

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», г. Москва

ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) НА ЭПИКАРДИАЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ И ЖЁСТКОСТЬ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. Malyavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of phthysiology and pulmonology, Moscow

EFFECTS OF LONG-TERM CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) ON EPICARDIAL FAT THICKNESS AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HYPERTENSION

Резюме

Обструктивное апноэ сна тесно взаимосвязано с артериальной гипертензией, ожирением, нарушением углеводного обмена и дислипидемией. Однако эффекты терапии постоянным положительным воздушноносным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапии) по нормализации толщины эпикардиального жира у пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией являются малоизвестными и малоизученными. **Цель исследования:** изучить 12-ти месячные эффекты длительной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (А-Flex-терапия), на показатели толщины эпикардиальной жировой ткани у пациентов обструктивным апноэ сна с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 310 пациентов в возрастном интервале 35–75 лет ($45,3 \pm 10,4$) с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией и подобранным уровнем антигипертензивной и гиполипидемической терапии (273 мужчин (88%) и 37 женщин (11,9)), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АHI) > 5 соб./час. В ходе ночного полиграфического исследования определялись индекс апноэ-гипопноэ (АHI), индекс десатураций (ODI), средняя ночная сатурация (SpO_2) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна. Расчёт толщины эпикардиального жира, размеров и объёмов полостей сердца, индекса массы миокарда левого желудочка, систолической и диастолической функций обоих желудочков проводился при трансторакальном эхокардиографическом исследовании в 2D- и М-режимах. Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого путём пальцевой пробы. Оптимальный уровень А-Flex-терапии титровался в домашних условиях. Оценивались АHI, степень воздушной утечки, среднее давление СРАР, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** в группе пациентов с обструктивным апноэ сна лёгкого течения достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардиального жира происходят на 3 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на $-1,09$ (95% CI от $-1,74$ до $-0,96$; $P=0,021$), снижение AI на $-10,8\%$ (95% CI от $-13,70$ до $-4,6$; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на $-1,26$ мм (95% CI от $-2,2$ до $-0,95$; $P=0,001$). В группе пациентов среднетяжёлого обструктивного апноэ сна достоверные изменения указанных параметров наступают лишь к 6-му месяцу: уменьшение НОМА-IR на $-2,81$ (95% CI от $-3,74$ до $-1,46$; $P=0,001$), снижение AI на $-15,6\%$

*Контакты/Contacts. E-mail: mgorb@mail.ru

(95% CI от -17,23 до -11,75; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на -2,15 мм (95% CI от -3,2 до -1,5; $P=0,001$). Для пациентов ОАС тяжёлого течения восстановление липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира возможно не ранее 12 месяца CPAP-терапии: уменьшение НОМА-IR на -4,22 (95% CI от -5,36 до -2,35; $P=0,001$), снижение AI на -21,05 % (95% CI от -26,5 до -17,4; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на -4,0 мм (95% CI от -5,8 до -2,7; $P=0,001$). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширение двигательной активности, нормализацией ночного сна. **Выводы:** 12-ти месячная CPAP-терапия в режиме A-Flex у коморбидных пациентов с обструктивным апноэ сна среднетяжёлого и тяжёлого течения с артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по восстановлению липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: толщина эпикардального жира, обструктивное апноэ сна, метаболические нарушения, сосудистая жёсткость, артериальная гипертензия, CPAP терапия, A-Flex-терапия

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. 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. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 52-59. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

