

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

МОСКВА - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Малявин Андрей Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

Бузунов Роман Вячеславович

профессор кафедры семейной медицины и терапии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Лышова Ольга Викторовна

профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,

Свириев Юрий Владимирович

руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 клиничко-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 CPAP-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, Bironneau 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 CPAP-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 CPAP-терапии;
6. Оптимизировать вентиляционную поддержку с учётом продолжительности проведения и длительности ночных сеансов CPAP-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 эпикардального 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 CPAP-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 перееданию 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), бальная 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.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 информированное согласие (ИС) на участие в исследовании.

Для достижения сформулированной цели и решения поставленных задач было запланировано **три исследования с разными дизайнами**: одномоментное исследование – для решения задачи 1, 2, 3 (Рисунок 1); проспективное исследование в параллельных группах – для решения задачи 1, 4, 6 (Рисунок 2); ретроспективное исследование случай-контроль – для решения задачи 5, 6 (Рисунок 3).



Рисунок 1 – Дизайн одномоментного исследования



Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования в параллельных группах



Рисунок 3 – Дизайн ретроспективного исследования случай-контроль

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 сонливости Эпфорта. Лицам, набравшим по опроснику STOP-BANG > 3

баллов, по шкале сонливости Эпфорта > 7 баллов и подписавших ИС, проводилась компьютерная сомнография. Консультирование пациентов включало рекомендации по модификации образа жизни и физической активности, подробно излагались принципы правильного питания с уменьшением суточной калорийности пищи [Бойцов С.А., 2018]. В течение 4 недель пациентам была подобрана адекватная медикаментозная (антигипертензивная, гиполипидемическая) терапия и амбулаторно титрован уровень CPAP-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 (ЖЕЛ $< 80\%$), дневной сатурацией артериальной крови $\text{SaO}_2 < 90\%$ (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси - $\text{FiO}_2 = 21\%$); самостоятельное прекращение пациентом CPAP-терапии или использование прибора < 4 ч/ночь.

Таким образом, в **одномоментное исследование** было включено 368 пациентов с ОАС (ИАГ ≥ 5 соб./час) в возрасте 46 [42; 49] лет (358 мужчин (97,3%) и 10 женщин (2,7%)). В зависимости от степени тяжести ОАС пациенты были разделены на 3 группы: 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); 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); 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, среднетяжелого и тяжелого ОАС**. Критерии включения – те же. Критерий исключения: средняя продолжительность CPAP-терапия < 4 ч/ночь в любой контрольной точке наблюдения. Описанное выше одномоментное исследование являлось исходным визитом данного проспективного исследования. 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. Исходно группы по основным изучаемым характеристикам 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 $\Delta\%$).

Ретроспективное исследование случай-контроль для оценки эффективности CPAP-терапии с разной длительностью ночных сеансов (4–6 часов и > 6 часов) выполнялось среди пациентов с тяжелым 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) ИАГ ≥ 30 соб./час; 3) CPAP-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 3. Были созданы две исходно (до начала CPAP-терапии) сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям группы пациентов по 18 человек в каждой. Пациенты получали CPAP-терапию в течение года. Сравнение групп проводилось по показателям метаболизма, артериального давления (АД), структурного и функционального состояния сердца и сосудов, пищевого поведения (ПП) исходно, далее на трёх последующих визитах (3, 6 и 12 месяц).

Обследование пациентов было комплексным и включало изучение анамнеза, анкетирование (шкала дневной сонливости Эпфорта (ESS), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, опросник STOP BANG, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), шкала CMDS (Cardiometabolic Disease Staging,)), клинический осмотр, оценку антропометрических показателей, лабораторно-инструментальных показателей и ПП (голландский опросник DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) (Mason T.B et al., 2019) и трехфакторный опросник Стункарда (Stunkard, A.J., 1985).

ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. За нормальную массу тела принимали ИМТ 18,5 - 24,9 кг/м^2 , за избыточную массу тела ИМТ 25,0 - 29,9 кг/м^2 , за ожирение считали показатель ИМТ ≥ 30 кг/м^2 по классификации ВОЗ (1997). ИВО рассчитывали 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 ОТ – окружность талии, ЛПВП – концентрация липопротеинов высокой плотности в крови, ТГ – концентрация триглицеридов в крови. Мы учитывали повозрастные показатели ИВО: < 30 лет - 2,52; 30–42 лет - 2,23; 42–52 года - 1,92; 52–66 лет - 1,93; > 66 лет - 2,00 (Yang F. et al., 2014).

Забор крови проводился утром натощак. Концентрацию общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ),

аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, мочевой кислоты (МК), креатинина, гомоцистеина, аполиipoprotein В (апо-В), С-реактивного белка (СРБ) определяли по стандартным методикам с использованием реактивов фирмы Abbott (США) на биохимическом анализаторе Architect с8000, с16000 (США). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле СКД-ЕРІ-креатинин (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Концентрацию лептина определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов фирмы DRG (Германия) на оборудовании вошер Hydroflex (Тесан, Австрия), шейкер Elmi SkyLine (Латвия), ридер Sunrise (Тесан, Австрия). Уровень инсулина, гомоцистеина, тестостерона определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах с использованием реактивов фирмы Abbott (США) на анализаторе Architect i2000 (США). Для оценки углеводного обмена определяли уровень глюкозы натощак и через 2 часа после стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Гликированный гемоглобин (HbA1C) измерялся методом капиллярного электрофореза на анализаторе CAPILLARYS-2, Sebia (Франция) с помощью реактивов фирмы Sebia (Франция). Инсулинорезистентность оценивалась по индексу инсулинорезистентности НОМА-IR, который рассчитывался по формуле:
(глюкоза (ммоль/л) × иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)) ÷ 22,5.

Компьютерная сомнография (КСГ) проводилась 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 (Kapur V.K., 2017). Применяли устройство «WatchPAT 200» (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с программным обеспечением ItamarMedical (Caesarea, Израиль).

Функция внешнего дыхания (ФВД) исследовалась с использованием оборудования и программного обеспечения Medical Graphics Corp. (США).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью системы для 24-часовой записи ВРLab, модель МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Оценивались среднее систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) (за сутки, в дневные и ночные часы), суточный ритм, индекс времени гипертензии, вариабельность и скорость утреннего подъема (СУП) артериального давления.

Эндотелиальная функция сосудов изучалась путем оценки периферического артериального тонуса (РАТ-сигнала) с применением системы EndoPAT-2000 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) и оригинального алгоритма интерпретации показателей с помощью патентованного программного обеспечения ItamarMedical.

Для оценки структуры, систолической и диастолической функций камер сердца, толщины эпикардального жира (ТЭЖ) проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплерографией в одно- и

двухмерном режимах с использованием импульсного, постоянно-волнового и цветного доплеровского картирования в стандартных эхокардиографических позициях на аппарате Xario 200 (Toshiba, Япония), с применением датчика частотой 3,5 МГц в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества, Европейской эхокардиографической ассоциации (Lang R., 2015).

