator for blood pressure profile and prevalence of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with obstructive sleep apnea [Text] / J. Feng, Q.Y. He, X.L. Zhang [et al.] // Sleep Breath. – 2012. - V.16. - N.1. – P.31-40. doi: 10.1007/s11325-011-0481-5
 110. Fenik, P. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus [Text] / P. Fenik, S.C. Veasey // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2003. – V.15. – N.167(4). – P.563-9. doi: 10.1164/rccm.200202-107OC
 111. Flammer, A.J. The assessment of endothelial function: from research into clinical

- practice [Text] / A.J. Flammer, T. Anderson, D.S. Celermajer [et al.] // Circulation. – 2012. – V.7. – N. 126(6). – P.753-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
112. Francis, C.E. Mandibular Advancement Devices for OSA: An Alternative to CPAP? [Text] / C.E. Francis, T. Quinnell // Pulm. Ther. – 2021. – V.7. – N.1. – P.25-36. doi: 10.1007/s41030-020-00137-2
 113. Freedman, N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Positive Airway Pressure Device [Text] / N. Freedman // Sleep. Med. Clin. – 2020. – V.15. – N.2. – P.205-218. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.007
 114. Fu, Y. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment [Text] / Y. Fu, Y. Xia, H. Yi, [et al.] // Sleep. Breath. – 2017. – V.2. – N.1(1). – P.181-189. doi: 10.1007/s11325-016-1393-1
 115. Gaborit, B. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? [Text] / B. Gaborit, C. Sengenès, P. Ancel [et al.] // Compr. Physiol. – 2017. – V.18. – N.7(3). – P.1051-1082. doi: 10.1002/cphy.c160034
 116. Gaines, J. C-reactive protein improves the ability to detect cardiometabolic risk in mild-to-moderate obstructive sleep apnea [Text] / J. Gaines, L. Kong, M. Li, J. Fernandez-Mendoza [et al.] // Physiol Rep. – 2017. – V.5. – N.18. – P.e13454. doi: 10.14814/phy2.13454
 117. Gaines, J. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment [Text] / J. Gaines, A.N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza [et al.] // Sleep. Med. Rev. – 2018. – V.42. – P.211-219. doi: 10.1016/j.smr.2018.08.009
 118. Garvey, J.F. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea [Text] / J.F. Garvey, M.F. Pengo, P. Drakatos [et al.] // J. Thorac. – 2015. – V.7. – N.5. – P.920–9.
 119. Geliebter, A. Is night eating syndrome associated with obstructive sleep apnea, BMI, and depressed mood in patients from a sleep laboratory study? [Text] / A. Geliebter, H. McOuatt, C.B. Tetreault [et al.] // Eat. Behav. – 2016. – V.23. –

- P.115-119. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.08.008
120. Georgoulis, M. Cardiometabolic Benefits of a Weight-Loss Mediterranean Diet/Lifestyle Intervention in Patients with Obstructive Sleep Apnea: The "MIMOSA" Randomized Clinical Trial [Text] / M. Georgoulis, N. Yiannakouris, I. Kechribari [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – V.28. – N.12(6). – P.1570. doi: 10.3390/nu12061570
 121. Godo, S. Endothelial Functions [Text] / S. Godo, H. Shimokawa // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – V.37. – N.9. – P.e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
 122. Gottlieb, D.J. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review [Text] / D.J. Gottlieb, N.M. Punjabi // *JAMA*. – 2020. – V.14. – N.323(14). – P.1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514
 123. Gozal, D. Sleep Apnoea Adverse Effects on Cancer: True, False, or Too Many Confounders? [Text] / D. Gozal, I. Almendros, A.I. Phipps [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V.20. – N.21(22). – P.8779. doi: 10.3390/ijms21228779
 124. Grill, H.J. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity [Text] / H.J. Grill // *Endocrinology*. – 2020. – V.1. – N.161(8). – P.bqaa093. doi: 10.1210/endocr/bqaa093
 125. Guan, J. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: Large-scale observational study [Text] / J. Guan, H. Yi, J. Zou [et al.] // *Thorax*. – 2016. – V.71. – P.347–355.
 126. Guilleminault, C. The sleep apnea syndromes [Text] / C. Guilleminault, A. Tilkian, W.C. Dement // *Annu. Rev. Med.* – 1976. – V.27. – P.465-84. doi: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341
 127. Guilleminault, C. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. [Text] / C. Guilleminault, C. Kirisoglu, M.M. Ohayon // *Sleep*. – 2004. – V.15. – N.27(8). – P.1507-11. doi: 10.1093/sleep/27.8.1507
 128. Gündüz, C. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: Data from the European Sleep Apnea Database [Text] / C. Gündüz, O.K. Basoglu, J. Hedner [et al.] // *Respirology*. – 2018. – V.23. – N.12. – P.1180-1189. doi:

10.1111/resp.13372

129. Guo, F. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDs) System for the Prediction of Future Diabetes [Text] / F. Guo, W.T.Garvey // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – V.100. – N.10. – P.3871-7. doi: 10.1210/jc.2015-2691
130. Gutiérrez-Carrasquilla, L. Effect of Glucose Improvement on Nocturnal Sleep Breathing Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: The Candy Dreams Study [Text] / L. Gutiérrez-Carrasquilla, C. López-Cano, E. Sánchez [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – V.4. – N.9(4). – P.1022. doi: 10.3390/jcm9041022
131. Hamaoka, T. Significant Association Between Coronary Artery Low-Attenuation Plaque Volume and Apnea-Hypopnea Index, But Not Muscle Sympathetic Nerve Activity, in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome [Text] / T. Hamaoka, H. Murai, S. Kaneko [et al.] // Circ. J. – 2018. – V.25. – N.82(11). – P.2852-2860. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0237
132. Heinzer, R. Prevalence of sleepdisordered breathing in the general population: the Hypno Laus study [Text] / R. Heinzer, S. Vat, P. Marques-Vidal [et al.] // Lancet. Respir. Med. – 2015. - V.3. – N.4. - P.310-8. doi:10.1016/S2213- 2600(15)00043-0
133. Hermida, R.C. Ambulatory blood pressure monitoring-based definition of true arterial hypertension [Text] / R.C. Hermida, A. Mojón, J.R. Fernández [et al.] // Minerva. Med. – 2020. – V.111. – N.6. – P.573-588. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06834-2
134. Howard, L.S. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure [Text] / L.S. Howard, J. Grapsa, D. Dawson [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2012. – V.1. – N.21(125). – P.239-48. doi: 10.1183/09059180.00003912
135. Hu, X. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / X. Hu, J. Fan, S. Chen [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2015. – V.17. – N.3. – P.215-22. doi: 10.1111/jch.12472

