

М.В. Горбунова¹, С.Л. Бабак^{*1}, О.Ю. Реброва²,
М.А. Карнаушкина³, А.Г. Малявин¹

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СЕАНСОВ СРАР-ТЕРАПИИ

M.V. Gorbunova¹, S.L. Babak^{*1}, O.Yu. Rebrova²,
M.A. Karnaushkina³, A.G. Malyavin¹

¹ — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

Metabolic Profile Correction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depends on the Duration of CPAP Therapy Sessions

Резюме

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является распространённым гетерогенным хроническим заболеванием с фрагментацией сна, метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями. Терапия постоянным положительным воздушно-давлением (СРАР-терапия) служит основным методом лечения пациентов ОАС. Однако, воздействие длительно проводимой СРАР-терапии с ночными сеансами более 6 часов остается малоизученным. Целью исследования явилось изучение эффектов различной длительности ночных сеансов СРАР-терапии на «метаболический профиль» пациентов с тяжёлым течением ОАС. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование «случай-контроль» сравнения двух режимов СРАР-терапии путём подбора пар из числа пациентов с верифицированным тяжёлым ОАС (индекс апноэ-гиппноэ >30/ч), артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие, были сформированы две группы по 18 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям, использующие СРАР-терапию 4-6 ч/ночь и более 6 ч/ночь соответственно. Пациенты получали СРАР-терапию в течение года, визиты осуществлялись на 3, 6 и 12 месяцев. Характер и тяжесть апноэ сна верифицировалась в ходе ночной компьютерной сомнографии (КСГ) на аппаратном комплексе WatchPAT-200 (ItamarMedical, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических характеристик в период 23:00 — 7:30. Оптимальный лечебный уровень СРАР-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов использовалась оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). **Результаты.** При исходной сопоставимости групп уже к 3-му месяцу терапии пациенты группы СРАР >6 ч/ночь демонстрировали статистически значимое преимущество перед пациентами группы с сеансами 4-6 ч по показателям сонливости (ESS), окружности шеи и тестостерона. К 6-му месяцу в группе СРАР >6 ч/ночь возникали статистически значимые различия групп по индексу массы тела, индексу висцерального ожирения, пероральному глюкозотолерантному тесту, индексу инсулинорезистентности, показателям липидного обмена (липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, Апо-В), лептина, инсулина натощак. К 12-му месяцу терапии группа СРАР >6 ч/ночь имела улучшение показателей по окружности талии, глюкозы крови натощак и мочевой кислоты. Возникшие различия между группами сохранялись на протяжении всего периода терапии. **Выводы.** Длительно (в течение 12 мес.) проводимая в домашних условиях

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru

*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>

CPAP-терапия сеансами >6 ч/ночь имеет преимущество над терапией с сеансами 4-6 ч/ночь в достижении более быстрого, выраженного и клинически значимого улучшения показателей метаболического профиля и гормонального фона у пациентов ОАС тяжёлого течения.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, ОАС, CPAP-терапия, WatchPAT-200, компьютерная сомнография, КСГ, метаболический профиль, гормональный фон

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 09.08.2021 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Реброва О.Ю. и др. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СЕАНСОВ CPAP-ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 45-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-45-51