Титрация уровня лечебного давления CPAP-терапии осуществлялась в домашних условиях в автоматическом режиме с применением аппаратов «PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США) и программного анализа (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США) с карт памяти приборов. COMPLAINT к CPAP-терапии анализировался по следующим параметрам: процент дней и среднее время использования приборов ночью, среднее значение лечебного и пикового давления, процент воздушной утечки за каждый день вентиляции, а также среднее значение ИАГ. Снижение ИАГ менее 5 соб./час признавалось критерием эффективной CPAP-терапии.

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 сопряженности 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. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемую когорту вошло 368 пациентов (мужчин 358 (97,3%)) в возрасте 46 [42; 49] лет с ОАС, сонливостью (12 [9; 13] баллов), артериальной гипертензией (АГ) (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 1).

Таблица 1 – Клинико-антропометрическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ОАС, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Пациенты (n=368)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	33,3 [31,7; 35,3]
Окружность шеи (ОШ), см	44 [43; 45]
Окружность талии (ОТ), см	112 [106; 117]
Индекс висцерального ожирения (ИВО)	3,11 [2,67; 3,62]
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	145,5 [136; 150]
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	93 [88; 97]
Курение (n, (%))	38 (10)
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), соб./час	28,9 [14,8; 54,0]
Индекс десатураций (ИД), соб./час	18,75 [8,6; 45,3]
Время на сатурации ниже 90% (TSat90%), %	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 (ТГ), ммоль/л	2,11 [1,98; 2,34]
Мочевая кислота (МК), 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], n – количество пациентов.

Анализ основных лабораторно-инструментальных параметров показал в исследуемой когорте пациентов с ОАС наличие висцерального ожирения у 95% пациентов, нарушенную гликемию натощак у 19% пациентов, нарушенную толерантность к глюкозе у 24% пациентов, инсулинорезистентность у 92 % пациентов, гипертриглицеридемию у 92 % пациентов, гиперурикемию у 77 % пациентов, гиперлептинемию у 95 % пациентов, сниженный уровень тестостерона у 68 % пациентов, увеличенную толщину эпикардального жира (ТЭЖ) у 63 % пациентов.

Для оценки диагностических возможностей в обнаружении повышенного индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($> 2,77$), повышенного уровня триглицеридов (ТГ) ($> 1,7$ ммоль/л), повышенного уровня лептина ($> 13,8$ нг/мл для мужчин; $> 27,6$ нг/мл для женщин), сниженного уровня тестостерона (< 12 нмоль/л), повышенной ТЭЖ (≥ 5 мм для пациентов до 45 лет, ≥ 6 мм для пациентов 45–55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет) в общей когорте пациентов с ОАС ($n=368$) и сниженного уровня тестостерона (< 12 нмоль/л) в когорте пациентов с ОАС мужского пола ($n=358$), был проведён ROC-анализ параметров компьютерной сомнографии и антропометрических показателей, по результатам которого были выбраны показатели с наибольшей площадью под ROC-кривой (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа установленных признаков как маркеров выявленных метаболических нарушений

Признак	Маркер	N	Площадь под кривой	Станд. ошибка	P	Асимпт. 95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ESS, баллы	увеличения НОМА-IR	368	0,858	0,025	$<0,0001$	0,809	0,907
ИД, соб./час	увеличения ТГ	368	0,931	0,017	$<0,0001$	0,897	0,964
ОШ, см	увеличения лептина	368	0,876	0,037	$<0,0001$	0,803	0,950
TSat90%, %	снижения тестостерона	358	0,892	0,017	$<0,0001$	0,858	0,926
TSat90%, %	увеличения ТЭЖ	368	0,925	0,013	$<0,0001$	0,899	0,952

Таковыми показателями в изучаемой когорте пациентов явилась сонливость по шкале Эпфорт (ESS), индекс десатураций (ИД), окружность шеи (ОШ), время на сатурации ниже 90% (TSat90%) для которых площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5 и являлась максимальной. Далее выполнен поиск оптимальной отрезной точки для каждого конкретного признака по критерию максимизации суммы чувствительности (Ч) и специфичности (С). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) и отношения шансов для отрезных точек приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Операционные характеристики отрезных точек (ОТ) как маркеров установленных метаболических нарушений (n=368)

Маркер	ОТ	Ч	С	ПЦПР	ПЦОР	Отношение шансов
ESS, баллы	$\geq 9,5$	0,713 (0,699; 0,718)	0,933 (0,772; 0,988)	0,992 (0,972; 0,999)	0,224 (0,185; 0,237)	34,8 (8,1; 148,8)
ИД, соб./час	$\geq 6,65$	0,861 (0,847; 0,868)	0,889 (0,709; 0,971)	0,989 (0,973; 0,997)	0,338 (0,27; 0,369)	49,7 (14,3; 171,6)
ОШ, см	$\geq 42,5$	0,906 (0,894; 0,915)	0,647 (0,398; 0,843)	0,981 (0,968; 0,992)	0,250 (0,154; 0,326)	17,6 (6,1; 50,8)
TSat90%, %	$\geq 8,2$	0,780 (0,749; 0,804)	0,843 (0,771; 0,898)	0,920 (0,883; 0,948)	0,623 (0,570; 0,664)	18,9 (10,4; 34,5)
TSat90%, %	$\geq 6,85$	0,905 (0,872; 0,932)	0,781 (0,725; 0,826)	0,874 (0,843; 0,900)	0,829 (0,770; 0,877)	33,9 (18,6; 61,6)

Все операционные характеристики имеют высокие значения точечных и интервальных оценок, что позволяет предложить для применения на практике следующие **правила**: 1) если у пациента с ОАС уровень ESS $\geq 9,5$ баллов, то вероятность наличия у него инсулинорезистентности составляет от 97% до 100%; 2) если у пациента с ОАС индекс десатураций $\geq 6,65$ соб./час, то вероятность развития гипертриглицеридемии составляет от 97% до 99%; 3) если у пациента ОАС окружность шеи $\geq 42,5$ см, то вероятность повышения уровня лептина составляет от 97% до 99%; 4) если у пациента TSat90% $\geq 8,2\%$, то с вероятностью от 88% до 95% будет установлено снижение тестостерона ниже 12 нмоль/л; 5) 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.

Анализ эндотелиальной функции проводился по индексу реактивной гиперемии (RHI). По данным метаанализа Y. Matsuzawa (2015) значение RHI $< 1,67$ ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией. Наблюдалась статистическая тенденция к увеличению числа случаев эндотелиальной дисфункции по мере увеличения степени тяжести заболевания ($p = 0,06785$, критерий χ^2). 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); SaO₂mean – средняя ночная сатурация (%). Параметры итоговой многофакторной логит-регрессионной модели представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – 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 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 (англ. area under curve, AUC) 0,902 говорит об отличном качестве модели (Рисунок 4, Таблица 5).