136. Hudgel, D.W. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [Text] / D.W. Hudgel, S.R. Patel, A.M. Ahasic [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2018. - V.198. - P.e70- e87.
137. Hwu, D.W. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis [Text] / D.W. Hwu, K.D. Lin, K.C. Lin [et al.] // BMC Nephrol. – 2017. - V.16. – N.18(1). - P.313. doi: 10.1186/s12882-017-0731-2
138. Iacobellis, G. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness [Text] / G. Iacobellis, H.J. Willens, G. Barbaro [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2008. - V.16. – N.4. - P.887-92. doi: 10.1038/oby.2008.6
139. Imani, M.M. Evaluation of Blood Levels of C-Reactive Protein Marker in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression [Text] / M.M. Imani, M. Sadeghi, F. Farokhzadeh [et al.] // Life (Basel). – 2021. - V.19. - N.11(4). – P.362. doi: 10.3390/life11040362
140. Imayama, I. Role of Leptin in Obstructive Sleep Apnea. [Text] / I. Imayama, B. Prasad // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2017. - V.14. – N.11. - P.1607-1621. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-181FR
141. Ioachimescu, O.C. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment [Text] / O.C. Ioachimescu, N.J. Janocko, M.M. Ciavatta [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2020. – V.15. – N.16(2). – P.267-277. doi: 10.5664/jcsm.8180
142. Ioachimescu, O.C. Performance of peripheral arterial tonometry-based testing for the diagnosis of obstructive sleep apnea in a large sleep clinic cohort [Text] / O.C. Ioachimescu, J.S. Allam, A. Samarghandi [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2020. – V.15. – N.16(10). – P.1663-1674. doi: 10.5664/jcsm.8620
143. Ishak, A. BPAP is an effective second-line therapy for obese patients with OSA failing regular CPAP: A prospective observational cohort study [Text] / A. Ishak, M. Ramsay, N. Hart [et al.] // Respiriology. – 2020. – V.25. – N.4. – P.443-448. doi: 10.1111/resp.13674

144. Isono, S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway [Text] / S. Isono // *Respirology*. – 2012. - V.17. – N.1. - P.32-42. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x
145. Itani, O. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [Text] / O. Itani, M. Jike, N. Watanabe [et al.] // *Sleep. Med.* – 2017. - V.32. – P.246-256. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.006
146. Izci Balserak, B. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Newly Diagnosed Gestational Diabetes Mellitus [Text] / B. Izci Balserak, G.W. Pien, B. Prasad [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. - V.17. – N.6. - P.754-761. doi: 10.1513/AnnalsATS.201906-473OC
147. Jamar, G. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese [Text] / G. Jamar, D.A. Caranti, Cesar H. de Cassia [et al.] // *Appetite*. – 2017. - V.1. – N.108. - P.477-482. doi: 10.1016/j.appet.2016.11.013
148. Jamil, S.M. ATS Core Curriculum 2020. Adult Sleep Medicine [Text] / S.M. Jamil, R.L. Owens, M.C. Lipford [et al.] // *ATS. Sch.* – 2020. – V.30. – N.1(4). – P.476-494. doi: 10.34197/ats-scholar.2020-0017RE
149. Jehan, S. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights [Text] / S. Jehan, A.K. Myers, F. Zizi [et al.] // *Sleep. Med. Disord.* – 2018. - V.2. - N.3. – P.52-58.
150. Jehan, S. Obstructive sleep apnea, hypertension, resistant hypertension and cardiovascular disease [Text] / S. Jehan, F. Zizi, S.R. Pandi-Perumal [et al.] // *Sleep. Med. Disord.* – 2020. - V.4. – N.3. - P.67-76.
151. Jia, L. Endothelial Cell-Derived Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypoxia Syndrome and Coronary Artery Disease Increase Aortic Endothelial Cell Dysfunction [Text] / L. Jia, J. Fan, W.Cui [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2017. - V.43. – N.6. - P.2562-2570. doi: 10.1159/000484508
152. Jin, S. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Jin, S. Jiang, A. Hu // *Sleep. Breath.* – 2018. - V.22. – N.3. - P.841-851. doi: 10.1007/s11325-018-1625-7

153. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale [Text] / M.W. Johns // Sleep. – 1991. – V.14. – N.6. – P.540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
154. Joosten, S.A. Impact of Weight Loss Management in OSA [Text] / S.A. Joosten, G.S. Hamilton, M.T. Naughton // Chest. – 2017. – V.152. – N.1. – P.194-203. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.027
155. Joyeux-Faure, M. Contribution of obstructive sleep apnea to arterial stiffness: a meta-analysis using individual patient data [Text] / M. Joyeux-Faure, R. Tamisier, J.C. Borel [et al.] // Thorax. – 2018. - V.73. – N.12. - P.1146-1151. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211513
156. Kabeloğlu, V. Positive airway pressure normalizes glucose metabolism in obstructive sleep apnea independent of diabetes and obesity [Text] / V. Kabeloğlu, G.B. Senel, D. Karadeniz // Ideggyogy. Sz. – 2020. - V.30. – N.73(11-12). - P.417-425. doi: 10.18071/isz.73.0417
157. Kaptoge, S. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular risk [Text] / S. Kaptoge, S.G. Thompson, J. Danesh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. - V.3. - N. 368(1). – P.85-6. doi: 10.1056/NEJMc1213688
158. Kapur, V.K. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline [Text] / V.K. Kapur, D.H. Auckley, S. Chowdhuri [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2017. – V.15. – N.13(3). – P.479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
159. Karkinski, D. Obstructive Sleep Apnea and Lipid Abnormalities [Text] / D. Karkinski, O. Georgievski, P. Dzekova-Vidimliski [et al.] // Open. Access. Maced. J. Med. Sci. – 2017. - V.15. - N.5(1). – P.19-22. doi: 10.3889/oamjms.2017.011
160. Kasai, T. Comparison of the Apnea-Hypopnea Index Determined by a Peripheral Arterial Tonometry-Based Device With That Determined by Polysomnography – Results From a Multicenter Study [Text] / T. Kasai, Y. Takata, A. Yoshihisa [et al.] // Circ. Rep. – 2020. - V.16. - N.2(11). – P.674-681. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0097
161. Ke, X. Association of aldosterone excess and apnea-hypopnea index in patients