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common, heterogeneous chronic disease with sleep fragmentation, metabolic and cardiovascular disorders. Continuous Positive Air Pressure (CPAP) therapy is the primary treatment for patients with OSA. However, the effects of long-term CPAP therapy with night sessions > 6 hours remain poorly understood. The aim of the study was to study the effects of different durations of night sessions of CPAP therapy on the "metabolic profile" of patients with severe OSA. **Materials and methods.** In a retrospective case-control study comparing two CPAP-therapy regimens by matching pairs from among patients with verified severe OSA (apnea-hypopnea index > 30/h), arterial hypertension, obesity of I-II degrees according to the WHO classification (1997), signed informed consent, 2 groups of 18 people each were formed, comparable in age, anthropometric and somnographic indicators, using CPAP therapy 4-6 hours / night and more than 6 hours / night, respectively. Patients received CPAP therapy for a year, visits were carried out at 3, 6 and 12 months. The severity of sleep apnea was verified during nighttime computed somnography (CSG) on WatchPAT-200 hardware (ItamarMedical, Israel) with original software zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Israel) by registering the main respiratory polygraphic characteristics from 11.00 PM to 7:30 AM. The optimal therapeutic level of CPAP therapy was titrated at home using devices for automatic selection of therapeutic pressure (PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex (Philips Respironics, USA)) within 7 days after the diagnostic study. To assess the compliance of OSA patients at 3-6-12 months of CPAP-therapy, we used the original compliance analysis program Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, USA). **Results.** With the initial comparability of the groups, by the 3rd month of therapy, patients with CPAP > 6 h/night showed a statistically significant advantage over the patients with 4-6 h CPAP-therapy in ESS, neck circumference and testosterone. By the 6th month, statistically significant differences of BMI, VAI, leptin, oral glucose tolerance test, fasting insulin, HOMA-IR, lipid metabolism (HDL, LDL, triglycerides, Apo-B) appeared. By the 12th month of therapy, the CPAP group > 6 h/night had a statistically significant advantage in waist circumference, fasting blood glucose and uric acid. Differences between groups at control points persisted throughout the observation period. **Conclusions.** Long-term home-based CPAP therapy with sessions > 6 h/night has an advantage over therapy with sessions 4-6 h/night in achieving a rapid and pronounced improvement in metabolic profile and hormonal levels in patients with severe OSA.

Key words: obstructive sleep apnea, OSA, CPAP-therapy, WatchPAT-200, computer somnography, CSG, metabolic profile, hormonal levels

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 09.08.2021

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Rebrova O.Yu. et al. Metabolic Profile Correction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depends on the Duration of CPAP Therapy Sessions. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 45-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-45-51

АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ сна, ИД — индекс десатураций, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НПП — ночное полиграфическое исследование, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОТ — объём талии, ОШ — окружность шеи, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ЧСС min — минимальная ночная частота сердечных сокращений, ЧСС max — максимальная ночная частота сердечных сокращений, CPAP — терапия постоянным положительным воздушноносным давлением, ESS — Epworth sleepiness scale (Шкала сонливости Эпворта), HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, GCP — добросовестная клиническая практика, REM сон — сон с быстрым биением глазных яблок, STOP-BANG — шкала маркеров обструктивного апноэ сна, SpO₂ mean — средняя ночная сатурация, SpO₂ min — минимальная ночная сатурация, TSat90 — время на сатурации менее 90%

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС), являясь распространённым гетерогенным хроническим заболеванием с циклическими дыхательными паузами (апноэ) и явлениями ночной гипоксемии/десатурации,

характеризуется фрагментацией сна, избыточной дневной сонливостью (ИДС), метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [1, 2]. Более того, ОАС прямо ассоциировано с увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых

осложнений (ССО) [2, 3]. Терапия постоянным положительным воздушно-давлением (CPAP-терапия, англ. Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) является основным методом лечения пациентов ОАС различной степени тяжести. Соблюдение режима CPAP-терапии играет решающую роль у пациентов ОАС в улучшении качества жизни, контроле артериального давления (АД), устранении ИДС [4]. Проведённый Rotenberg BW et al. (2016) анализ 82 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что несоблюдение режима CPAP-терапии уменьшало её эффективность у 1/3 пролеченных пациентов ОАС. Приверженность лечению была низкой у пациентов ОАС при минимальной выраженности симптомов, наличии разнородных метаболических нарушений, сопутствующих (коморбидных) неврологических расстройствах [5]. Парадоксально, но в большинстве РКИ анализу подвергались пациенты ОАС со среднетяжёлым течением, использующие CPAP-терапию не более трех месяцев, без оценки «метаболического профиля», даже при наличии нарушений углеводного и липидного обменов [6]. Целью нашего исследования явился анализ «метаболического профиля» пациентов с тяжёлым течением ОАС, учитывающий длительность ночных сеансов CPAP в течение 12 месяцев терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В ретроспективное исследование «случай-контроль» сравнения двух режимов CPAP-терапии путём подбора пар из числа пациентов с верифицированным тяжёлым ОАС (индекс апноэ-гиппноэ >30/ч), артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие, были сформированы две группы по 18 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям, использующие CPAP-терапию 4-6 ч/ночь и более 6 ч/ночь соответственно. Пациенты получали CPAP-терапию в течение года, визиты осуществлялись на 3, 6 и 12 месяца. Критериями включения в исследование являлись: 1) мужской пол; 2) индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ) >30/ч; 3) длительность CPAP-терапии >4 час/ночь на протяжении года наблюдения, 4) подписание информированного согласия. Подбор пар пациентов выполнялся по следующим критериям: 1) возраст ± 5 лет; 2) ИМТ ± 1 кг/м²; 3) окружность шеи (ОШ) ± 1 см; 4) ИАГ ± 10 /ч; 5) индекс десатураций (ИД) ± 5 соб./час; 6) время на сатурации менее 90% (TSat90) $\pm 5\%$.