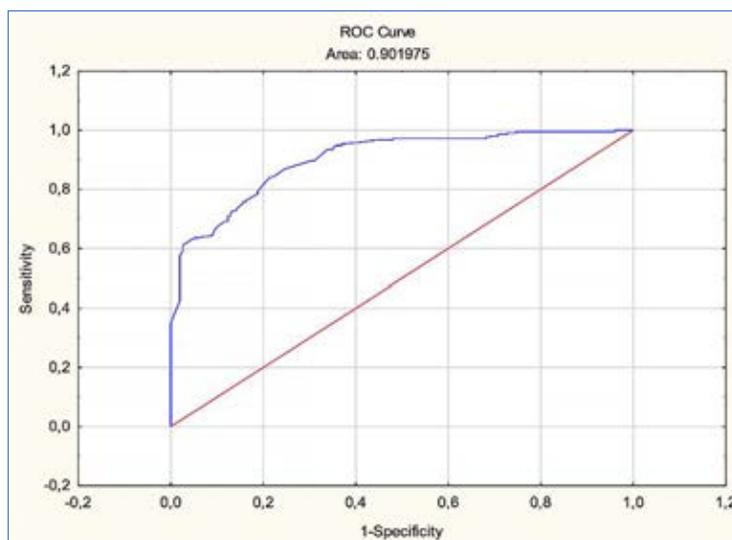


Рисунок 4 – ROC-кривая логит-регрессионной модели эндотелиальной дисфункции

Таблица 5 – 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:

$$Z = 0,607389 \times SB + 0,663061 \times ESS - 0,126889 \times SaO_2mean,$$

SB – число баллов по шкале StopBang, ESS – число баллов по шкале сонливости Эпфорта, SaO₂mean, % – средняя ночная сатурация, %. Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – 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)	ПЦПР 0,781 (0,727; 0,826)
Значение логит-регрессионной функции >0,5	121	34	ПЦОР 0,845 (0,806; 0,878)
Значение логит-регрессионной функции <0,5	33	180	ОШ 19,4 (11,4; 33,0)

Созданная модель демонстрирует хорошую диагностическую чувствительность 0,786 (0,732; 0,832) и специфичность 0,841 (0,802; 0,874): 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 для применения на практике следующие **правила**: 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>).

При изучении показателей эхокардиографии сердца индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) оказался повышенным у 70% пациентов с ОАС.

Разработка математической модели определения патологического повышения ИММЛЖ как параметра гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) выполнялась для показателей, связанных с повышенным ИММЛЖ (> 115 г/м² для мужчин, > 95 г/м² для женщин). Для них строилась многофакторная логит-регрессионная модель. 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 7.

Таблица 7 – Параметры 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 0,975 говорит об отличном качестве модели (Таблица 8).

Таблица 8 – 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

Модель оказалась адекватной (критерий Хосмера-Лемешова 3,2179; p=0,9199). Вероятность патологического повышения ИММЛЖ может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+\exp^{-Z})$, где:

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

E – баллы 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 9.

Таблица 9 – Матрица классификации, операционные характеристики логит-регрессионной модели для определения ГЛЖ у пациентов с ОАС

Результат модели:	ИММЛЖ > 115 г/м ² для муж., > 95 г/м ² для жен. (выше нормы)	ИММЛЖ ≤ 115 г/м ² для муж., ≤ 95 г/м ² для жен. (норма)	ПЦПР 0,903 (0,874; 0,927)
Значение логит-регрессионной функции >0,5	233	25	ПЦОР 0,782 (0,714; 0,837)
Значение логит-регрессионной функции <0,5	24	86	ОШ 33,4 (18,1; 61,6)

Созданная модель демонстрирует хорошую диагностическую чувствительность 0,907 (0,878; 0,930) и специфичность 0,775 (0,708; 0,829): модель определяет пациентов с ОАС, у которых имеется ГЛЖ среди всех больных с нарушениями дыхания в период сна. 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>).

ГЛЖ признается сильным статистически значимым предиктором развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений (Остроумова О.Д., 2018). Основываясь на собственных результатах, мы считаем, что выявленные нами маркеры: 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.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРАР-ТЕРАПИИ

Показатели лечебного респираторного давления и среднего времени использования аппарата у пациентов с ОАС в динамике представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – 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: n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p – ANOVA Фридмана.

Во всех группах пациентов с ОАС на 12 месяце CPAP-терапии относительно исходных величин произошло статистически значимое уменьшение лечебного давления, необходимого для купирования глоточных коллапсов, что 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 и применении приборов более 85 % ночей во всех группах пациентов с ОАС. По причине проведения CPAP-терапии менее 4 ч/ночь из группы А, Б и В выбыло 6, 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.

Динамика показателей компьютерной сомнографии (КСГ), включая соотношение стадий, сна у пациентов с ОАС на фоне CPAP-терапии представлена в Таблице 11 и 12.

Таблица 11 – Показатели КСГ 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

Примечание: n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p – ANOVA Фридмана.

Таблица 12 – Стадии 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 (сон с быстрым движением глаз), %	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: n0/12 – количество пациентов исходно/на 12 месяце; p – ANOVA Фридмана.

Анализ основных полиграфических параметров на финальном визите показал нормализацию показателей дыхания во время сна, устранение десатурационных эпизодов, ночной гипоксии, увеличение доли глубокого сна во всех группах пациентов с ОАС. На фоне соблюдения предписанного графика CPAP-терапии пациенты субъективно 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, что сочеталось с клинически и статистически значимым уменьшением медианы показателя сонливости к концу наблюдения во всех группах пациентов с ОАС: в группе А 4 [2; 6] против 9 [8; 12] баллов $p < 0,000005$, ANOVA Фридмана; в группе Б 5 [3; 7] против 12 [9; 13] баллов, $p < 0,000005$, ANOVA Фридмана; в группе В 5 [3; 7] против 12 [9; 14] баллов, $p < 0,000005$, ANOVA Фридмана.

К 12 месяцу лечения 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. Кроме того, на финальном визите в каждой из групп произошло статистически значимое снижение количества пациентов с ОАС, имеющих исходно высокий ИВО: в группе А 39 (41%) пациентов против 84 (82%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе Б 53 (56%) против 98 (100%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе В 100 (62%) против 167 (99%) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара. Динамика антропометрических показателей в исследуемых группах представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Антропометрические показатели пациентов с ОАС 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)	
		Значение	Р-значение	Значение	Р-значение	Значение	Р-значение
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); n 0/3/6/12 – количество пациентов в контрольных точках.

К финальному визиту во всех группах пациентов с ОАС при комплексном лечении, включающем немедикаментозные программы (обучение, снижение калорийности рациона, расширение объёма физической активности) и СРАР-терапию, зафиксировано статистически значимое уменьшение ИМТ, окружности шеи и талии, ИВО по сравнению с исходными значениями.

Динамика метаболических показателей и гормонального профиля. К 12 месяцу терапии в исследуемых группах НГН выявлено не было, снизилось количество пациентов, имеющих уровень HbA1C 5,7-6,4 % (категория повышенного риска СД 2 типа): в группе А 0 (0%) пациентов против 31 (30,4%) пациентов, p<0,000005; в группе Б у 3 (3,2%) против 36 (36,7%) пациентов, p<0,000005; в группе В у 17 (10,5%) против 78 (46,4%) пациентов, p<0,000005, критерий χ^2 МакНемара. НТГ сохранялась у 2 (2,1%) пациентов группы Б и у 4 (2,5%) пациентов группы В (Рисунок 5).