Abstract

Background: obstructive sleep apnea (OSA) is associated with high prevalence of arterial hypertension (AH), obesity, violation of carbohydrate metabolism and dyslipidemia. However, the effects of CPAP therapy to improve epicardial fat thickness of the OSA patient with AH the are poorly understood and poorly studied. **Study objective:** the aim of the study was to investigate 12-month effects of CPAP therapy with auto-adaptation to inhalation and exhalation of the OSA patient with AH and metabolic disorders (A-Flex therapy) on epicardial fat thickness (EFT). **Methods:** to the prospective single-center study were included 310 patients with OSA and AH (273 male, $45,3 \pm 10,4$ yr.) with apnea-hypopnea index (AHI) >5 events /hour. The night polygraphy study (PG) was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index (ODI), mean nocturnal saturation (SpO_2) by the rules of American Academy of Sleep Medicine (AASM). The calculation of the epicardial fat thickness (EFT), the size and volume of the heart cavities, left ventricular mass index (LVMI) were performed by two-dimensional echocardiography. Endothelial function of blood vessels determined by finger test was measured according to peripheral arterial tone (PAT). The reactive hyperemia index (RHI) and augmentation index (AI) was calculated. Optimal level of A-Flex therapy was adjusted at home. AHI, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP treatment were established in accordance with international requirements. **Results:** after 3 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -1,09 (95% CI from -1,74 to -0,96; $P=0,021$), decrease AI -10.8% (95% CI from -13,70 to -4,6; $P=0,001$), decrease EFT -1,26 mm (95% CI from -2,2 to -0,95; $P=0,001$) in mild OSA patients. After 6 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -2,81 (95% CI from -3,74 to -1,46; $P=0,001$), decrease AI -15.6 % (95% CI from -17,23 to -11,75; $P=0,001$), decrease EFT -2,15 mm (95% CI from -3,2 to -1,5; $P=0,001$) in moderate OSA patients. After 12 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -4,22 (95% CI from -5,36 to -2,35; $P=0,001$), decrease AI -21,05 % (95% CI from -26,5 to -17,4; $P=0,001$), decrease EFT -4,0 mm (95% CI from -5,8 to -2,7; $P=0,001$) in severe OSA patients. **Conclusions:** The 12-month A-Flex therapy in moderate and severe OSA patients with AH has a significant therapeutic effect of stabilization systolic and diastolic blood pressure, level of blood lipids and epicardial fat thickness, level of endothelial dysfunction. The 12-month A-Flex therapy has to able to reduce the risks of cardiovascular events in moderate and severe OSA patients with acute metabolic manifestations.

Key words: epicardial fat thickness, obstructive sleep apnea, metabolic disorders, arterial hypertension, CPAP therapy, A-Flex therapy

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Malyavin A.G. EFFECTS OF LONG-TERM CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) ON EPICARDIAL FAT THICKNESS AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HYPERTENSION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 52-59. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

AASM — Американская Академия Медицины Сна, АHI — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПГ — полиграфическое исследование, ТЭКЖ — толщина эпикардального жира, ЦРМ — Центр Респираторной Медицины, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКЖ — эпикардальный жир

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является заболеванием, характеризующимся наличием остановок дыхания (апноэ) и эпизодов гиповентиляции (гипопноэ) во время сна, приводящим к интермиттирующей гипоксии. Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [1,2].

Эпикардальный жир (ЭКЖ) представляет собой прослойку жировой ткани, расположенную между

внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда, в основном за правым желудочком, в атрио-вентрикулярной и межжелудочковой бороздах. Его вес составляет приблизительно 18-20% веса обоих желудочков сердца, имеет общее кровоснабжение с миокардом ветвями коронарных артерий [3]. Избыточное накопление ЭКЖ при метаболических нарушениях при ОАС превращает его в активный эндокринный орган, оказывающий на кардиомиоциты и коронарные артерии, посредством продукции провоспалительных медиаторов, липотоксическое, протромботическое, атерогенное действие, способствуя тем самым кардиоваскулярному ремоделированию [4].

CPAP-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) или CPAP-терапии) с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), устраняет основные патофизиологические эффекты ОАС, уменьшает симпатический тонус, флуктуацию внутригрудного отрицательного давления, снижает постнагрузку левого желудочка. Кроме того, CPAP-терапия, возможно путём устранения гипоксических эпизодов, увеличивает доставку кислорода тканям, снижает степень «кислородного дефицита» и способна воздействовать на метаболические нарушения и накопление ЭКЖ у пациентов ОАС с артериальной гипертензией [5].