Исследование выполнялось на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ) на базе Больницы Центросоюза РФ (Москва), соответствовало стандартам добросовестной клинической практики (GCP) и принципам Хельсинской декларации, было одобрено межвузовским этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Набор пациентов выполнялся с 2017 по 2020 гг.

Ночное полиграфическое исследование сна (НПГ). Для выявления обструктивного апноэ сна нами проводилась ночная полиграфия методом компьютерной сомнографии (КСГ), основанной на технологии определения эпизодов апноэ и их последствий по вариации изменений периферического артериального тона (PAT-технология) (от англ. peripheral arterial tone — PAT) в соответствии унифицированными правилами и рекомендациями AASM (от англ. American Academy of Sleep Medicine — AASM) [7, 8]. Диагностика ОАС выполнялась на мобильном аппаратном комплексе КСГ WatchPAT-200 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических показателей в период 23:00 — 7:30. Индекс апноэ-гиппноэ сна (ИАГ) более 30/ч соответствовал тяжёлому течению ОАС. Оценка ночной десатурации ODI (от англ. oxygen desaturation index — ODI), средней и минимальной ночной сатурации (SpO₂), частоты сердечных сокращений (ЧСС), стадий сна выполнялась в соответствии с международными рекомендациями [9, 10].

Проведение CPAP-терапии. Оптимальный лечебный уровень CPAP-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов ОАС на 3 — 6 — 12 месяце CPAP-терапии нами использовалась оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). Основными анализируемым параметром являлась длительность ночного сеанса CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex), по которой пациенты разделялись на: 1) низко комплаентных < 4 ч/ночь; 2) средне комплаентных — от 4 до 6 ч/ночь; 3) высоко комплаентных >6 ч/ночь [11].

Лабораторная диагностика. Забор крови из вены у пациентов проводился утром, натощак, после 12 ч голодания. Лабораторные методы были стандартизованы, исследования выполнялись на одинаковом лабораторном оборудовании с использованием наборов реактивов компании «ИНВИТРО» с определением общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, аполипопротеина В (Апо-В), С-реактивного белка (СРБ), лептина, тестостерона, инсулина, глюкозы натощак и через 2 часа после стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) ÷ 22,5. Чувствительность к инсулину считалась нормальной при значении НОМА-IR ≤ 2,77.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием коммерческих пакетов программ STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc., США) и PASW Statistics v.18 (IBM, США).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов до начала терапии
Table 1. Baseline patients' parameters