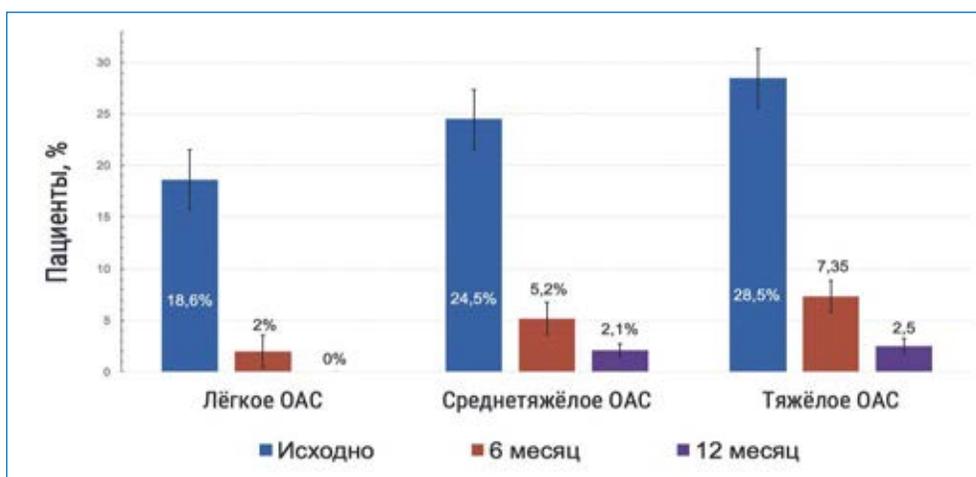


Рисунок 5 – Динамика частоты нарушенной толерантности к глюкозе у пациентов с ОАС в группах

Оценка основных параметров углеводного обмена в группах представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с ОАС, 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)	
		Значение	P < 0,000005 P* < 0,05	Значение	P < 0,000005 P* < 0,05	Значение	P < 0,000005 P* < 0,05
Глюкоза, ммоль/л	0 мес.	5,5 [5,3; 5,8]	P < 0,000005 P* < 0,05	5,65 [5,5; 5,9]	P < 0,000005 P* < 0,05	5,7 [5,45; 6,1]	P < 0,000005 P* < 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]	
ШТТ, ммоль/л	0 мес.	7,2 [5,9; 7,7]	P < 0,000005 P* < 0,05	7,40 [6,05; 7,70]	P < 0,000005 P* < 0,05	7,6 [6,35; 7,9]	P < 0,000005 P* < 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* < 0,05	17,6 [14,5; 19,8]	P < 0,000005 P* < 0,05	19,3 [15,3; 23,8]	P < 0,000005 P* < 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* < 0,05	4,47 [3,49; 5,16]	P < 0,000005 P* < 0,05	4,93 [3,70; 6,31]	P < 0,000005 P* < 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); n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

Согласно данным Таблицы 14, к 12 месяцу лечения зафиксировано клинически и статистически значимое снижение медианы уровня инсулина и индекса НОМА-IR в каждой из групп. Нормальные значения индекса НОМА-IR ($\leq 2,77$) наблюдались у 63 (65,6 %), у 55 (58,5 %) и 76 (42,2 %) пациентов групп А, Б и В соответственно. Таким образом, устранение ИГ, хронической гипоксии, снижение ИМТ, уменьшение окружности талии и ИВО 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 (Апо-В), снижение ХС-ЛПВП. 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. Оценка основных параметров липидного обмена у пациентов с ОАС представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ОАС, 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-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]	
ТГ, 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); n 0/3/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках.

К 12 месяцу лечения в каждой из групп больных наблюдалось статистически значимое повышение уровня ХС-ЛПВП, снижение уровня ХС-ЛПНП и триглицеридов. Оптимального содержания ТГ $\leq 1,7$ удалось достичь у 81 (84,4%) пациентов в группе А, у 73 (77,6 %) и 120 (74,5 %) пациентов групп Б и В соответственно ($p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара).

Статистически значимо различались медианы уровня мочевой кислоты к концу наблюдения во всех группах пациентов с ОАС: в группе А 367,5 [340,5; 387,5] против 416 [397; 440] мкмоль/л $p < 0,000005$; в группе Б 390,5 [365; 408] против 439 [423; 458] мкмоль/л, $p < 0,000005$; в группе В 408 [384; 421,0] против 465 [432,5; 478,5] мкмоль/л, $p < 0,000005$, ANOVA Фридмана. Динамика показателей СРБ, фибриногена, гомоцистеина в исследуемых группах представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Показатели С-реактивного белка (СРБ), 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)	
		Значение	Р-значение	Значение	Р-значение	Значение	Р-значение
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]	
СРБ, 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: Р – ANOVA Фридмана; Р* – тест Вилкоксона.

На финальном визите зафиксировано статистически значимое снижение уровней СРБ, фибриногена и гомоцистеина в каждой из групп больных. Так же произошло статистически значимое снижение количества пациентов с ОАС, имеющих исходно СРБ > 3 мг/л: в группе А 4 (4%) пациента против 68 (67%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе Б 12 (13%) против 76 (77%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе В 32 (20%) против 126 (75%) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара, что лабораторно

можно расценивать как уменьшение неинфекционного воспаления, снижение риска развития тромбоваскулярной патологии и атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ОАС.

Состояние гормонального фона у пациентов с ОАС в исследуемых группах, а также изменение количества пациентов с ОАС с высокими значениями лептина и низкими значениями тестостерона в течение 12 месяцев наблюдения представлено в Таблице 17 и 18.

Таблица 17 – Динамика показателей гормонального фона у пациентов с ОАС, 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)	
		Значение	Р-значение	Значение	Р-значение	Значение	Р-значение
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.

Таблица 18 – Количество пациентов с ОАС с высокими значениями лептина и низкими значениями тестостерона в исследуемых группах в динамике, n (%)

Показатель	Визит	Лёгкое ОАС (А)	Ср.тяжёлое ОАС (Б)	Тяжёлое ОАС (В)
		(n=96*)	(n=94*)	(n=161*)
Лептин	Исходно	95 (93%)	92 (94%)	165 (98%)
	Через 12 мес.	36 (37%)	57 (61%)	91 (56%)
	p	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%)
	p	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005

Примечание: * в анализе участвуют только полные наблюдения; p – критерий χ^2 МакНемара

К 12 месяцу терапии отмечено клинически и статистически значимое уменьшение уровня лептина, улучшение мужского гормонального гомеостаза во всех группах пациентов с ОАС.

Динамика эндотелий-зависимого изменения тонуса сосудов (RHI) представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика 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]	1,69 [1,63; 1,80]	1,67 [1,55; 1,74]
	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]
		P<0,000005 P* < 0,05	P<0,000005 P* < 0,05	P<0,000005 P* < 0,05

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.

К 12 месяцу лечения устранение глоточных коллапсов, восстановление газообмена в ночной период времени позволило увеличить значение RHI в группах А, Б, В на 16,7%, 15,9%, 11,4 % соответственно, а так же статистически значимо снизить количество пациентов с ОАС и значениями RHI исходно ниже нормы: в группе А 1 (1%) пациент против 34 (33%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе Б 0 (0%) против 40 (41%) пациентов, $p < 0,000005$; в группе В 2 (1%) против 80 (48%) пациентов, $p < 0,000005$, критерий χ^2 МакНемара. Улучшение эндотелиальной функции наряду с положительной динамикой СРБ, фибриногена, гомоцистеина, уменьшением инсулинорезистентности, локального и системного воспаления вероятно позволит снизить риск сердечнососудистых осложнений у пациентов с ОАС.