Материалы и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 310 пациентов в возрастном интервале 35–75 лет ($45,3 \pm 10,4$) с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией (273 мужчин (88%) и 37 женщин (11,9)), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) > 5 соб./час. Все пациенты находились на подобранной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В зависимости от тяжести ОАС пациенты были разделены на группу «А» ($n=51$, лёгкое течение ОАС), группу «Б» ($n=91$, среднетяжёлое течение ОАС), группу «В» ($n=168$, тяжёлое течение ОАС). Всем пациентам проводилась CPAP-терапия (A-Flex-терапия) в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (AASM) [6] для достижения оптимальной коррекции ОАС уровнем АНИ < 10 соб./час. Контрольными точками наблюдения являлись 0–3–6–12 месяцы наблюдения.

Группа пациентов

Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне. Их интервьюировали на длительность и начало набора веса, количество предшествующих попыток его снижения, приём лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Критериями исключения являлись: беременность, лактация; сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические наруше-

ния ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течении последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$), рестриктивными нарушениями ($\text{ЖЕЛ} < 80\%$), дневной сатурацией артериальной крови $\text{SpO}_2 < 90\%$ ($\text{FiO}_2 = 21\%$).

Этические нормативы

Исследование проведено на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Центра Респираторной Медицины (ЦРМ) и Больницы Центросоюза РФ (107150, Россия, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2). Исследование было одобрено межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Полиграфическое исследование (ПГ)

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование по стандартизированному протоколу сердечно-сосудистого мониторинга обструктивного апноэ сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [7]. Использовался полиграфический комплекс «SOMNOcheck micro CARDIO» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия) с программным обеспечением «SOMNOlab 2.19» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия). Исследование начиналось в 23:00 часа и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) дыхательных усилий; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обрабатывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $> 80\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью > 10 секунд. Гипопноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $> 30\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью > 10 секунд и последующей десатурацией на величину $> 4\%$. Тяжесть ОАС определялась по индексу апноэ/гипопноэ (АНИ), определяемому как общее количество обструктивных апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации. Частота $5 < \text{АНИ} < 15$ соб./час оценивалась как лёгкое течение ОАС; частота $15 < \text{АНИ} < 30$ соб./час оценивалась как среднетяжёлое течение ОАС; частота $30 < \text{АНИ}$ соб./час оценивалась как тяжёлое течение ОАС. Оценивались: степень ночной десатурации по

показателю ODI — число падений $\text{SpO}_2 > 4\%$, а также средняя и минимальная ночная сатурация (SpO_2) соответственно.

Эхокардиографическое исследование

Для расчёта толщины эпикардального жира (ТЭКЖ), размеров и объёмов полостей сердца, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолической и диастолической функций обоих желудочков проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование в 2D- и М-режимах с помощью ультразвукового сканера Xario 200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Допплеровское исследование выполняли с применением импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии. Толщину эпикардального жира определяли перпендикулярно свободной стенке ПЖ в В-режиме из парастернальной позиции, по длинной оси ЛЖ, в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной аортальному кольцу [8]. Для верификации эпикардального ожирения использовались критерии Кузнецовой Т.Ю. с соавторами (2017): для лиц моложе 45 лет ТЭКЖ $\geq 5,0$ мм; для лиц 45 — 55 лет ТЭКЖ $\geq 6,0$ мм; для лиц старше 55 лет ТЭКЖ $\geq 7,0$ мм [9].

Оценка эндотелиальной функции

Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого путём пальцевой пробы [10]. Амплитуда пульсовой волны (PWA) оценивалась до и во время реактивной гиперемии (RH) методом периферической артериальной тонометрии (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd., Израиль). Исходные данные PWA собирались с помощью плетизмографических манжеток для пальцев, расположенных на указательных пальцах обеих рук, в течение 5 минут. Ишемический стимул индуцировался окклюзией манжеты (инфляция плечевой манжеты до систолического давления > 200 мм рт.ст. в течение 5 мин), а индекс RHI рассчитывался как отношение среднего PWA за 1-минутную эпоху с момента сдувания манжеты, к базовому PWA до окклюзии. Нами проводилась оценка индекса аугментации (AI) — отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне во время систолы [11]. Все исследования RHI и AI проводились в стандартизованных условиях (время, помещение, температура).