| Анализируемый параметр/ Parameter | CPAP 4-6 час (hrs) (n=18) | CPAP >6 час (hrs) (n=18) | P, тест Манна-Уитни/ P, Mann-Whitney test |
|--|------------------------------|-----------------------------|--|
| Возраст, годы/ Age, years | 47 [43; 50] | 46 [43; 47] | 0,45 |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²/ BMI, kg/m² | 34,35 [31,6; 35,5] | 33,1 [32,2; 35,3] | 0,54 |
| Окружность шеи (ОШ), см/ Neck circumference, cm | 44,8 [43,5; 45,5] | 45,0 [44,0; 45,5] | 0,65 |
| Окружность талии (ОТ), см/ Waist circumference, cm | 111,75 [107; 117] | 111,75 [108; 115] | 0,70 |
| Сонливость (ESS), баллы/ Epworth sleepiness scale (ESS), score | 12 [9; 12] | 12 [12; 13] | 0,22 |
| Висцеральное ожирение (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI) | 3,21 [2,98; 3,58] | 3,3 [2,81; 3,49] | 0,96 |
| Данные компьютерной сомнографии/ Computer somnography data | | | |
| Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ, соб/ч/ Apnoea-hypopnea index (AHI) (h ⁻¹) | 50,2 [38,4; 56,2] | 50,1 [39,4; 54,68] | 0,87 |
| Индекс десатураций ИД, соб/ч/ Oxygen desaturation index (ODI), (h ⁻¹) | 38,25 [24,1; 51,3] | 39,2 [21,2; 47,1] | 0,55 |
| TSat90, % от общего времени сна/ Percentage of time with oxygen saturation < 90%, (TSat90), % | 23,0 [15,2; 29,1] | 23,75 [5,2; 37,0] | 0,95 |
| SpO ₂ mean, % | 91,0 [89,0; 92,0] | 91,5 [89,0; 94,0] | 0,42 |
| SpO ₂ min, % | 76,5,0 [73,0; 81,0] | 73,5 [66,0; 83,0] | 0,41 |
| ЧСС min, уд/мин/ HR min, min ⁻¹ | 46,5 [45,0; 48,0] | 46,5 [43,0; 50,0] | 0,99 |
| ЧСС max, уд/мин/ HR max, min ⁻¹ | 101,5 [94,0; 108,0] | 101,0 [99,0; 102,0] | 0,43 |
| REM сон, %/ REM sleep, % | 15,0 [13,6; 26,5] | 14,6 [13,3; 20,4] | 0,53 |
| Поверхностный сон, %/ Light sleep, % | 74,4 [59,3; 80,65] | 75,7 [60,6; 81,1] | 0,66 |
| Глубокий сон, %/ Deep sleep, % | 10,0 [6,03; 13,5] | 7,6 [6,2; 11,6] | 0,95 |
| Данные лабораторных исследований/ Laboratory data | | | |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Fasting blood glucose, mmol/l | 5,6 [5,4; 5,9] | 5,6 [5,4; 5,8] | 0,75 |
| ПГТТ, ммоль/л/ Oral glucose tolerance test, mmol/l | 7,2 [6,2; 8,0] | 7,4 [6,0; 8,0] | 0,90 |
| Инсулин натощак, мкЕд/мл/ Fasting insulin, µU/ml | 16,9 [14,5; 20,3] | 18,4 [15,3; 19,8] | 1,00 |
| НОМА-IR | 4,5 [3,52; 5,14] | 4,77 [3,6; 5,04] | 0,96 |
| ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/l | 0,98 [0,92; 0,99] | 0,95 [0,91; 1,0] | 1,00 |
| ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L | 3,49 [3,09; 3,72] | 3,43 [3,11; 3,71] | 0,91 |
| Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L | 2,29 [2,16; 2,42] | 2,16 [2,11; 2,42] | 0,48 |
| Аполипопротеин В (Апо-В), г/л/ Apolipoprotein B, g/L | 1,3 [1,26; 1,34] | 1,36 [1,24; 1,44] | 0,14 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, µmol/L | 452,5[430,0;471,0] | 460,5[432,0;470,0] | 0,65 |
| Тестостерон, нмоль/л/ Testosterone, nmol/l | 7,93 [7,1; 8,79] | 8,13 [7,44; 8,72] | 0,41 |
| Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml | 25,1 [19,8; 32,6] | 27,7 [22,5; 34,5] | 0,99 |

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Ме [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

Таблица 2. Сравнение клинических и антропометрических показателей пациентов ОАС, получающих CPAP-терапию с разной длительностью сеансов

Table 2. Comparison of clinical and anthropometric parameters of OSA patients on CPAP therapy