Динамика офисного артериального давления и показателей СМАД. Учитывая наличие АГ у 368 (100 %) участников исследования, на скрининговом этапе исследования в соответствие с клиническими рекомендациями всем пациентам была назначена стандартная полнородовая двухкомпонентную/трёхкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия (ингибитор АПФ/БРА + БКК + тиазидный диуретик) [Бойцов С.А., 2018, Малявин А.Г., 2018]. Доза препаратов титровалась индивидуально по показателям АД. 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 А целевого уровня АД добились 76 (74,5%) пациентов, в группе Б и В 55 (56,1%) и 96 (57,1%) 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.

К 12 месяцу лечения в группе А отмечено уменьшение суточного САД/ДАД на 7,1%/12,5% соответственно, ночного САД/ДАД на 8,7%/16,0% соответственно. В группе Б на 7,7%/13,4%

соответственно, ночного САД/ДАД на 13,2%/18,3% соответственно. В группе В 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 20.

Таблица 20 – 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%)
	p	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%)
	p	p<0,000005	p<0,000005	p<0,000005

Примечание: *в анализе участвуют только полные наблюдения, p – критерий χ^2 МакНемара.

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.

Динамика показателей ЭхоКГ и доплерографии сердца. Количественная оценка ИММЛЖ в динамике у пациентов с ОАС разной степени тяжести представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика ИММЛЖ у пациентов с ОАС по данным эхокардиографии, 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)
ИММЛЖ г/м ²	0 мес.	114 [103; 120]	118,5 [111; 129]	125 [116,5; 132]
	6 мес.	108 [96; 112]	114 [110; 120]	115 [109; 121]
	12 мес.	103,5 [94; 111]	109 [103; 115]	111 [101; 117]
		P<0,000005 P*<0,05	P<0,000005 P*<0,05	P<0,000005 P*<0,05

Примечание: P – ANOVA Фридмана; P* – тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6 и 12 месяце с исходными значениями); n0/6/12 – количество пациентов в контрольных точках.

ИММЛЖ клинически и статистически значимо уменьшился во всех группах пациентов с ОАС к 6 месяцу терапии. К 12 месяцу лечения ИММЛЖ снизился на 9,2%, 8,0%, 11,2% в группах соответственно, что свидетельствовало о значительном регрессе ГЛЖ. Исходно помимо факта наличия ГЛЖ мы изучили геометрию ЛЖ у пациентов с ОАС. Данные представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Типы геометрии ЛЖ у пациентов с ОАС в исследуемых группах до СРАР-терапии, n (%)

Анализируемый параметр	Легкое ОАС (А) (n=102)	Ср.тяжелое ОАС (Б) (n=98)	Тяжелое ОАС (В) (n=168)
Нормальная геометрия	56 (54,9)	30 (30,6)	28 (16,7)
Концентрическое ремоделирование	2 (2)	2 (2)	4 (2,4)
Концентрическая ГЛЖ	27 (26,5)	53 (54,1)	119 (70,8)
Эксцентрическая ГЛЖ	17 (16,7)	13 (13,3)	17 (10,1)

Частота концентрической ГЛЖ (нормальный объем полости ЛЖ с равномерным утолщением стенок, увеличением ИММЛЖ и сохранённой фракцией выброса) ассоциирована с тяжестью ОАС ($p=0,00001$, критерий χ^2). Ее формирование 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 и 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 длительное время стабильную гемодинамику и ФВ ЛЖ у пациентов с ОАС. На финальном визите ГЛЖ диагностирована в группах А, Б, В у 1 (1,0%), 15 (15,9%), 43 (26,7%) пациентов соответственно, что статистически значимо реже по сравнению с исходными данными ($p<0,000005$, критерий χ^2 МакНемара).

К 12 месяцу лечения отмечено уменьшение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) в группе А на 3,7%, в группе Б на 9,7%, в группе В на 11,1%, а также клинически и статистически значимое снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) 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.

Количество больных с патологическим типом трансмитрального кровотока исходно было статистически значимо выше в группе тяжёлого ОАС. На финальном визите в группе А у всех пациентов определялся нормальный тип трансмитрального кровотока. В группе Б и В наблюдалось по одному пациенту, у которых сохранялся спектр с нарушенным расслаблением ЛЖ; «псевдонормальный»

спектр диастолических нарушений не выявлялся ни в одной из групп. Количественная оценка структуры и функции правых отделов сердца у пациентов с ОАС в динамике представлена в Таблице 23.

Таблица 23 – 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, P*	31 [24; 35]	P, P*	34 [29; 37]	P, P*
	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, P*	3,4 [3,0; 3,8]	P, P*	3,7 [3,2; 4,0]	P, P*
	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, P*	22 [21; 24]	P, P*	21 [19,5; 24]	P, P*
	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, P*	6,4 [5,5; 7,0]	P, P*	7,5 [6,25; 8,0]	P, P*
	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 < 0,000005, ANOVA Фридмана; P* < 0,05, тест Вилкоксона (сравнение показателей на 6, 12 мес. и исходно); n 0/6/12 – количество пациентов в группах в контрольных точках; ИОПП – индекс объема правого предсердия, TAPSE – экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу.

К 12 месяцу лечения наблюдалось клинически и статистически значимое уменьшение ИОПП, базального диаметра ПЖ во всех группах пациентов с ОАС, что свидетельствовало об устранении объемной перегрузки, снижении легочного сосудистого сопротивления и нагрузки со стороны левых камер сердца на фоне проведения СРАР-терапии, и привело к улучшению систолической функции ПЖ, оцениваемой по TAPSE. Частота увеличенной ТЭЖ была ассоциирована с тяжестью ОАС. Исходно увеличенная ТЭЖ наблюдалась в группах А, Б, В у 28,4 %, 60,2% и 85,1% пациентов соответственно (p < 0,000005, критерий χ^2). Статистически значимая редукция ТЭЖ в группе пациентов с тяжелым ОАС на финальном визите по данным Таблицы 23 позволяет рассматривать ОАС, как самостоятельный фактор метаболических нарушений независимо от сопутствующего ожирения у данной категории пациентов.

Динамика показателей пищевого поведения (ПП) по опроснику DEBQ и Стункарда в исследуемых группах на фоне комплексного лечения и СРАР-терапии, представлена в Таблице 24 и 25.

Таблица 24 – Показатели ПП по опроснику DEBQ 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)	
Ограничительное баллы	0 мес.	2,5 [2,2; 3,1]	P, P*	2,3 [1,9; 2,5]	P, P*	2,0 [1,8; 2,4]	P, P*
	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, P*	1,9 [1,5; 2,3]	P, P*	1,9 [1,4; 2,8]	P, P*
	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, P*	2,9 [2,6; 3,1]	P, P*	3,0 [2,7; 3,3]	P, P*
	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 < 0,000005, ANOVA Фридмана; P* < 0,05, тест Вилкоксона

Таблица 25 – Показатели ПП по опроснику Стункарда 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)	
Когнитивно ограничительное, баллы	0 мес.	6 [5; 8]	P, P*	6 [5; 8]	P, P*	5 [3; 7]	P, P*
	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, P*	4 [3; 7]	P, P*	7 [4; 9]	P, P*
	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, P*	3 [2; 5]	P, P*	4 [2; 6]	P, P*
	6 мес.	2 [1; 4]		2 [1; 4]		3 [2; 5]	
	12 мес.	2 [1; 3]		2 [1; 3]		2 [1; 4]	

Примечание: P < 0,000005, ANOVA Фридмана; P* < 0,05, тест Вилкоксона.

