

# Эффективность аппаратной РАР-терапии при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдроме обструктивного апноэ во сне

А.В. Яковлев<sup>✉1</sup>, И.А. Ефремов<sup>1</sup>, Н.Ф. Яковлева<sup>1</sup>, С.Н. Шилов<sup>1</sup>, А.Н. Рябиков<sup>1</sup>, А.Т. Тепляков<sup>2</sup>, Е.В. Гракова<sup>2</sup>, К.В. Копьева<sup>2</sup>, И.В. Широких<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Барнаул, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность аппаратной терапии, предусматривающей длительное проведение респираторной поддержки (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP-терапия), и выявить ее вероятные предикторы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 207 мужчин с СНсФВ и СОАС (индекс апноэ/гиппноэ >15 в час), не имеющих исходно ишемическую болезнь и другую структурную патологию сердца. При включении в исследование выполняли полисомнографию и эхокардиографию с оценкой диастолической функции и глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и определяли уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Аппаратную CPAP-терапию получили 80 пациентов, 127 человек составили группу контроля. Через 12 мес повторно проводили ТШХ, определяли NT-proBNP и ретроспективно оценивали клинические исходы.

**Результаты.** В группе CPAP-терапии госпитализированных пациентов было меньше на 16% ( $p=0,011$  [95% доверительный интервал – ДИ 4,29]), отмечена тенденция к увеличению дистанции ТШХ ( $p=0,065$ ). Для оценки вероятных предикторов эффективности CPAP-терапии выделена подгруппа респондеров, характеризующаяся увеличением дистанции по ТШХ, снижением уровня NT-proBNP, отсутствием за период наблюдения неблагоприятных клинических событий. Обнаружены значимые различия между респондерами и нереспондерами по индексу апноэ/гиппноэ ( $p=0,01$  [95% ДИ -10,6; -2,5]), параметрам глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка ( $p=0,05$  [95% ДИ -4,7; 0]), показателю диастолической функции E/A ( $p=0,02$  [95% ДИ -0,1; 0]).

**Заключение.** CPAP-терапия улучшает клинические исходы и функциональный статус у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Построенная с использованием выявленных предикторов эффективности прогностическая модель может быть использована для разработки персонализированного алгоритма лечения исследуемой когорты пациентов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ во сне, диастолическая дисфункция, CPAP-терапия, прогноз

**Для цитирования:** Яковлев А.В., Ефремов И.А., Яковлева Н.Ф., Шилов С.Н., Рябиков А.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Широких И.В. Эффективность аппаратной РАР-терапии при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдроме обструктивного апноэ во сне. Терапевтический архив. 2024;96(1):36–41. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202563

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Яковлев Алексей Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: alex-yak-card@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4763-0961

**✉Alexey V. Yakovlev** – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: alex-yak-card@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4763-0961

**Ефремов Иван Андреевич** – аспирант каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-1704-2528

**Ivan A. Efremov** – Graduate Student, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1704-2528

**Яковлева Наталья Фаритовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-4736-6486

**Natalia F. Yakovleva** – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4736-6486

**Шилов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-7777-6419

**Sergey N. Shilov** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7777-6419

**Рябиков Андрей Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0001-9868-855X

**Andrew N. Ryabikov** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-9868-855X

**Тепляков Александр Трофимович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0003-0721-0038

**Alexander T. Teplyakov** – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0003-0721-0038

**Гракова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0003-4019-3735

**Elena V. Grakova** – D. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0003-4019-3735

**Копьева Кристина Васильевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0002-2285-6438

**Kristina V. Kopeva** – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0002-2285-6438

**Широких Илья Валерьевич** – врач-стажер ФГБУ ФЦИТОЭ. ORCID: 0000-0002-5324-3132

**Ilya V. Shirokikh** – Resident Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty. ORCID: 0000-0002-5324-3132

## The effectiveness of hardware CPAP therapy in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome

Alexey V. Yakovlev<sup>✉1</sup>, Ivan A. Efremov<sup>1</sup>, Natalia F. Yakovleva<sup>1</sup>, Sergey N. Shilov<sup>1</sup>, Andrew N. Ryabikov<sup>1</sup>, Alexander T. Teplyakov<sup>2</sup>, Elena V. Grakova<sup>2</sup>, Kristina V. Kopeva<sup>2</sup>, Ilya V. Shirokikh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of hardware Continuous Positive Airway Pressure therapy (CPAP therapy) and its likely predictors in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

**Materials and methods.** The study involved 207 men with HFpEF and OSAS (apnea/hypopnea index >15 per hour) who did not initially have ischemic disease and other structural heart pathology. At inclusion in the study, polysomnography and echocardiography were performed with an assessment of diastolic function and global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium, as well as a 6-minute walk test (6MWT) and the level of the brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) in the blood was determined. 80 patients received hardware CPAP therapy, 127 patients made up the control group. After 12 months, 6MWT was repeated, NT-proBNP was determined, and clinical outcomes were assessed retrospectively.