| Параметр/ Parameter | Группы/ Study group | 3 месяц/ 3 month | 6 месяц/ 6 month | 12 месяц/ 12 month |
|--|---|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | P, тест Манна-Уитни/ test Mann-Whitney | | | |
| Сонливость (ESS), баллы | CPAP 4-6 ч. (n=18) | 9,5 [8; 11] | 8 [7; 8] | 7 [7; 8] |
| | CPAP >6 ч. (n=18) | 7,5 [7; 9] | 5 [4; 6] | 3 [2; 5] |
| | P | 0,0068 | <0,0001 | <0,0001 |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² / BMI, kg/m ² | CPAP 4-6 ч. (n=18) | 34,3 [31,6; 35,5] | 33,6 [31,1; 34,7] | 32,7 [30,7; 34,1] |
| | CPAP >6 ч. (n=18) | 32,3 [31,6; 34,0] | 30,7 [29,4; 32,5] | 29,1 [27,7; 31,5] |
| | P | 0,11 | 0,0075 | 0,0009 |
| Окружность шеи (ОШ), см/ Neck circumference, cm | CPAP 4-6 ч. (n=18) | 44,8 [43,5; 45,5] | 43,0 [43,0; 45,0] | 43,0 [42,0; 44,0] |
| | CPAP >6 ч. (n=18) | 43,0 [43,0; 44,0] | 42,5 [42,0; 43,0] | 42,0 [42,0; 42,0] |
| | P | 0,0027 | 0,0025 | 0,0005 |
| Окружность талии (ОТ), см/ Waist circumference, cm | CPAP 4-6 ч. (n=18) | 111,75 [107; 117] | 110,0 [104; 116] | 109,0 [104; 114] |
| | CPAP >6 ч. (n=18) | 111,0 [107; 114] | 108,5 [104; 111] | 105,0 [99; 107] |
| | P | 0,45 | 0,22 | 0,02 |
| Висцеральное ожирение (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI) | CPAP 4-6 ч. (n=18) | 3,21 [2,83; 3,58] | 2,78 [2,53; 3,24] | 2,52 [2,37; 2,89] |
| | CPAP >6 ч. (n=18) | 2,94 [2,54; 3,19] | 2,19 [2,01; 2,6] | 1,76 [1,57; 1,96] |
| | P | 0,21 | 0,0002 | <0,0001 |

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Me [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

Распределения количественных и качественных порядковых признаков (с числом рангов более 5) представлены медианами (Me) и квартилями (нижним, Q1, и верхним, Q3), качественных признаков — в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли (%) от общего числа пациентов в группе. Парное сравнение несвязанных групп по количественным и качественным порядковым (с числом рангов более 5) признакам проводилось с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Пороговым уровнем статистической значимости считался 0,05; при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Межгрупповое сравнение показателей «метаболического профиля» (антропометрических, метаболических, гормональных) до начала CPAP-терапии показало сопоставимость групп (табл. 1).

Далее проводились сравнения групп по изучаемым показателям на трёх последующих визитах.

Клинические и антропометрические показатели

Сравнение пациентов изучаемых групп по показателю сонливости (ESS) и окружности шеи обнаруживает статистически значимую разницу к 3-му месяцу (табл. 2).

Клинически и статистически значимое преимущество CPAP >6 ч/ночь перед сеансами 4-6 ч. наблюдалось на 6-ом месяце по показателям ИМТ, ИВО, а на 12-ом месяце терапии — по уменьшению окружности талии. Возникшие в контрольных точках различия групп

сохранялись на всем протяжении наблюдения. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе CPAP >6 ч/ночь в улучшении антропометрических показателей и редукции объёма висцерального жира.

Лабораторные показатели метаболических нарушений

Сравнение пациентов изучаемых групп по показателям углеводного, липидного, пуринового обменов и гормонального фона представлены в таблице 3.

Клинически и статистически значимое преимущество CPAP >6 ч/ночь перед более короткими сеансами наблюдались уже на 3-м месяце по показателям тестостерона, на 6-ом месяце — по показателям ПГТТ, НОМА-IR, липидного обмена (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, Апо-В), лептина, инсулина натощак; на 12-ом месяце — по показателям мочевой кислоты. Возникшие в контрольных точках различия групп сохранялись на всем протяжении терапии. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе CPAP >6 ч/ночь в улучшении «метаболического профиля» и гормонального фона пациентов ОАС.

Обсуждение результатов

Признается, что CPAP-терапия, являясь терапией «первой линии» пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения, способна эффективно устранять нарушения сна, ночную гипоксемию, избыточную дневную сонливость (ИДС). Более того, CPAP-терапия положительно влияет на активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что тесно взаимосвязано с общим

энергетическим балансом [12]. Однако было установлено противоречие: либо пациенты ОАС снижали вес тела [13], либо нет [14]. В метаанализ Drager LF et al. (2015) вошли 25 РКИ, обобщающие данные о 3181 пациенте ОАС, которые использовали СРАР-терапию не более трех месяцев. Исследование показало возможность незначительного повышения ИМТ и веса у таких пациентов на фоне СРАР-терапии, что могло ухудшить «кардиометаболическое здоровье» при длительном (более шести месяцев) использовании респираторной поддержки [15]. Полученные в нашем исследовании результаты положительного влияния годичной