К 6 месяцу лечения отмечено статистически значимое увеличение уровня ограничительного ПП, уменьшение уровня экстернального и эмоциогенного ПП по опроснику DEBQ, а также по трём факторам опросника Стункарда у пациентов всех групп независимо от степени тяжести ОАС. Подобная динамика показателей ПП сохранялась к окончанию исследования, что клинически проявлялось снижением суточной калорийности рациона, сокращением случаев хаотичного приема пищи из-за внешнего вида, рекламы. К 12 месяцу лечения 89,4% пациентов смогли отказаться от привычки «заедать» плохое настроение мучными изделиями и шоколадом, ограничения потребления ряда «запрещённых» продуктов стали осмысленными и последовательными.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СРАР-ТЕРАПИИ С РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ СЕАНСОВ (4-6 Ч/НОЧЬ; > 6 Ч/НОЧЬ)

Клинико-антропометрические характеристики, данные компьютерной сомнографии пациентов с ОАС, включенных в ретроспективное исследование «случай-контроль», представлены в Таблице 26, 27.

Таблица 26 – 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, баллы	12 [9; 12]	12 [12; 13]	0,218842

Таблица 27 – Показатели КСГ у пациентов с ОАС исследуемых групп до СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	СРАР 4–6 ч., (n=18)	СРАР > 6 ч., (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
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

Группы исходно были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, уровню дневной сонливости, показателям ночного полиграфического исследования до СРАР-терапии.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на клинические и антропометрические параметры пациентов с ОАС. СРАР-терапия с разной длительностью сеансов оказалась одинаково комфортной, сопоставимой по безопасности и не сопровождалась увеличением частоты развития значимых инфекционных и «механических» осложнений. К концу исследования уменьшение веса тела на 5% достигли 5 (27,7 %) пациентов в группе СРАР 4–6 ч/ночь, в группе СРАР > 6 ч/ночь 9 (50 %) пациентов снизили вес от 5–10 % и 9 (50 %) пациентов > 10 %.

Антропометрические показатели и уровень сонливости пациентов с ОАС на контрольных визитах в зависимости от разной длительности сеансов СРАР-терапии представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Клинические и антропометрические показатели пациентов с ОАС, Me [Q1; Q3]

	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
ESS, баллы	CPAP 4-6 ч.*, (n=18)	12 [9; 12]	9,5 [8; 11]	8 [7; 8]	7 [7; 8]
	CPAP > 6 ч.*, (n=18)	12 [12; 13]	7,5 [7; 9]	5 [4; 6]	3 [2; 5]
	P, тест Манна-Уитни	0,218842	0,006863	0,000007	0,000002
ИМТ, кг/м ²	CPAP 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]
	CPAP > 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]
	P, тест Манна-Уитни	0,537109	0,106442	0,007508	0,000946
ОШ, см	CPAP 4-6 ч.*, (n=18)	45 [43,5; 45,5]	45 [43,5; 45,5]	43 [43; 45]	43 [42; 44]
	CPAP > 6 ч.*, (n=18)	45 [44; 45,5]	43 [43; 44]	42,5 [42; 43]	42 [42; 42]
	P, тест Манна-Уитни	0,653095	0,002745	0,002462	0,000519
ОТ, см	CPAP 4-6 ч.*, (n=18)	112 [107; 117]	112 [107; 117]	110 [104; 116]	109 [104; 114]
	CPAP > 6 ч.*, (n=18)	112 [108; 115]	111 [107; 114]	108,5 [104; 111]	105 [99; 107]
	P, тест Манна-Уитни	0,703796	0,446309	0,215756	0,021414
ИВО	CPAP 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]
	CPAP > 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]
	P, тест Манна-Уитни	0,962136	0,205590	0,000242	0,000004

Примечание: *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали.

Сравнение пациентов изучаемых групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество CPAP > 6 ч/ночь на 3-м месяце по показателю ОШ, на 6-м месяце – по показателям ИМТ, ИВО, а на 12-м месяце терапии – по показателю ОТ. Установленные различия групп сохранялись на всем протяжении исследования.

Эффекты CPAP-терапии с различной длительностью ночных сеансов на метаболический и гормональный профиль пациентов с ОАС. Сравнение пациентов изучаемых групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество CPAP > 6 ч/ночь на 6-м месяце – по показателям ПГТТ, инсулина, индекса НОМА-IR. Выявленные различия групп сохранялись на всем протяжении наблюдения. К окончанию исследования в группе CPAP > 6 ч/ночь у 14 (77,7 %) пациентов установлена нормализация индекса НОМА-IR ($\leq 2,77$), в группе CPAP 4-6 ч/ночь – у 2 (11,1 %) больных, что свидетельствует о преимуществе CPAP > 6 ч/ночь в компенсации параметров углеводного обмена и повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Показатели углеводного обмена в зависимости от длительности сеансов CPAP-терапии представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Глюкоза, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,7]	5,5 [5,2; 5,7]	4,95 [4,6; 5,4]
	P, Манна-Уитни	0,750621	0,453372	0,115339	0,000232
ПГТТ, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	7,4 [6,0; 8,0]	7,1 [6,0; 7,7]	5,95 [5,5; 6,5]	5,95 [5,5; 6,2]
	P, Манна-Уитни	0,899112	0,557168	0,008917	0,003363
Инсулин натошак, мкЕд/мл	СРАР 4-6 ч.*	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.*	18,4 [15,3; 19,8]	16,2 [12,5; 18,2]	12,5 [10,2; 14,3]	9,4 [8,5; 10,8]
	P, Манна-Уитни	1,000000	0,342448	0,019189	0,000003
Индекс НОМА-IR	СРАР 4-6 ч.*	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.*	4,77 [3,6; 5,04]	4,11 [3,06; 4,59]	3,01 [2,42; 3,72]	2,01 [1,72; 2,59]
	P, Манна-Уитни	0,962143	0,326632	0,020049	0,000007

Примечание: СРАР 4-6 ч., (n=18), СРАР > 6 ч. (n=18);*пропуски в данных отсутствовали.

В Таблице 30 представлено сравнение групп по отдельным биохимическим показателям.

Таблица 30 – Показатели МК, фибриногена, СРБ в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

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

Примечание: СРАР 4-6 ч. (n=18), СРАР>6 ч.(n=18);* пропуски в данных отсутствовали; P–Манна-Уитни.

Сравнение изучаемых групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце по показателю СРБ, на 12-м месяце – по показателям фибриногена и МК.

На финальном визите отмечено снижение уровня холестерина в группах СРАР 4–6 часов/> 6 часов независимо от времени оказания вентиляционного пособия: 4,91 [4,33; 5,28] ммоль /л и 4,62 [4,27; 4,85] ммоль /л, соответственно, $p = 0,055572$, тест Манна-Уитни. В Таблице 31 представлено сравнение групп с разной длительностью СРАР-терапии по показателям липидного профиля в контрольных точках.