- with resistant hypertension [Text] / X. Ke, W. Guo, H. Peng [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – V.22. – N.7. – P.45241. doi: 10.1038/srep45241
162. Kellesarian, S.V. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.V. Kellesarian, V.R. Malignaggi, C. Feng [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2018. - V.30. – N.3. - P.129-140. doi: 10.1038/s41443-018-0017-7
 163. Kendzerska T. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. [Text] / T. Kendzerska, A.S. Gershon, G.Hawker [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2014. - V.15. – N.190(2). - P.218-25. doi: 10.1164/rccm.201312-2209OC
 164. Kennedy B. Pressure modification or humidification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea [Text] / B. Kennedy, T.J. Lasserson, D.R. Wozniak [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. - V.2. – N.12(12). - P.CD003531. doi: 10.1002/14651858.CD003531.pub4
 165. Kheirandish-Goza, L. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines [Text] / L. Kheirandish-Goza, D. Goza // Int. J. Mol. Sci. – 2019. - V.22. – N.20(3). - P.459. doi: 10.3390/ijms20030459
 166. Kim, C.W. Changes in sleep duration and subsequent risk of hypertension in healthy adults [Text] / C.W. Kim, Y. Chang, J.G. Kang [et al.] // Sleep. – 2018. - V.1. – N.41(11). doi: 10.1093/sleep/zsy159
 167. Kim, S.D. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency [Text] / S.D. Kim, K.S. Cho // World. J. Mens. Health. – 2019. - V.37. – N.1. - P.12-18. doi: 10.5534/wjmh.180017
 168. Kline, C.E. Bidirectional relationships between weight change and sleep apnea in a behavioral weight loss intervention [Text] / C.E. Kline, L.E. Burke, S.M. Sereika [et al.] // Mayo. Clin. Proc. - 2018. - V.93(9). - P.1290-1298. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.026
 169. Knowlden, A.P. Risk Factors for Sleep- and Adiposity-Related Cardiometabolic

- Disease: Protocol for the Short Sleep Undermines Cardiometabolic Health (SLUMBRx) Observational Study [Text] / A.P. Knowlden, J.C. Higginbotham, M.A. Grandner [et al.] // JMIR. Res. Protoc. – 2021. - V.9. - N.10(3). – P.e27139. doi: 10.2196/27139
170. Koga, S. Effects of nasal continuous positive airway pressure on left ventricular concentric hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome [Text] / S. Koga, S. Ikeda, T. Nakata [et al.] // Intern Med. – 2012. - V.51. – N.20. - P.2863-8. doi: 10.2169/internalmedicine.51.8062
 171. Kohler, M. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [Text] / M. Kohler, A.C. Stoewhas, L. Ayers [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. - 2011. - V.15. – N.184(10). - P.1192-9. doi: 10.1164/rccm.201106-0964OC
 172. Korcarz, C.E. Combined effects of sleep disordered breathing and metabolic syndrome on endothelial function: the Wisconsin Sleep Cohort study [Text] / C.E. Korcarz, J.H. Stein, P.E. Peppard [et al.] // Sleep. -2014. - V.1. – N.37(10). - P.1707-13. doi: 10.5665/sleep.4086
 173. Korcarz, C.E. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study [Text] / C.E. Korcarz, P.E. Peppard, T.B. Young [et al.] // Sleep. – 2016. - V.1. – N. 39(6). - P.1187-95. doi: 10.5665/sleep.5828
 174. Koren, D. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome [Text] / D. Koren, E.M. Taveras // Metabolism. – 2018. - V.84. – P.67-75. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.001
 175. Kosacka, M. Soluble ligand CD40 and uric acid as markers of atheromatosis in patients with obstructive sleep apnea [Text] / M. Kosacka, A. Brzecka, P. Piesiak [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. - V.839. – P.55-60. doi: 10.1007/5584_2014_44
 176. Kraiczi, H. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea [Text] / H. Kraiczi, J. Hedner, Y. Peker [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. –

2000. – V.161. – N.5. – P.1423-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909024
177. Krueger, J.M. Sleep and circadian rhythms: Evolutionary entanglement and local regulation [Text] / J.M. Krueger // *Neurobiol. Sleep. Circadian. Rhythms.* - 2020 - V.1. – N.9. - P.100052. doi: 10.1016/j.nbscr.2020.100052
 178. Kubin, L. Hypoglossal motoneurons are endogenously activated by serotonin during the active period of circadian cycle [Text] / L. Kubin, G.L. Mann // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2018. – V.248. – P.17-24. doi: 10.1016/j.resp.2017.11.002
 179. Kuna, S.T. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes [Text] / S.T. Kuna, D.M. Reboussin, K.E. Borradaile [et al.] // *Sleep.* – 2013. – V.1. – N.36(5). – P.641-649A. doi: 10.5665/sleep.2618
 180. Labarca, G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. [Text] / G. Labarca, J. Dreyse, L. Drake [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2020. - V.52. - P.101312. doi: 10.1016/j.smr.2020.101312
 181. Lance, C.G. Positive airway pressure: Making an impact on sleep apnea [Text] / C.G. Lance // *Cleve. Clin. J. Med.* - 2019 – V.86. – N.9(1). – P.26-33. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.05
 182. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – V.16. – N.3. – P.233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
 183. Lawson, E.A. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat [Text] / E.A. Lawson, K.K. Miller, J.I. Blum [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2012. - V.76. – N.4. - P.520-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04182.x
 184. Lee, J.Y. Effect of Intermittent Hypoxia on Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in the General Male Population [Text] / J.Y. Lee, C.W. Kim, K.C. Lee

- [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – V.29. – N.57(7). – P.668. doi: 10.3390/medicina57070668
185. Leppänen, T. Increase in Body Mass Index Decreases Duration of Apneas and Hypopneas in Obstructive Sleep Apnea [Text] / T. Leppänen, A. Kulkaš, E. Mervaala [et al.] // *Respir. Care*. – 2019. – V.64. – N.1. – P.77-84. doi: 10.4187/respcare.06297
 186. Lettieri, C.J. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Achieving Adherence to Positive Airway Pressure Treatment and Dealing with Complications [Text] / C.J. Lettieri, S.G. Williams, J.F. Collen [et al.] // *Sleep Med Clin*. – 2020. – V.15. – N.2. – P.227-240. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.009
 187. Li, K. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis [Text] / K. Li, P. Wei, Y. Qin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – V.96. – N.19. – P.e6850. doi: 10.1097/MD.00000000000006850
 188. Lin, C.H. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review [Text] / C.H. Lin, R.C. Lurie, O.D. Lyons // *Chest*. – 2020. – V.157(3). – P.673-685. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.004
 189. Lin, J. Effects of continuous positive airway pressure on plasma fibrinogen levels in obstructive sleep apnea patients: a systemic review and meta-analysis [Text] / J. Lin, S. Hu, Y. Shi [et al.] // *Biosci. Rep*. – 2021. – V.29. – N.41(1). – P.BSR20203856. doi: 10.1042/BSR20203856
 190. Lins-Filho, O.L. Effect of exercise training on subjective parameters in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [Text] / O.L. Lins-Filho, R.P. Pedrosa, J.M.L. Gomes [et al.] // *Sleep. Med*. – 2020. – V.69. – P.1-7. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.022
 191. Litvin, A.Y. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension [Text] / A.Y. Litvin, Z.N. Sukmarova, E.M. Elfimova [et al.] // *Vasc. Health. Risk. Manag*. – 2013. – V.9. – P.229-35. doi: 10.2147/VHRM.S40231
 192. Liu, C.M. Homeostatic and non-homeostatic controls of feeding behavior: Distinct vs. common neural systems [Text] / C.M. Liu, S.E. Kanoski [et al.] // *Physiol*.