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей метаболических нарушений пациентов ОАС, получающих СРАР-терапию с разной длительностью сеансов
Table 3. Comparison of biochemical parameters of metabolic disorders in OSA patients on CPAP therapy

| Параметр/ Parameter | Группы/ Study group | 3 месяц/ 3 month | 6 месяц/ 6 month | 12 месяц/ 12 month |
|---|---|---------------------|----------------------|-----------------------|
| | P, тест Манна-Уитни/ test Mann-Whitney | | | |
| Показатели углеводного обмена/ Carbohydrate metabolism | | | | |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Fasting blood glucose, mmol/l | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 5,6 [5,4; 5,8] | 5,6 [5,4; 5,8] | 5,6 [5,4; 5,8] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 5,6 [5,4; 5,7] | 5,5 [5,2; 5,7] | 4,95 [4,6; 5,4] |
| | P | 0,45 | 0,12 | 0,0002 |
| ПГТТ, ммоль/л/ Oral glucose tolerance test, mmol/l | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 7,2 [6,2; 8,0] | 7,2 [5,9; 8,0] | 7,2 [5,9; 7,6] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 7,1 [6,0; 7,7] | 5,95 [5,5; 6,5] | 5,95 [5,5; 6,2] |
| | P | 0,56 | 0,0089 | 0,0034 |
| Инсулин натощак, мкЕд/мл/ Fasting insulin, µU/ml | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 16,2 [14,0; 19,5] | 15,0 [12,9; 17,4] | 14,2 [12,4; 16,8] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 16,2 [12,5; 18,2] | 12,5 [10,2; 14,3] | 9,4 [8,5; 10,8] |
| | P | 0,34 | 0,019 | <0,0001 |
| НОМА-IR | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 4,24 [3,42; 4,94] | 3,85 [3,01; 4,48] | 3,64 [2,88; 4,25] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 4,11 [3,06; 4,59] | 3,01 [2,42; 3,72] | 2,01 [1,72; 2,59] |
| | P | 0,33 | 0,02 | <0,0001 |
| Показатели липидного обмена/ Lipid metabolism | | | | |
| ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/l | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 0,98 [0,92; 1,00] | 0,99 [0,92; 1,06] | 0,99 [0,96; 1,06] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 0,98 [0,96; 1,07] | 1,13 [1,03; 1,17] | 1,19 [1,09; 1,24] |
| | P | 0,25 | 0,0016 | <0,0001 |
| ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 3,49 [3,08; 3,72] | 3,48 [3,05; 3,71] | 3,38 [2,98; 3,65] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 3,33 [3,03; 3,65] | 2,9 [2,75; 3,21] | 2,58 [2,38; 2,83] |
| | P | 0,57 | 0,018 | 0,0003 |
| Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 2,25 [2,08; 2,42] | 2,04 [1,93; 2,17] | 1,86 [1,83; 1,97] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 2,04 [2,00; 2,34] | 1,65 [1,61; 1,85] | 1,51 [1,36; 1,57] |
| | P | 0,12 | <0,0001 | <0,0001 |
| Аполипопротеин В (Апо-В), г/л/ Apolipoprotein B, g/L | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 1,3 [1,26; 1,34] | 1,29 [1,26; 1,33] | 1,29 [1,23; 1,33] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 1,24 [1,19; 1,32] | 1,19 [1,16; 1,26] | 1,15 [1,13; 1,18] |
| | P | 0,15 | 0,0017 | <0,0001 |
| Показатель пуринового обмена/ Purine metabolism | | | | |
| Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, µmol/L | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 452,5[427,0;471,0] | 438,5[420,0;455,0] | 429,5[414,0;448,0] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 452,0[428,0;462,0] | 425,0[402,0;429,0] | 381,0[361,0;401,0] |
| | P | 0,84 | 0,053 | <0,0001 |
| Показатели гормонального фона/ Hormonal levels | | | | |
| Тестостерон, нмоль/л/ Testosteron, nmol/l | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 7,93 [7,1; 8,79] | 8,26 [7,61; 9,0] | 9,11 [8,22; 10,1] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 9,63 [9,08; 10,68] | 14,87 [12,46; 15,89] | 19,22 [15,67; 22,17] |
| | P | 0,0008 | <0,0001 | <0,0001 |
| Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml | СРАР 4-6 ч. (n=18) | 24,9 [19,5; 32,6] | 23,05 [18,2; 32,0] | 23,7 [16,8; 26,7] |
| | СРАР >6 ч. (n=18) | 26,4 [20,1; 30,5] | 19,9 [17,3; 22,6] | 12,6 [10,4; 13,6] |
| | P | 0,70 | 0,031 | <0,0001 |