Статистический анализ

Данные анализировались с использованием статистического программного обеспечения версии 6.0 (AnalystSoft Inc., StatPlus). Количественные данные

были выражены как среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). Различия между группами анализировались с помощью «ANOVA» для непрерывных переменных. Для измерения линейной связи между переменными использовался корреляционный тест Пирсона. Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» — ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей. Роль пола, возраста, ИМТ, распределения жировых отложений, уровня ТЭКЖ, глюкозы и липидов сыворотки крови в качестве ассоциированных переменных с АНГ были протестированы методом линейной регрессии с использованием многомерных моделей. Для сравнения частот в независимых выборках использовался критерий Пирсона (χ^2). Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции.

Результаты исследования

Базовые характеристики пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Из 310 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 294 (94,8%) человек выполнили каждый визит и были включены в стандартизованный анализ. 16 пациентов (5,16%) выполнили только одно последующее посещение и были суммарно оценены лишь в ИТТ-анализе. Пациенты тяжёлого течения ОАС характеризовались достоверно ($p < 0,05$) высоким ИМТ, выраженной ночной гипоксемией и метаболическими нарушениями. Гипертензия, жёсткость сосудов, толщина эпикардального жира (ТЭКЖ) в группе «В» также достоверно превышали таковые у пациентов лёгкого и среднетяжёлого течения ОАС. Средний комплаенс к А-Flex-терапии составил $5,3 \pm 1,6$ ч/ночь (высокая приверженность), что позволило полностью контролировать явления апноэ сна уровнем < 10 соб/час и полностью устраняло риск возможных фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий.

Оценка липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира в «intention-to-treat analyses» (ИТТ)

Нами проводился анализ по назначенному лечению (ИТТ-анализ) показателей липидного профиля (НОМА-IR, холестерин, холестерин-ЛПНП, триглицериды), жёсткости сосудов (AI, RHI), толщины эпикардального жира (ТЭКЖ) среди пациентов, успешно окончивших исследование и досрочно выбывших к 12 месяцу терапии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, наличие кардиоваскулярных заболеваний и проводимой антигипертензивной терапии в группе лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения ОАС (таблица 2, 3, 4).

В группе пациентов лёгкого течения ОАС (группа «А») достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира наступают уже на 3 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на -1,09 (95% CI от -1,74 до -0,96; P=0,021), снижение AI на -10,8% (95% CI от -13,70 до -4,6; P=0,004), уменьшение ТЭКЖ на -1,26 мм (95% CI от -2,2 до -0,95; P=0,004), достигая своей максимальной нормализации к 12 месяцу: уменьшение НОМА-IR на -1,77 (95% CI от -3,74 до -0,73; P=0,024),

снижение AI на -15,1% (95% CI от -18,90 до -9,2; P=0,031), уменьшение ТЭКЖ на -1,62 мм (95% CI от -2,5 до -0,97; P=0,004). В группе пациентов среднетяжёлого течения ОАС (группа «Б») достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира наступают на 6 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на -2,81 (95% CI от -3,74 до -1,46; P=0,001), снижение AI на -15,6% (95% CI от -17,23 до -11,75; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -2,15 мм (95%

Таблица 1. Базовые характеристики исследуемых пациентов
Table 1. Basic characteristics of the studied patients