- Behav. – 2018. – V.1. – N.193(Pt B). – P.223-231. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.011
193. Liu, L. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Text] / L. Liu, Q. Cao, Z. Guo [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2016. – V.18. – N.2. – P.153-8. doi: 10.1111/jch.12639
194. Lombardi, C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System [Text] / C. Lombardi, E. Tobaldini, N. Montano // Med. Lav. – 2017. – V.28. – N. 108(4). – P.276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427
195. Lorenzi-Filho, G. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP [Text] / G. Lorenzi-Filho, F.R. Almeida., P.J. Strollo // Respirology. – 2017. – V.22. – N.8. – P.1500-1507. doi: 10.1111/resp.13144
196. Louis, M. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers [Text] / M. Louis, N.M. Punjabi // J. Appl. Physiol. (1985). – 2009. – V.106. – N.5. – P.1538-44. doi: 10.1152/japplphysiol.91523.2008
197. Lozano, L. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial [Text] / L. Lozano, J.L. Tovar, G. Sampol [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – V.28. – N.10. – P.2161-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63
198. Lu, F. Circulating fibrinogen levels are elevated in patients with obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis [Text] / F. Lu, T. Jiang, W. Wang [et al.] // Sleep. Med. – 2020. – V.68. – P.115-123. doi: 10.1016/j.sleep.2019.09.006
199. Lu, M. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies [Text] / M. Lu, Z. Wang, X. Zhan [et al.] // Syst. Rev. – 2021. – V.30. – N.10(1). – P.212. doi: 10.1186/s13643-021-01759-6
200. Lundy, S.D. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Polycythemia in Hypogonadal Men on Testosterone Replacement Therapy [Text] / S.D. Lundy, N.V. Parekh, D.A. Shoskes // J. Sex. Med. – 2020. – V.17. – N.7. – P.1297-1303. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.03.006

201. Malavazos, A.E. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat [Text] / A.E. Malavazos, G. Di Leo, F. Secchi [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – V.15. – N. 105(12). – P.1831-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.368
202. Malhotra, A. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index [Text] / A. Malhotra, I. Ayappa, N. Ayas [et al.] // Sleep. – 2021. – V.9. – N.44(7). – P.zsab030. doi: 10.1093/sleep/zsab030
203. Malhotra, R.K. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement [Text] / R.K. Malhotra, D.B. Kirsch, D.A. Kristo [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2018. – V.15. – N.14(7). – P.1245-1247. doi: 10.5664/jcsm.7234
204. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – V.31. – N.7. – P.1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
205. Marin-Oto, M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities [Text] / M. Marin-Oto, E.E. Vicente, J.M. Marin // Multidiscip. Respir. Med. – 2019. – V.4. – N.14. – P.21. doi: 10.1186/s40248-019-0186-3
206. 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 [Text] / J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente [et al.] // Lancet. – 2005. – V.365. – N.9464. – P.1046-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
207. Maripov, A. Right Ventricular Remodeling and Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis [Text] / A. Maripov, A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva [et al.] // Can. Respir. J. – 2017. – P.1587865. doi: 10.1155/2017/1587865 (БЫВШАЯ 362)
208. Marra, S. The pharmacotherapeutic management of obstructive sleep apnea [Text]

- / S. Marra, D. Arnaldi, L. Nobili // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2019. – V.20. – N.16. – P.1981-1991. doi: 10.1080/14656566.2019.1652271
209. Marwick, T.H. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)† [Text] / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – V.16. – N.6. – P.577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
210. Mason, T.B. Evaluating the Ecological Validity of the Dutch Eating Behavior Questionnaire Among Obese Adults Using Ecological Momentary Assessment [Text] / T.B. Mason, C.R. Pacanowski, J.M. Lavender [et al.] // *Assessment.* – 2019. – V.26. – N.5. – P.907-914. doi: 10.1177/1073191117719508
211. Mateika, J.H. Intermittent hypoxia-initiated plasticity in humans: A multipronged therapeutic approach to treat sleep apnea and overlapping co-morbidities [Text] / J.H. Mateika, D. Komnenov // *Exp. Neurol.* – 2017. – V.287. – N.2. – P.113-129. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.05.011
212. Matsuzawa, Y. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Y. Matsuzawa, T.G. Kwon, R.J. Lennon [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2015. – V.13. – N.4(11). – P.e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270
213. May, A.M. Sex-Specific Differential Responses of Circulating Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea Treatment. A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial [Text] / A.M. May, L. Wang, K.P. Strohl [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – V.17. – N.5. – P.605-613. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-593OC
214. Mazzotti, D.R. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes [Text] / D.R. Mazzotti, B.T. Keenan, D.C. Lim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2019. – V.15. – N. 200(4). – P.493-506. doi: 10.1164/rccm.201808-1509OC
215. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolic syndrome [Text] / E.

- McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // Clin. Dermatol. – 2018. – V.36. – N.1. – P.14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
216. McMullan, C.J. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes [Text] / C.J. McMullan, E.S. Schernhammer, E.B. Rimm [et al.] // JAMA. – 2013. - V.309. - P.1388-96.
217. Mehra, R. Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea [Text] / R. Mehra, A. Steffen, C. Heiser [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2020. – V.17. -N.12. – P.1610-1619. doi: 10.1513/AnnalsATS.202001-015OC
218. Mendelson, M. Multidimensional Evaluation of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment for Sleep Apnea in Different Clusters of Couples [Text] / M. Mendelson, T. Gentina, E. Gentina [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – V.1. – N.9(6). – P.1658. doi: 10.3390/jcm9061658
219. Monfort, A. Epicardial fat accumulation is an independent marker of impaired heart rate recovery in obese patients with obstructive sleep apnea [Text] / A. Monfort, J. Inamo, C. Fagour [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2019. - V.108. – N.11. - P.1226-1233. doi: 10.1007/s00392-019-01454-6
220. Moon, C. Longitudinal sleep characteristics and hypertension status: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study [Text] / C. Moon, E.W. Hagen, H.M. Johnson [et al.] // J. Hypertens. – 2021. - V.1. – N.39(4). - P.683-691. doi: 10.1097/HJH.0000000000002692
221. Morselli, L.L. Determinants of Slow-Wave Activity in Overweight and Obese Adults: Roles of Sex, Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Levels [Text] / L.L. Morselli, K.A. Temple, R. Leproult [et al.] // Front. Endocrinol (Lausanne). – 2018. - V.12. – N.9. - P.377. doi: 10.3389/fendo.2018.00377
222. Murphy, A.M. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation [Text] / A.M. Murphy, A. Thomas, S.J. Crinion [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. - V.19. - N. 49(4). – P.1601731. doi: 10.1183/13993003.01731-2016
223. Myers, M.G. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect [Text]