Таблица 31 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
ХС-ЛПВП, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	0,95 [0,91; 1,0]	0,98 [0,96; 1,07]	1,13 [1,03; 1,17]	1,19 [1,09; 1,24]
	P	1,000000	0,246766	0,001628	0,000081
ХС-ЛПНП, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	3,43 [3,11; 3,71]	3,33 [3,03; 3,65]	2,9 [2,75; 3,21]	2,58 [2,38; 2,83]
	P	0,911804	0,568697	0,018390	0,000257
ТГ, ммоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	2,16 [2,11; 2,42]	2,04 [2,00; 2,34]	1,65 [1,61; 1,85]	1,51 [1,36; 1,57]
	P	0,484792	0,120809	0,000019	0,000001
Апо-В, г/л	СРАР 4-6 ч.*	1,3 [1,26; 1,34]	1,3 [1,26; 1,3]	1,29 [1,26; 1,33]	1,29 [1,23; 1,33]
	СРАР > 6 ч.*	1,36 [1,24; 1,44]	1,24 [1,19; 1,32]	1,19 [1,16; 1,26]	1,15 [1,13; 1,18]
	P	0,140778	0,149128	0,001693	0,000089

Примечание: СРАР 4-6 ч. (n=18), СРАР>6 ч.(n=18);* пропуски в данных отсутствовали; P–Манна-Уитни.

Сравнение групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце по снижению концентрации атерогенных фракций липидов (ХС-ЛПНП, Апо-В, триглицериды) и повышению ХС-ЛПВП. Данные эффекты сохранялись на всем протяжении наблюдения.

В Таблице 32 представлено сравнение изучаемых групп по показателям лептина и тестостерона.

Таблица 32 – Показатели лептина и тестостерона в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Тестостерон, нмоль/л	СРАР 4-6 ч.*	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.*	8,13 [7,44; 8,72]	9,63 [9,08; 10,68]	14,87 [12,46; 15,89]	19,22 [15,67; 22,17]
	P	0,410644	0,000753	0,000003	0,000001
Лептин, нг/мл	СРАР 4-6 ч.*	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.*	27,7 [22,5; 34,5]	26,4 [20,1; 30,5]	19,9 [17,3; 22,6]	12,6 [10,4; 13,6]
	P	0,987379	0,704159	0,031323	0,000009

Примечание: СРАР 4-6 ч. (n=18), СРАР>6 ч.(n=18);* пропуски в данных отсутствовали; P–Манна-Уитни.

Межгрупповое сравнение обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 3-м месяце по показателю тестостерона в крови, на 6-м месяце – по показателю лептина с сохранением установленного различия групп на всем протяжении исследования.

Исходно были отмечены сопоставимые низкие значения RHI, приближающиеся к пороговому значению 1,67 в той и другой группе. Сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов СРАР-терапии по показателю индекса реактивной гиперемии представлено в Таблице 33.

Таблица 33 – RHI у пациентов с ОАС с разной длительностью СРАР-терапии, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
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, тест Манна-Уитни	1,000000	0,253759	0,000163	0,000001

Примечание: *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали.

Межгрупповое сравнение обнаруживает статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце по показателю RHI, данное различие групп сохранялось на 12-м месяце лечения. Можно предположить, что длительно проводимая СРАР-терапия обеспечивает эффективную ангиопротекцию, улучшение микроциркуляции и эндотелиальной функции мелких сосудов у пациентов с ОАС.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на показатели «офисного» АД, СМАД у пациентов с ОАС представлено в Таблице 34 и 35.

Таблица 34 – Показатели артериального давления в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

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

Примечание: СРАР 4-6 ч. (n=18), СРАР>6 ч.(n=18);* пропуски в данных отсутствовали; P–Манна-Уитни.

По показателям «офисного» САД и ДАД группы статистически значимо отличались между собой на 3-м месяце лечения. Выявленные различия групп сохранялись на последующих контрольных визитах. В группе СРАР > 6 ч/ночь к 6 месяцу у всех пациентов были достигнуты целевые значения АД.

Таблица 35 – Показатели СМАД в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	3 месяц	6 месяц	12 месяц
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]
	P, Манна-Уитни	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]
	P, Манна-Уитни	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]
	P, Манна-Уитни	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]
	P, Манна-Уитни	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]
	P, Манна-Уитни	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]
	P, Манна-Уитни	0,702881	0,000003	0,000005	0,000005

Примечание:*пропуски в данных отсутствовали; Вар.–вариабельность; СУП–скорость утреннего подъема.

Сравнение групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 3-м месяце терапии по показателям среднесуточного САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД в ночные часы, скорости утреннего подъема АД. У всех 18 (100%) пациентов группы наблюдалась нормализация суточного профиля АД. 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. Выявленные различия групп сохранялись на последующих визитах.

Эффекты СРАР-терапии с различной длительностью ночных сеансов на показатели эхокардиографии и доплерографии сердца и сосудов у пациентов с ОАС. К 12 месяцу лечения не обнаружено статистически значимого различия групп по показателям конечно-диастолического ($p = 0,874192$, тест Манна-Уитни) и конечно-систолического объема ЛЖ ($p = 0,109550$, тест Манна-Уитни). Сравнение групп пациентов с ОАС с разной длительностью сеансов СРАР-терапии по отдельным структурным и функциональным параметрам левых камер сердца представлено в Таблице 36.

Таблица 36 – Показатели левых отделов сердца по данным Эхо КГ в исследуемых группах, Me [Q1; Q3]

Параметр	Группы	Исходно	6 месяц	12 месяц
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]
	P, тест Манна-Уитни	0,534172	0,512808	0,024356
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]
	P, тест Манна-Уитни	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]
	P, тест Манна-Уитни	0,567822	0,002413	0,000084

Примечание: *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали.

На 12 месяце исследования группы статистически значимо различались по показателю ИОЛП, 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.

Сравнение пациентов изучаемых групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце по показателю ИММЛЖ. 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 АД. Выявленное различие групп сохранялось на 12 месяце лечения. Регресс ГЛЖ 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 антигипертензивной терапии.

В задачи исследования входило изучение влияния СРАР-терапии с разной длительностью сеансов на размеры и функции правых камер сердца. Сравнение групп обнаруживает клинически и статистически значимое преимущество СРАР > 6 ч/ночь на 6-м месяце по показателям TAPSE, СДЛА, на 12-м месяце по показателям ТЭЖ, ИОПП (Таблица 37). При продолжительности СРАР > 6 ч/ночь наблюдается увеличение систолической функции ПЖ, что в сочетании со снижением СДЛА дает возможность предполагать, что СРАР-терапия на протяжении всего сна улучшает циркуляцию в малом круге кровообращения, возвращая ПЖ к нормальной работе в условиях низкого лёгочного сопротивления и низкой постнагрузки.

Таблица 37 – Показатели правых отделов сердца по данным ЭхоКГ в исследуемых группах, Me [Q1; Q3]

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

Примечание: *для всех признаков пропуски в данных по представленным показателям отсутствовали.

РЕЗУЛЬТАТ: наши данные наглядно продемонстрировали клинически и статистически значимые положительные эффекты CPAP > 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. Уменьшение ТЭЖ, как висцерального жирового депо, на фоне более продолжительной ночной вентиляции должно способствовать снижению риска кардиометаболических осложнений у больных с ОАС. CPAP > 6 ч/ночь в сочетании с подобранной антигипертензивной терапией 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.