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Me [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

CPAP-терапии на метаболический профиль пациентов ОАС тяжёлого течения противоречат предыдущим данным [15], но полностью согласуются с результатами исследований последних лет, показавших, что продолжительность ночных сеансов CPAP-терапии является важным прогностическим фактором положительного влияния на метаболический профиль пациентов ОАС при длительном её проведении на дому [16 — 18]. Оригинальность нашего исследования заключается в установлении порогового значения ночной респираторной поддержки длительностью более 6 ч/ночь, способной эффективно контролировать и восстанавливать «метаболический профиль» пациентов с тяжёлым течением ОАС. По-нашему мнению, это позволит практикующему специалисту изменить лечебную стратегию CPAP-терапии в сторону расширения её длительности и запланировать диспансерное наблюдение за пациентами ОАС, реально выполнимое в амбулаторных условиях.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Горбунова М.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Бабак С.Л. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): вклад в разработку дизайна, роль автора в анализе данных, ответственность за англоязычный перевод научного материала

Реброва О.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>): роль автора в проведении статистического анализа данных и интерпретации полученных результатов

Карнаушкина М.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): роль автора в проведении всех видов функционального обследования пациентов и интерпретации полученных данных

Малявин А.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Gorbunova M.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

Babak S.L. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): contribution to design development, author's role in data analysis, responsibility for English translation of scientific material

Rebrova O.Yu. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>): the role of the author is in conducting statistical analysis and interpreting results

Karnaushkina M.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): the role of the author in conducting all types of functional examination of patients and interpreting the data obtained

Malyavin A.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, in the verification of critical intellectual content, and in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020; 323(14): 1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
- Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(9 Suppl 1): 10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03.
- Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- Jamil S.M., Owens R.L., Lipford M.C. et al. ATS Core Curriculum 2020. *Adult Sleep Medicine*. *ATS Sch*. 2020; 1(4): 476-494. doi: 10.34197/ats-scholar.2020-0017RE.
- Rotenberg B.W., Murariu D., Pang K.P. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 45(1): 43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0.
- Labarca G., Dreyse J., Drake L. et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020; 52: 101312. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101312.
- Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3): 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
- Choi J.H., Lee B., Lee J.Y. et al. Validating the Watch-PAT for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(10): 1741-1747. doi: 10.5664/jcsm.7386.
- Zhang Z., Sowho M., Otvos T. et al. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2020; 16(4): 563-573. doi: 10.5664/jcsm.8278.
- Pillar G., Berall M., Berry R. et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT-a multicenter validation study. *Sleep Breath*. 2020; 24(1): 387-398. doi: 10.1007/s11325-019-01904-5.
- Gagnadoux F., Pevernagie D., Jennum P. et al. Validation of the System One RemStar Auto A-Flex for Obstructive Sleep Apnea Treatment and Detection of Residual Apnea-Hypopnea Index: A European Randomized Trial. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(2): 283-290. doi: 10.5664/jcsm.6464.
- Chirinos J.A., Gurubhagavatula I., Teff K. et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370(24): 2265-75. doi: 10.1056/NEJMoa1306187.
- Loube D.I., Loube A.A., Erman M.K. Continuous positive airway pressure treatment results in weight less in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc*. 1997; 97(8): 896-7. doi: 10.1016/s0002-8223(97)00220-4.
- Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(10): 989-93. doi: 10.5664/jcsm.3064.
- Drager L.F., Brunoni A.R., Jenner R. et al. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015; 70(3): 258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361.
- Ou Q., Chen B., Loffler K.A. et al.; SAVE investigators. The Effects of Long-term CPAP on Weight Change in Patients With Comorbid OSA and Cardiovascular Disease: Data From the SAVE Trial. *Chest*. 2019; 155(4): 720-729. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1082.
- Budhiraja R, Quan S.F. Weighing the Impact of CPAP Therapy on Body Mass in Persons With OSA. *Chest*. 2019; 155(4): 657-658. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.029.
- Aro M.M., Anttalainen U., Polo O. et al. Mood, sleepiness, and weight gain after three years on CPAP therapy for sleep apnoea. *Eur Clin Respir J*. 2021; 8(1): 1888394. doi: 10.1080/20018525.2021.1888394.