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	Группа А/ Group А (n=51)	Группа Б/ Group В (n=91)	Группа В/ Group В (n=168)
Возраст (годы)/ Age (years)	40,60 ± 5,07	44,60 ± 8,30 *	46,40 ± 9,03 **
Пол (м/ж)/ Gender (m / f)	48/3	86/5	139/29
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)/ Body mass index (BMI) (kg / m²)	32,30 ± 2,30	35,80 ± 2,20 *	37,40 ± 3,60 **
Окружность шеи (см)/ Neck circumference (cm)	41,30 ± 3,50	43,10 ± 3,7	44,30 ± 3,8 *
Окружность талии (см)/ Waist circumference (cm): Мужчины/Mens Женщины/Womens	112,30 ± 8,10 105,50 ± 10,10	118,20 ± 8,60 108,10 ± 11,20	121,40 ± 9,20 * 110,3 ± 11,60 *
Продолжающие курить/Smokers (n, (%))	5 (9,8)	11 (12,0)	18 (10,7)
Бывшие курильщики/Former smokers (n, (%))	39 (76,4)	70 (76,9)	125 (74,4)
Никогда не курившие/Non smokers (n, (%))	7 (13,7)	10 (10,9)	25 (14,8)
Полиграфические характеристики/Polygraphic characteristics			
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)/ Apnea-hypopnea index (AHI) (соб./час)	9,8 ± 3,90	23,4 ± 5,80 **	49,8 ± 6,90 **
Индекс десатураций ИД (ODI) (соб./час)	8,7 ± 2,90	21,2 ± 4,60 **	46,5 ± 4,70 **
Время на сатурации менее 90%/ Saturation time less than 90% (TSat_90) (% от общего времени сна)/From total sleep time	7,5 ± 1,90	16,2 ± 3,20 **	27,8 ± 3,40 **
Средняя ночная сатурация/Average night saturation (Sat mean) (%)	91,0 ± 1,70	86,0 ± 1,90 *	83,1 ± 2,30 **
Минимальная ночная сатурация/Minimum night saturation (Sat min) (%)	89,0 ± 1,90	80,4 ± 3,20 **	70,5 ± 4,20 **
Минимальная ночная ЧСС (уд./мин)/ Minimum nighttime heart rate (beats/min)	52,3 ± 3,80	49,6 ± 5,20	43,1 ± 4,10 **
Максимальная ночная ЧСС (уд./мин)/ Maximum nighttime heart rate (beats/min)	96,2 ± 5,60	104,2 ± 6,40 *	113,2 ± 7,30 **
Гипертензия, жёсткость сосудов, толщина эпикардального жира (ТЭКЖ)/ Hypertension, vascular stiffness, epicardial fat thickness			
Длительность АГ, лет/Duration of arterial hypertension, years	7,90 ± 3,80	8,20 ± 4,10	9,50 ± 2,90 *
САД «офисное», мм рт.ст./Systolic BP «office», mm Hg	146,90 ± 15,60	152,30 ± 15,90	163,20 ± 17,3 *
ДАД «офисное», мм рт.ст./ Diastolic BP «office», mm Hg	93,40 ± 6,80	94,40 ± 6,50	99,50 ± 7,1 *
Индекс реактивной гиперемии/RHI (референс <1,67)	1,98 ± 0,21	2,11 ± 0,32 *	3,30 ± 0,71 **
Индекс аугментации/AI (%) (референс 18,43 — 39,97 %)	39,90 ± 3,9	43,80 ± 4,10	48,20 ± 4,6 **
Толщина эпикардального жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness	5,10 ± 0,87	6,39 ± 0,85 *	7,98 ± 1,57 **
Биохимические показатели/Biochemical indicators			
Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Blood glucose on an empty stomach, mmol / l	5,80 ± 0,50	6,10 ± 0,30	6,40 ± 0,40 *
Гликированный гемоглобин (HbA1C), %	5,50 ± 0,50	5,70 ± 0,30	6,00 ± 0,40 **
Индекс НОМА-IR	4,25 ± 1,72	5,53 ± 2,09 *	6,86 ± 2,14 **
Холестерин общий (ммоль/л)/Total cholesterol (mmol / l)	4,32 ± 0,79	4,61 ± 0,81	5,21 ± 0,56 *
Холестерин-ЛПВП (ммоль/л)/Cholesterol-HDL (mmol / l)	0,99 ± 0,19	0,95 ± 0,15	1,09 ± 0,13
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol / l)	2,20 ± 0,80	2,70 ± 0,60	2,90 ± 0,40 *
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol / L)	1,77 ± 0,61	2,11 ± 0,53	3,76 ± 0,72 *