- / M.G. Myers, R.L. Leibel, R.J. Seeley [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2010. – V.21. – N.11. – P.643-651. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002
224. Myslinski, W. Left ventricular geometry in patients with obstructive sleep apnea coexisting with treated systemic hypertension [Text] / W. Myslinski, H.W. Duchna, K. Rasche [et al.] // Respiration. – 2007. – V.74. – N.2. – P.176-83. doi: 10.1159/000091187
225. Nadeem, R. Effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis [Text] / R. Nadeem, M. Singh, M. Nida [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2014. – V.15. – N.10(12). – P.1295-302. doi: 10.5664/jcsm.4282
226. Nagappa, M. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / M. Nagappa, P. Liao, J. Wong [et al.] // PLoS. One. – 2015. – V.14. – N.10(12). – P.e0143697. doi: 10.1371/journal.pone.0143697
227. Nagayoshi, M. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes [Text] / M. Nagayoshi, N.M. Punjabi, E. Selvin [et al.] // Sleep. Med. – 2016. – V.25. – P.156-161. doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.009
228. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – V.17. – N.12. – P.1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082
229. Nashi, N. Lingual fat at autopsy [Text] / N. Nashi, S. Kang, G.C. Barkdull [et al.] // Laryngoscope. – 2007. – V.117. – N.8. – P.1467-73. doi: 10.1097/MLG.0b013e318068b566
230. Navarro-Soriano, C. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: a post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial [Text] / C. Navarro-Soriano, M.A. Martínez-García, G. Torres [et al.] // J. Hypertens. – 2019. – V.37. – N.6. – P.1269-1275. doi: 10.1097/HJH.0000000000002053

231. Nerbass, F.B. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea [Text] / F.B. Nerbass, R.P. Pedrosa, P.R. Genta [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – V.29. – N.6. – P.1236-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283462e8b
232. Newhouse, L.P. Three hours of intermittent hypoxia increases circulating glucose levels in healthy adults [Text] / L.P. Newhouse, M.J. Joyner, T.B. Curry [et al.] // Physiol. Rep. – 2017. - V.5. - N.1. – P.e13106. doi: 10.14814/phy2.13106
233. Nieto, F.J. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study [Text] / F.J. Nieto, T.B. Young, B.K. Lind [et al.] // JAMA. – 2000. - V.12. - N.283(14). – P.1829-36. doi: 10.1001/jama.283.14.1829
234. Nozato, S. Severity of obstructive sleep apnea is associated with the nocturnal fluctuation of pulse rate, but not with that of blood pressure, in older hypertensive patients receiving calcium channel blockers [Text] / S. Nozato, K. Yamamoto, Y. Nozato [et al.] // Geriatr. Gerontol. Int. – 2019. – V.19. – N.7. – P.604-610. doi: 10.1111/ggi.13673
235. Obstructive sleep apnoea 7A41 [Text] / ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021) [электронный ресурс]: URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1919233290>
236. Ogilvie, R.P. Association Between Sleep Disordered Breathing and Left Ventricular Function: A Cross-Sectional Analysis of the ECHO-SOL Ancillary Study [Text] / R.P. Ogilvie, M.V. Genuardi, J.W. Magnani [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2020. - V.13. – N.5. - P.e009074. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009074
237. Ogilvie, R.P. The Epidemiology of Sleep and Diabetes [Text] / R.P. Ogilvie, S.R. Patel // Curr. Diab. Rep. – 2018. – V.17. – N.18(10). – P.82. doi: 10.1007/s11892-018-1055-8
238. Ohkubo, T. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study [Text] / T. Ohkubo, A. Hozawa, K. Nagai // J. Hypertens. – 2000. – V.18. –

- N.7. – P.847-54. doi: 10.1097/00004872-200018070-00005
239. Olson, C.A. Percentage of REM sleep is associated with overnight change in leptin [Text] / C.A. Olson, N.A. Hamilton, V.K. Somers // J. Sleep. Res. – 2016. - V.25. – N.4. - P.419-25. doi: 10.1111/jsr.12394
240. Oltmanns, K.M. Hypoxia causes glucose intolerance in humans [Text] / K.M. Oltmanns, H. Gehring, S. Rudolf [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2004. - V.1. - N.169(11). – P.1231-7. doi: 10.1164/rccm.200308-1200OC
241. Omobomi, O. A. Requiem for the Clinical Use of the Epworth Sleepiness Scale [Text] / O. Omobomi, S.F. Quan // J. Clin. Sleep. Med. – 2018. – V.15. – N.14(5). – P.711-712. doi: 10.5664/jcsm.7086
242. Osadchii, O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects [Text] / O.E. Osadchii // Heart. Fail. Rev. – 2007. - V.12. – N.1. - P.66-86. doi: 10.1007/s10741-007-9007-4
243. Özel, E. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension [Text] / E. Özel, A. Taştan, A. Öztürk [et al.] // Hellenic. J. Cardiol. – 2015. - V.56. – N.6. - P.501-6.
244. Pal, A. Beat-to-beat blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea [Text] / A. Pal, F. Martinez, A.P. Aguila [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2021. – V.1. – N.17(3). – P.381-392. doi: 10.5664/jcsm.8866
245. Pamidi, S. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial [Text] / S. Pamidi, K. Wroblewski, M. Stepien [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2015. – V.1. – N.192(1). – P.96-105. doi: 10.1164/rccm.201408-1564OC
246. Pan, L. Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies [Text] / L. Pan, X. Xie, D. Liu [et al.] // Sleep. Breath. – 2016. – V.20. – N.1. – P.345-53. doi: 10.1007/s11325-015-1295-7
247. Patil, S.P. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline [Text] / S.P. Patil, I.A. Ayappa, S.M. Caples [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2019.