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. CPAP-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.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Горбунова, М.В. Современные алгоритмы лечебной коррекции синдрома обструктивных апноэ-гипопноэ сна [Текст] / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова // Фарматека. - 2006. – № 4. - С. 68.
2. Горбунова, М.В. Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, Л.А. Голубев // Пульмонология. - 2006. – № 5. - С. 104-114.
3. Горбунова, М.В. Обструктивные дыхательные расстройства в период сна в терапевтической практике [Текст] / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова, // Доктор.Ру. - 2009. - № 5 (49). - С. 66-72.
4. Горбунова, М.В. Обструктивные дыхательные расстройства во время сна в терапевтической практике [Текст] / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83. - № 3. - С. 62-66.
5. Горбунова, М.В. Синдром обструктивного апноэ сна в клинической практике терапевта [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова // Доктор.Ру. - 2014. - № 2 (90). - С. 63-71.
6. Горбунова, М.В. Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 1) [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, И.В. Шашенков, А.Г. Малявин // Доктор.Ру. - 2014. - № 9-10 (97-98). - С. 49-53.
7. **Горбунова, М.В. Обструктивное апноэ сна как доминирующий фактор риска кардиоваскулярной патологии у пациентов терапевтического профиля [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, И.В. Шашенков, А.Г. Малявин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2015. - Т. 23. - №4. - С. 198-201.**
8. **Горбунова, М.В. Эффекты А-FLEX-терапии у пациентов с обструктивным апноэ во сне, метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, И.В. Шашенков, А.Г. Малявин // Доктор.Ру. - 2015. - № 3 - 4 (104-105). - С. 34-40.**
9. **Горбунова, М.В. Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 2) [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, И.В. Шашенков, А.Г. Малявин // Доктор.Ру. - 2015. - № 3 - 4 (104-105). - С. 30-33.**
10. Горбунова, М.В. Респираторная поддержка в паллиативной медицине: современная клиническая парадигма [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2016, - № 3. - С. 13-21.
11. Горбунова, М.В. Технологии респираторной поддержки в паллиативной медицинской помощи [Текст] / А.Г. Малявин, Г.А. Новиков, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, С.В. Рудой // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2016, - № 4. - С. 46-54.
12. **Горбунова, М.В. Результаты применения А-FLEX-терапии у больных с обструктивным апноэ во сне и метаболическим синдромом [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Терапия. - 2017. - № 1 (11). - С. 91-97.**

13. Горбунова, М.В. Эффекты длительной терапии постоянным положительным воздухоносным давлением (CPAP-терапия) у гипертензивных пациентов с обструктивным апноэ сна и метаболическими нарушениями [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Архивь внутренней медицины. - 2017. - Т. 7 - № 5 (37). - С. 371-377.
14. Горбунова, М.В. Технологии респираторной поддержки в паллиативной медицинской помощи (продолжение) [Текст] / А.Г. Малявин, Г.А. Новиков, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, С.В. Рудой // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2017, - № 1. - С. 51-56.
15. Горбунова, М.В. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (клинические рекомендации) [Текст] / А.Г. Малявин, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева., М.В. Горбунова, А.И. Мартынов // Терапия. - 2018. - № 1 (19). - С. 4-42.
16. Горбунова, М.В. Воздействие на сосудистую ригидность и эндотелиальную функцию длительной CPAP-терапии у пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Практическая пульмонология. - 2018. - № 4. - С. 29-35.
17. Горбунова, М.В. Бронхиальная астма и обструктивное апноэ сна: аналитический обзор [Текст] / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин // Практическая пульмонология. - 2018. - № 1. - С. 3-11.
18. Горбунова, М.В. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Архивь внутренней медицины. - 2018. - Т. 8 - № 1 (39). - С. 12-21.
19. Горбунова, М.В. Динамика артериального давления и сосудистой жёсткости в зависимости от длительности ночных сеансов CPAP-терапии у пациентов с тяжелым течением обструктивного апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева, А.Г. Малявин // Архивь внутренней медицины. - 2019. - Т. 9 - № 4 (48). - С. 280-289.
20. Горбунова, М.В. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Архивь внутренней медицины. - 2019. - Т. 9 - № 2 (46). - С. 85-92.
21. Горбунова, М.В. Эффекты длительной терапии постоянным положительным воздухоносным давлением (CPAP-терапия) на эпикардальную жировую ткань и жёсткость сосудов у пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Архивь внутренней медицины. - 2019. - Т. 9 - № 1 (45). - С. 52-59.
22. Горбунова, М.В. Приверженность длительной CPAP-терапии пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Фарматека. - 2019. - Т. 26 - № 5. - С. 85-91.
23. Горбунова, М.В. Диагностический алгоритм и разумная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензией [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Фарматека. - 2019. - Т. 26 - № 5. - С. 138-143.
24. Горбунова, М.В. Динамика метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна в зависимости от продолжительности CPAP-терапии [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Лечебное дело. - 2019. - № 2. - С. 64-69.

25. Горбунова, М.В. Современный алгоритм диагностики и лечения кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Лечебное дело. - 2019. - № 1. - С. 20-29.
26. Горбунова, М.В. Модель прогнозирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с обструктивным апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, В.С. Боровицкий, Ж.К. Науменко, А.Г. Малявин // Архив внутренней медицины. - 2020. - Т. 10 - № 6 (56). - С. 458-467.
27. Горбунова, М.В. Влияние длительной CPAP-терапии на метаболический профиль пациентов с легким течением обструктивного апноэ сна [Текст] / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, В.С. Боровицкий, А.Г. Малявин // Фарматека. - 2021. - Т. 28 - № 5. - С. 81-86.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	РАГ – резистентная артериальная гипертензия
АД – артериальное давление	САД – систолическое артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
ДАД – диастолическое артериальное давление	СРБ – С-реактивный белок
ЖЕЛ – жизненная емкость легких	СУП АД – скорость утреннего подъёма АД
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ	ТГ – триглицериды
ИВО – индекс висцерального ожирения	ТЭЖ – толщина эпикардального жира
ИГ – интермиттирующая гипоксемия	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИД – индекс десатураций	ЭхоКГ – эхокардиография
ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ	CPAP – постоянное положительное воздушноносное давление
ИМТ – индекс массы тела	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
ИОЛП – индекс объема левого предсердия	СНС – симпатическая нервная система
ИОПП – индекс объема правого предсердия	ESS – сонливость по шкале Эпфорт
ИР – инсулинорезистентность	НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
КСГ – компьютерная сомнография	РАР-терапия – вентиляционная поддержка с положительным давлением в дыхательных путях
ЛЖ – левый желудочек	РАТ – периферический артериальный тонус
МК – мочева кислота	RHI – индекс реактивной гиперемии
НГН – нарушенная гликемия натощак	SaO ₂ – сатурация кислорода
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе	SaO ₂ mean – средняя ночная сатурация
ОАС – обструктивное апноэ во сне	TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
ОТ – окружность талии	TSat90% – время на сатурации ниже 90%
ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек.	
ОШ – окружность шеи	
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест	
ПП – пищевое поведение	
ПЖ – правый желудочек	