Примечание/Note: *p <0,05 в сравнении с группой А; **p <0,01 в сравнении с группой А/* p <0,05 compared with group A; ** p <0,01 compared with group A

CI от -3,2 до -1,5; P=0,001), достигая своей нормализации к 12 месяцу: уменьшение НОМА-IR на -2,96 (95% CI от -3,78 до -1,43; P=0,002), снижение AI на -16,0% (95% CI от -19,7 до -7,6; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -2,77 мм (95% CI от -3,6 до -1,5; P=0,001). В группе пациентов тяжёлого течения ОАС (группа «В») начальные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардияльного жира наступают на 6 месяц СРАР-терапии: умень-

шение НОМА-IR на -3,10 (95% CI от -5,74 до -2,46; P=0,002), снижение AI на -5,4 % (95% CI от -7,11 до -3,31; P=0,003), уменьшение ТЭКЖ на -4,22 мм (95% CI от -5,57 до -2,35; P=0,001), достигая своей достоятельной нормализации только на 12-й месяц: уменьшение НОМА-IR на -4,22 (95% CI от -5,36 до -2,35; P=0,001), снижение AI на -21,05 % (95% CI от -26,5 до -17,4; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -4,0 мм (95% CI от -5,8 до -2,7; P=0,001).

Таблица 2. Динамика показателей группы «А» (n=51)
Table 2. Dynamics of indicators of the group «А» (n = 51)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	1,54 ± 0,11*	1,48 ± 0,27	1,42 ± 0,28
Индекс аугментации/AI (%)	29,10 ± 4,20*	25,20 ± 5,40 #	24,80 ± 9,60
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	3,84 ± 0,72*	3,53 ± 0,88 #	3,48 ± 0,93 ##
Индекс НОМА-IR	3,16 ± 0,23*	2,64 ± 0,67 #	2,48 ± 0,98 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	4,32 ± 0,62	4,23 ± 0,68 #	4,15 ± 0,72 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,21 ± 0,71	2,07 ± 0,86 #	1,95 ± 0,93 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	1,53 ± 0,39 *	1,52 ± 0,88	1,51 ± 0,87 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Таблица 3. Динамика показателей группы Б (n=91)
Table 3. Dynamics of indicators of the group «Б» (n = 91)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	2,02 ± 0,82	1,56 ± 0,52 #	1,54 ± 0,82
Индекс аугментации/AI (%)	38,50 ± 6,20	28,20 ± 5,80 #	27,8 ± 6,8
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	5,85 ± 0,59 *	4,24 ± 0,67 #	3,62 ± 0,89 ##
Индекс НОМА-IR	4,36 ± 2,09 *	2,72 ± 1,82 #	2,57 ± 1,83 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	4,52 ± 0,87	4,48 ± 0,91 #	4,45 ± 0,95 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,62 ± 0,80	2,41 ± 0,96 #	2,24 ± 0,93 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	1,87 ± 0,93 *	1,77 ± 0,53 #	1,69 ± 0,98 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Таблица 4. Динамика показателей группы В (n=168)
Table 4. Dynamics of indicators of the group «В» (n = 168)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	3,10 ± 0,85	3,00 ± 1,05	1,65 ± 0,46 ##
Индекс аугментации/AI (%)	45,20 ± 5,60	42,80 ± 6,02	27,15 ± 8,56 ##
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	7,12 ± 1,38	6,75 ± 1,29 #	3,98 ± 0,83 ##
Индекс НОМА-IR	5,92 ± 2,21 *	3,76 ± 2,18 #	2,64 ± 0,93 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	5,15 ± 1,06	4,91 ± 1,02 #	4,70 ± 1,09 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,80 ± 1,12	2,61 ± 1,18 #	2,42 ± 1,13 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	2,12 ± 0,92 *	1,84 ± 0,82 #	1,72 ± 0,67 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна, сочетающееся с артериальной гипертензией, изменениями липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира является коморбидным заболеванием, резко повышающими риски кардиоваскулярных расстройств, особенно при синергизме действия. CPAP-терапия является терапией первой линии, особенно в случаях ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения. Нами были специально отобраны пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым течением ОАС, имеющие метаболические нарушения, артериальную гипертензию и висцеральное ожирение. Мы обратили на них особое внимание, поскольку такие пациенты имеют максимальные риски смертельного исхода или кардиоваскулярных осложнений и зачастую трактуются как пациенты с «рефрактерной гипертонией и ожи-