- V.15. – N.15(2). – P.335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640
248. Pedrosa, R.P. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial [Text] / R.P. Pedrosa, L.F. Drager, L.K.G. de Paula [et al.] // *Chest*. – 2013. – V.144. – N.5. – P.1487-1494. doi: 10.1378/chest.13-0085
 249. Peever, J. The Biology of REM Sleep [Text] / J. Peever, P.M. Fuller // *Curr. Biol*. – 2017. – V.20. – N.27(22). – P.R1237-R1248. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.026
 250. Peikert, A. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort [Text] / A. Peikert, K. Kaier, J. Merz [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. – 2020. - V.109. - N.3. – P.315-323. doi: 10.1007/s00392-019-01511-0
 251. Peppard, P.E. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. [Text] / P.E. Peppard, T. Young, J.H. Barnet [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2013. - V.177. - N.9. – P.1006–1014. doi: 10.1093/aje/kws342
 252. Peppard, P.E. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing [Text] / P.E. Peppard, T. Young, M. Palta [et al.] // *JAMA*. – 2000. – V.20. – N.284(23). – P.3015-21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015
 253. Pillar, G. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT-a multicenter validation study [Text] / G. Pillar, M. Berall, R. Berry [et al.] // *Sleep. Breath*. – 2020. – V.24. – N.1. – P.387-398. doi: 10.1007/s11325-019-01904-5
 254. Posadas, T. Obstructive Sleep Apnea and Arterial Hypertension: Implications of Treatment Adherence [Text] / T. Posadas, F. Campos-Rodriguez, E. Sapiña-Beltrán [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep*. – 2020. - V.3. – N.22(2). - P.12. doi: 10.1007/s11906-020-1015-y
 255. Prabhakar, N.R. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea [Text] / N.R. Prabhakar, Y.J. Peng, J. Nanduri // *J. Clin. Invest*. – 2020. - V.1. - N.130(10). – P.5042-5051. doi: 10.1172/JCI137560
 256. Pugliese, G. Sleep Apnea, Obesity, and Disturbed Glucose Homeostasis: Epidemiologic Evidence, Biologic Insights, and Therapeutic Strategies. [Text] / G. Pugliese, L. Barrea, D. Laudisio // *Curr. Obes. Rep*. – 2020. - V.9. - N.1. – P.30-38.

doi: 10.1007/s13679-020-00369-y

257. Punjabi, N.M. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men [Text] / N.M. Punjabi, J.D. Sorkin, L.I. Katzel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – V.1. – N.165(5). – P.677-82. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2104087
258. Qi, J.C. Impact of continuous positive airway pressure on vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis [Text] / J.C. Qi, L. Zhang, H. Li [et al.] // *Sleep. Breath.* – 2019. – V.23. – N.1. -P.5-12. doi: 10.1007/s11325-018-1660-4
259. Quan, S.F. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea [Text] / S.F. Quan, R. Budhiraja, D.P. Clarke [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2013. – V.15. – N.9(10). – P.989-93. doi: 10.5664/jcsm.3064
260. Reutrakul, S. Associations between nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin, obstructive sleep apnea severity and glycemic control in type 2 diabetes [Text] / S. Reutrakul, N.Siwasaranond, H. Nimitphong [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2017. – V.34. – N.3. – P.382-392. doi: 10.1080/07420528.2016.1278382
261. Robillard, R. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge [Text] / R. Robillard, P.A. Lanfranchi, F. Prince [et al.] // *Sleep.* – 2011. – V.1. – N.34(3). – P.335-9. doi: 10.1093/sleep/34.3.335
262. Rotenberg, B.W. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve [Text] / B.W., Rotenberg, D. Murariu, K.P. Pang [et al.] // *J Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2016. – V.19. – N.45(1). – P.43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0
263. Ruel, G. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old [Text] / G. Ruel, S.A. Martin, J.F. Lévesque [et al.] // *Glob. Health. Epidemiol. Genom.* – 2018. – V.4. – N.3. – P.e10. <https://doi.org/10.1017/gh.2018.9>
264. Ruzicka, M. Effects of CPAP on Blood Pressure and Sympathetic Activity in

- Patients With Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, and Resistant Hypertension [Text] / M. Ruzicka, G. Knoll, F.H.H. Leenen [et al.] // CJC Open. – 2020. – V.27. – N.2(4). – P.258-264. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.010
265. Ryan, S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction [Text] / S. Ryan // J. Physiol. – 2017. - V.15. - N.595(8). – P.2423-2430. doi: 10.1113/JP273312
266. Salman, L.A. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management [Text] / L.A. Salman, R. Shulman, J.B. Cohen // Curr. Cardiol. Rep. – 2020. - V.18. – N.22(2). - P.6. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y
267. Salord, N. Randomized Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Glucose Tolerance in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea [Text] / N. Salord, A.M. Fortuna, C. Monasterio [et al.] // Sleep. – 2016. - V.1. – N.39(1). - P.35-41. doi: 10.5665/sleep.5312
268. Sánchez-de-la-Torre, M. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial [Text] / M. Sánchez-de-la-Torre, A. Sánchez-de-la-Torre, S. Bertran [et al.] // Lancet. Respir. Med. – 2020. – V.8. – N.4. – P.359-367. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30271-1
269. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications [Text] / M.J. Sateia // Chest. – 2014. - V.146. – N.5. - P.1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970
270. Schwarz, E.I. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis [Text] / E.I. Schwarz, M.A. Puhon, C. Schlatzer [et al.] // Respiriology. – 2015. - V.20. – N.6. - P.889-95. doi: 10.1111/resp.12573
271. Schwarz, E.I. Effect of CPAP Withdrawal on BP in OSA: Data from Three Randomized Controlled Trials [Text] / E.I. Schwarz, C. Schlatzer, V.A. Rossi [et al.] // Chest. – 2016. – V.50. – N.6. – P.1202-1210. doi:

- 10.1016/j.chest.2016.07.012
272. Seicean, S. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study [Text] / S. Seicean, H.L. Kirchner, D.J. Gottlieb [et al.] // *Diabetes. Care.* – 2008. – V.31. – N.5. – P.1001-6. doi: 10.2337/dc07-2003
 273. Senaratna, C.V. C.J. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. [Text] / C.V. Senaratna, J.L. Perret, C.J. Lodge [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2017. – V.34. – P.70-81. doi: 10.1016/j.smr.2016.07.002
 274. Seravalle, G. Sympathetic Nervous System, Sleep, and Hypertension [Text] / G. Seravalle, G. Mancia, G. Grassi // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – V.6. – N.20(9). – P.74. doi: 10.1007/s11906-018-0874-y
 275. Shah, S. Determinants of bilevel therapy in the management of obstructive sleep apnea [Text] / S. Shah, C. Smotherman, M. Louis // *Sleep. Breath.* – 2021. – V.25. – N.2. – P.1181-1186. doi: 10.1007/s11325-020-02193-z
 276. Shechter, A. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Body Composition in Individuals with Obstructive Sleep Apnea: A Non-Randomized, Matched Before-After Study. [Text] / A. Shechter, M. Airo, J. Valentin [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – V.10. – N.8(8). – P.1195. doi: 10.3390/jcm8081195
 277. Shi, T. A meta-analysis of the association between gout, serum uric acid level, and obstructive sleep apnea [Text] / T. Shi, M. Min, C. Sun [et al.] // *Sleep. Breath.* – 2019. – V.23. – N.4. – P.1047-1057. doi: 10.1007/s11325-019-01827-1
 278. Shiozawa, K. Gender differences in eating behavior and masticatory performance: An analysis of the Three-Factor-Eating Questionnaire and its association with body mass index in healthy subjects [Text] / K. Shiozawa, Y. Mototani, K. Suita [et al.] // *J. Oral. Biosci.* – 2020. – V.62. – N.4. – P.357-362. doi: 10.1016/j.job.2020.09.005
 279. Šiarnik, P. Obstructive sleep apnea and hypertension: the role of gut microbiome [Text] / P. Šiarnik, K. Klobučníková, I. Mucska [et al.] // *Vnitr. Lek.* – 2020. – V.66. – N.7. – P.415-419.

280. Silva, L.O.E. Metabolic Profile in Patients with Mild Obstructive Sleep Apnea [Text] / L.O.E. Silva, T.M. Guimarães, G.P. Luz [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2018. – V.16. – N.1. – P.6-12. doi: 10.1089/met.2017.0075
281. Srijithesh, P.R. Positional therapy for obstructive sleep apnoea [Text] / P.R. Srijithesh, R. Aghoram, A. Goel [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – V.1. – N5(5). – P.CD010990. doi: 10.1002/14651858.CD010990.pub2
282. St-Onge, M.P. Weight Loss Is Integral to Obstructive Sleep Apnea Management. Ten-Year Follow-up in Sleep AHEAD [Text] / M.P. St-Onge, E. Tasali // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2021. – V.15. – N.203(2). – P.161-162. doi: 10.1164/rccm.202007-2906ED
283. Stanek, A. Oxidative Stress Markers among Obstructive Sleep Apnea Patients [Text] / A. Stanek, K. Brożyna-Tkaczyk, W. Myśliński [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2021. – V.19. – N.2021. – P.9681595. doi: 10.1155/2021/9681595
284. Stelmach-Mardas, M. Body Mass Index Reduction and Selected Cardiometabolic Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea: Meta-Analysis [Text] / M. Stelmach-Mardas, B. Brajer-Luftmann, M. Kuśnierczak [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – V.2. – N.10(7). – P.1485. doi: 10.3390/jcm10071485
285. Stiefel, P. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles [Text] / P. Stiefel, M.A. Sánchez-Armengol, J. Villar [et al.] // Arch. Med. Res. – 2013. – V.44. – N.6. – P.409-14. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.08.005
286. Stunkard, A.J. Behavioural management of obesity [Text] / A.J. Stunkard // Med. J. Aust. – 1985. – V.1. – N.142(SP7). – P.S13-20. doi: 10.5694/j.1326-5377.1985.tb116082.x
287. Sullivan, C.E. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares [Text] / C.E. Sullivan, F.G. Issa, M. Berthon-Jones [et al.] // Lancet. – 1981. – V.18. – N.1(8225). – P.862-5. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92140-1
288. Taheri, S. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index [Text] / S. Taheri, L. Lin, D. Austin [et al.] // PLoS.

- Med. – 2004. - V.1. – N.3. - P.e62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062
289. Tham, K.W. Weight Management in Obstructive Sleep Apnea: Medical and Surgical Options [Text] / K.W. Tham, P.C. Lee, C.H. Lim // Sleep. Med. Clin. – 2019. – V.14. – N.1. – P.143-153. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.10.002
290. Thomas, A. Chronic Intermittent Hypoxia Impairs Insulin Sensitivity but Improves Whole-Body Glucose Tolerance by Activating Skeletal Muscle AMPK [Text] / A. Thomas, E. Belaidi, S. Moulin [et al.] // Diabetes. – 2017. - V.66. - N.12. – P.2942-2951. doi: 10.2337/db17-0186
291. Thunström, E. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea [Text] / E. Thunström, K. Manhem, A. Rosengren [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2016. – V.1. – N.193(3). – P.310-20. doi: 10.1164/rccm.201505-0998OC
292. Tingting, X. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome [Text] / X. Tingting, Y. Danming, C. Xin // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2018. – V.275. – N.2. – P.335-346. doi: 10.1007/s00405-017-4818-y
293. Tkacova, R. European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study [Text] / R. Tkacova, W.T. McNicholas, M. Javorsky [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. - V.44. – N.4. - P.931-41. doi: 10.1183/09031936.00225113
294. Treptow, E. Reduction in sympathetic tone in patients with obstructive sleep apnoea: is fixed CPAP more effective than APAP? A randomised, parallel trial protocol [Text] / E. Treptow, J.L. Pepin, S. Bailly [et al.] // BMJ Open. – 2019. – V.4. – N.9(4). – P.024253. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024253
295. Triposkiadis, F. Obesity, inflammation, and heart failure: links and misconceptions [Text] / F. Triposkiadis, A. Xanthopoulos, R.C. Starling [et al.] // Heart. Fail. Rev. – 2021. - V.7. doi: 10.1007/s10741-021-10103-y
296. Trzepizur, W. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia [Text] / W. Trzepizur, M. Le Vaillant, N. Meslier [et al.] // Chest. - 2013. - V.143. -P.1584 –1589.

297. US Preventive Services Task Force. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Text] / US Preventive Services Task Force, K. Bibbins-Domingo, D.C. Grossman [et al.] // JAMA – 2017. - V.24. – N.317(4). – P.407-414. doi: 10.1001/jama.2016.20325
298. Vandersmissen, G.J. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for diabetes screening in occupational health care [Text] / G.J. Vandersmissen, L. Godderis // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. – 2015. – V.28. – N.3. – P.587-91. doi: 10.13075/ijomh.1896.00407
299. Vega, M.E. Use of positional therapy when incorporated into a diagnosis-treatment algorithm for obstructive sleep apnea [Text] / M.E. Vega, M. Diaz-Abad, F. Jaffe [et al.] // Sleep. Sci. – 2019. – V.12. – N.1. – P.15-20. doi: 10.5935/1984-0063.20190052
300. Vgontzas, A.N. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia [Text] / A.N. Vgontzas, D.A. Papanicolaou, E.O. Bixler [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. - V.85. – N.3. - P.1151-8. doi: 10.1210/jcem.85.3.6484
301. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling [Text] / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // Diabetes. Care. – 2004. – V.27. – N.6. – P.1487-95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487
302. Wang, F. The association between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis [Text] / F. Wang, X. Xiong, H. Xu [et al.] // Sleep. Breath. – 2019. – V.23. – N.3. – P.1011-1019. doi: 10.1007/s11325-019-01804-8
303. Wang, H. Cardiovascular Outcomes Post Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / H. Wang, X. Li, Z. Tang [et al.] // Diabetes. Ther. – 2020. – V.11. – N.8. – P.1795-1806. doi: 10.1007/s13300-020-00870-6
304. Wang, J. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies [Text] / J. Wang, W. Yu, M. Gao [et al.] // J. Am.

- Heart. Assoc. – 2015. - V.13. – N.4(11). - P.e002454. doi: 10.1161/JAHA.115.002454
305. Wang, X. Corrigendum to "Circulating Endocannabinoids and Insulin Resistance in Patients with Obstructive Sleep Apnea" [Text] / X. Wang, Q. Yu, H. Yue [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018. - V.23. - P.5080563. doi: 10.1155/2018/5080563
306. Wang, Y. Effect of adherence on daytime sleepiness, fatigue, depression and sleep quality in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients undertaking nasal continuous positive airway pressure therapy [Text] / Y. Wang, L. Ai, J. Luo [et al.] // Patient. Prefer. Adherence. – 2017. – V.12. – N.11. – P.769-779. doi: 10.2147/PPA.S128217
307. Watach, A.J. Personalized and Patient-Centered Strategies to Improve Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea [Text] / A.J. Watach, D. Hwang, A.M. Sawyer [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2021. - V.12. – N.15. - P.1557-1570. doi: 10.2147/PPA.S264927
308. Weaver, T.E. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning [Text] / T.E. Weaver, G. Maislin, D.F. Dinges [et al.] // Sleep. – 2007. - V.30. – N.6. - P.711-9. doi: 10.1093/sleep/30.6.711
309. Weinstock, T.G. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea [Text] / T.G. Weinstock X. Wang, M. Rueschman [et al.] // Sleep. – 2012. - V.1. – N. 35(5). - P.617-625B. doi: 10.5665/sleep.1816
310. Weljie, A.M. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt [Text] / A.M. Weljie, P. Meerlo, N. Goel [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2015. - V.112. - P.2569–2574.
311. Williams, B. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension [Text] / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – V.36. – N.12. – P.2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961

312. Xie, C. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis [Text] / C. Xie, R. Zhu, Y Tian [et al.] // BMJ Open. – 2017. - V.22. - P.7e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983
313. Xu, H. Association between obstructive sleep apnea and lipid metabolism during REM and NREM sleep [Text] / H. Xu, Y. Xia, X. Li [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. - 2020 - V.15. - N.16(4). – P.475-482. doi: 10.5664/jcsm.8242
314. Xu, L. The role of reactive oxygen species in cognitive impairment associated with sleep apnea [Text] / L. Xu, Y. Yang, J.Chen // Exp. Ther. Med. – 2020. – V.20. – N.5. – P.4. doi: 10.3892/etm.2020.9132
315. Xu, X. Effects of different obesity-related adipokines on the occurrence of obstructive sleep apnea [Text] / X. Xu, J. Xu // Endocr. J. – 2020. – V.28. – N.67(5). – P.485-500. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0036
316. Yamamoto, U. Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea [Text] / U. Yamamoto, M. Nishizaka, H. Tsuda [et al.] // Heart. Vessels. – 2019. – V.34. – N.10. – P.1692-1702. doi: 10.1007/s00380-019-01392-3
317. Yang, F. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness [Text] / F. Yang, G. Wang, Z. Wang [et al.] // PLoS. One. – 2014. – V.8. – N.9(8). – P.e104365. doi: 10.1371/journal.pone.0104365
318. Yang, L. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea [Text] / L. Yang, H. Zhang, M. Cai [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2016. – V.38. – N.5. – P.464-8. doi: 10.3109/10641963.2015.1131290
319. Yang, L.N. The change of blood gas and C reactive protein of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patient with pretherapy and post-treatment of continuous positive airway pressure [Text] / L.N. Yang, J. Sun // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2020. - V.7. – N.55(2). - P.159-162. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.02.014

320. Yang, W.I. Augmentation index association with reactive hyperemia as assessed by peripheral arterial tonometry in hypertension [Text] /. W.I. Yang, S. Park, J.C. Youn [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2011. - V.24. – N.11. - P.1234-8. doi: 10.1038/ajh.2011.132
321. Yosunkaya, Ş. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Leptin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome [Text] / Ş. Yosunkaya, H.K. Okur, Ü. Can [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2015. - V.13. – N.6. - P.272-7. doi: 10.1089/met.2014.0161
322. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective [Text] / T. Young, P.E. Peppard, D.J. Gottlieb // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. – V.1. – N.165(9). – P.1217-39.
323. Young, T. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort [Text] / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard [et al.] // Sleep. – 2008. – V.31. – N.8. – P.1071-8.
324. Young, T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [Text] / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. V.29. – N.328(17). - P.1230-5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704
325. Yu, L. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis [Text] / L. Yu, H. Li, X. Liu [et al.] // Herz. – 2020. - V.45. – N.8. - P.726-738. doi: 10.1007/s00059-019-04850-w
326. Zancanella, E. Home sleep apnea testing: an accuracy study [Text] / E. Zancanella, L.F. do Prado, L.B. de Carvalho [et al.] // Sleep. Breath. – 2021. doi: 10.1007/s11325-021-02372-6
327. Zhang, D.M. Adiponectin, Omentin, Ghrelin, and Visfatin Levels in Obese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea [Text] / D.M. Zhang, X.L. Pang, R. Huang [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018. - V.29. - P.3410135. doi: 10.1155/2018/3410135
328. Zheng, C. Serum Uric Acid Is Independently Associated with Risk of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Chinese Patients with Type 2 Diabetes [Text] / C. Zheng, H. Song, S. Wang [et al.] // Dis. Markers. – 2019. - V.3. - P.4578327.

doi: 10.1155/2019/4578327

329. Zhou, W. Metabolic syndrome prevalence in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with systemic inflammation [Text] / W. Zhou, CL. Li, J. Cao [et al.] // Clin. Respir. J. – 2020. – V.14(12). – P.1159-1165. doi: 10.1111/crj.13253
330. Ziegler, M.G. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy [Text] / M.G. Ziegler, M. Milic, X. Lu [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – V.39. – N.5. – P.409-415. doi: 10.1080/10641963.2016