рением» не поддающиеся медикаментозной терапии. Для устранения возможных искажений получаемых результатов, нами исследовались только пациенты ОАС, ранее не получавшие терапию любых компонентов метаболического синдрома и CPAP-терапию. Важным являлась подобранная им ранее многокомпонентная медикаментозная терапия артериальной гипертензии. Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём правильного формирования исследуемой и контрольной групп и применения анализа по назначенному лечению (ITT-анализ). Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния CPAP-терапии на нормализацию липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира у пациентов ОАС+АГ

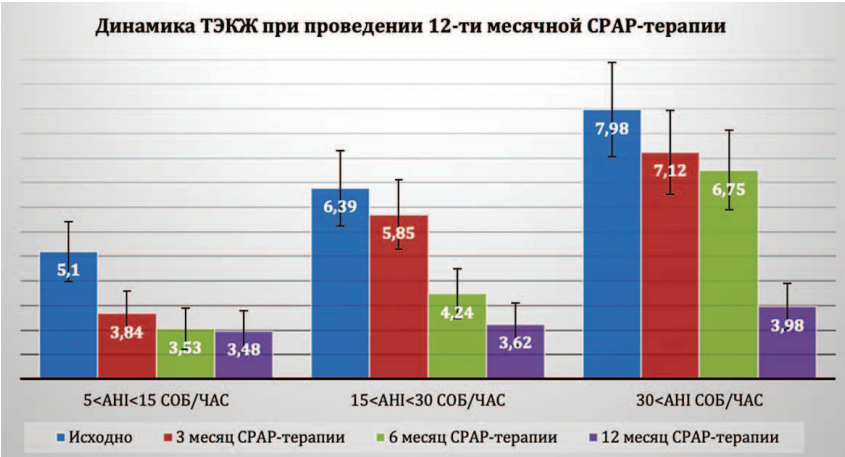


Рисунок 1. Диаграмма изменений показателя ТЭКЖ у пациентов ОАС+АГ различной степени тяжести при проведении CPAP-терапии
Figure 1. Diagram of changes in the indicator Epicardial fat thickness in patients with OSA + AH of varying severity during CPAP therapy

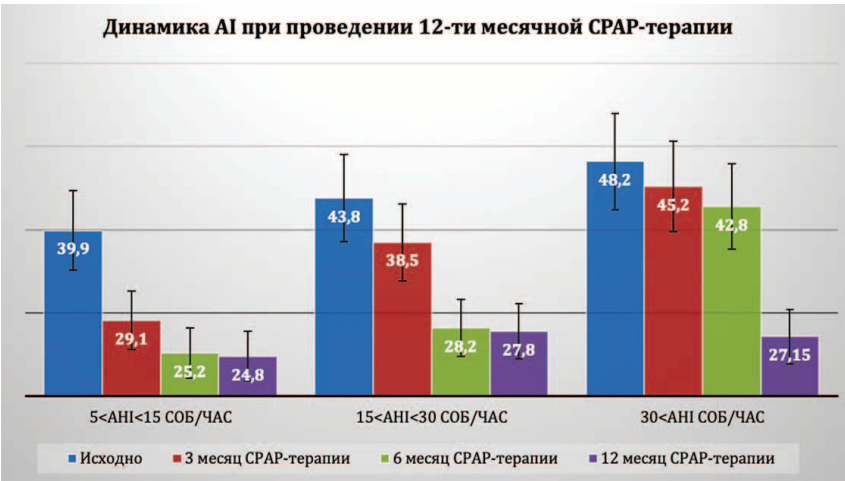


Рисунок 2. Диаграмма изменений показателя AI у пациентов ОАС+АГ различной степени тяжести при проведении CPAP-терапии
Figure 2. Diagram of changes in the AI index in patients with OSA + AH of varying severity during CPAP therapy

[12-14]. Механизм нормализации липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира у пациентов ОАС+АГ вероятнее всего связан с устранением фрагментации сна, ночной гипоксемии, результирующей симпатической активности [15-18]. Эта гипотеза подтверждается и в нашем исследовании, когда проведение А-Flex терапии в течение 12-ти месяцев достоверно уменьшает толщину эпикардального жира (ТЭКЖ) и сосудистую ригидность (индекс аугментации AI) до целевых значений, даже у пациентов тяжёлого течения ОАС (рис. 1, рис. 2).

В заключении следует отметить, что только 12-ти месячная длительно проводимая СРАР-терапия в режиме А-Flex в группе пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения с устойчивой артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями имеет достоверное терапевтическое действие по восстановлению нормальных значений жёсткости сосудов и толщины эпикардального жира и способно уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Lombardi C1, Tobaldini E, Montano N, Losurdo A, Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav*. 2017 Aug 28; 108 (4): 276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427. PMID: 28853425.
- Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015 Jul; 31(7): 889-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
- Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 1291537. doi: 10.1155/2016/1291537.
- Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul — Aug; 61(2):103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.
- Mineiro MA, Silva PMD, Alves M, et al. The role of sleepiness on arterial stiffness improvement after CPAP therapy in males with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 8;17(1):182. doi: 10.1186/s12890-017-0518-z.
- Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, Johnson SF, Merrill SW; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *An American Academy of Sleep Medicine report*. *Sleep*. 2002 Mar 15;25(2):143-7.
- Kushida C.A., Littner M.R., Morgenthaler T. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499–521. PMID: 16171294.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311-9; quiz 1417-8. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 4 (144): 35–39. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39. Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. The role of quantitative echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue in obese patients in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 4 (144): 35–39. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39. [in Russian].
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):168-74. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2.
- Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med*. 2012 Apr;17(2):79-84. doi: 10.1177/1358863X12436708.
- Mineiro MA, Marques da Silva P, Alves M, et al. Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. *BMJ Open*. 2016 Jul 12;6(7):e011385. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011385.
- Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, Wilding JP. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015 Dec;19(4):1155-65. doi: 10.1007/s11325-015-1131-0.
- Lin X, Chen G, Qi J, Chen X, Zhao J, Lin Q. Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;273(12):4081-4088. doi: 10.1007/s00405-016-3914-8.
- Çetin S, Vural MG, Gündüz H, Akdemir R, Firat H. Epicardial fat thickness regression with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: assessment by two-dimensional echocardiography. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Mar;128(5-6):187-92. doi: 10.1007/s00508-016-0975-z.
- Kostopoulos K, Alhanatis E, Pampoukas K, Georgiopoulos G, Zourla A, Panoutsopoulos A, Kallianos A, Velentza L, Zarogoulidis P, Trakada G. CPAP therapy induces favorable short-term changes in epicardial fat thickness and vascular and metabolic markers in apparently healthy subjects with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath*. 2016 May;20(2):483-93. doi: 10.1007/s11325-015-1236-5.
- Ng SS, Liu EK, Ma RC, Chan TO, To KW, Chan KK, Ngai J, Yip WH, Ko FW, Wong CK, Hui DS. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2017 May;22(4):786-792. doi: 10.1111/resp.12963.
- Chen LD, Lin L, Lin XJ, Ou YW, Wu Z, Ye YM, Xu QZ, Huang YP, Cai ZM. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9):e0184293. doi: 10.1371/journal.pone.0184293. eCollection 2017.

А

Статья получена/Article received 25.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
31.01.2019 г.