**Results.** The CPAP group had 16% fewer hospitalizations ( $p=0.011$  [95% confidence interval – CI 4.29]) and showed a trend towards an increase in the 6MWT distance ( $p=0.065$ ). To assess the likely predictors of the effectiveness of CPAP therapy, a subgroup of “responders” was identified, characterized by an increase in the distance according to the 6MWT, a decrease in the level of NT-proBNP, and the absence of adverse clinical events during the observation period. There were significant differences between responders and non-responders in apnea/hypopnea index ( $p=0.01$  [95% CI -10.6; -2.5]), global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium ( $p=0.05$  [95% CI -4.7; 0]), diastolic function E/A ( $p=0.02$  [95% CI -0.1; 0]).

**Conclusion.** CPAP therapy improves clinical outcomes and functional status in patients with OSAS-associated HFpEF. The predictive model built using the identified efficacy predictors can be used to develop a personalized treatment algorithm for this cohort of patients.

**Keywords:** heart failure, obstructive sleep apnea syndrome, diastolic dysfunction, CPAP therapy, prognosis

**For citation:** Yakovlev AV, Efremov IA, Yakovleva NF, Shilov SN, Ryabikov AN, Teplyakov AT, Grakova EV, Kopeva KV, Shirokikh IV. The effectiveness of hardware CPAP therapy in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):36–41. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202563

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных современных проблем практической кардиологии. До 50% всех случаев ХСН выявлено у пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. В данной когорте пациентов особый интерес представляет сочетание с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [2], что обусловлено его широкой распространенностью и дополнительным увеличением сердечно-сосудистых рисков [3].

Наиболее эффективным методом коррекции дыхательных расстройств во сне является длительное проведение респираторной поддержки CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) [4]. Однако при наличии убедительных данных об улучшении качества жизни пациентов с СОАС и положительном влиянии на такие отдельные факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия (АГ), избыточный вес, дислипидемия и сахарный диабет [5–7], эффект CPAP-терапии в отношении конечных сердечно-сосудистых точек пока окончательно не определен. Результаты одного из наиболее крупных и продолжительных клинических исследований – SAVE – не продемонстрировали положительного влияния аппаратной CPAP-терапии на сердечно-сосудистые исходы [8]. В исследовании SERV-HF с участием пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) и центральным апноэ продемонстрирован даже некоторый рост сердечно-сосудистой смертности [9]. При этом влияние CPAP-терапии на клинические исходы при СНсФВ исследовано в значительно меньшей степени.

Дополнительные проблемы связаны с низкой доступностью аппаратной CPAP-терапии для обширной популяции пациентов с СОАС и недостаточной приверженностью лечению, которая, согласно исследованиям, не превышает 80% [10]. С целью разработки персонализированной стратегии лечения СОАС у пациентов с ХСН ощутимую практическую пользу может принести определение возможных предикторов эффективности аппаратной CPAP-терапии.

**Цель исследования** – оценить эффективность аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, и выявить ее вероятные предикторы.

### Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Новосибирска. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и должны были соответствовать приведенным далее критериям включения.

**Критерии включения в исследование:**

- 1) индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >14 в час;
- 2) АГ;
- 3) мужской пол и возраст <65 лет;
- 4) ФВ ЛЖ ≥50%;
- 5) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥125 пг/мл.

**Критерии исключения:**

- 1) поражения клапанов сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥2-й степени, стенозы клапанов);
- 2) высокая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии ≥45 мм рт. ст.);
- 3) обострение и тяжелое течение хронической бронхолегочной патологии;
- 4) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;
- 5) ишемическая болезнь сердца;
- 6) хроническая форма фибрилляции предсердий (ФП);
- 7) центральное апноэ сна;
- 8) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м<sup>2</sup>) и печеночная недостаточность;
- 9) отказ от участия в исследовании.

Таблица 1. Исходные характеристики групп с различными вариантами терапии

Table 1. Initial characteristics of groups with different therapies

Характеристики	СРАР не проводили, n=127*	СРАР проводили, n=80*	p [95% ДИ]**
Возраст, лет	44 [41; 52]	46 [45; 51]	0,065 [-4; -1]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,2 [32,1; 38,56]	35 [32,68; 39,09]	0,527 [-1,8; 0,64]
Стаж АГ, лет	6,5 [2; 8,5]	7,2 [2,5; 8,8]	0,078 [-1; 0]
ИАГ	35 [28; 39]	33,5 [27; 39]	0,757 [-2; 3]
Шкала Эпворта, балл	4 [3; 5]	4 [3; 6]	0,379 [-1; 0]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	67,8 [61,7; 73,5]	63,8 [58,1; 73,8]	0,028*** [-16; -3]
Фракция выброса ЛЖ, %	64 [62; 67]	65 [62; 67]	0,712 [-1; 1]

\*Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)/медиана [1 и 3-й квартили]», \*\*p-значения U-критерия Манна-Уитни [95% ДИ для разницы медиан], скорректированные поправкой Бенджамини-Хохберга, \*\*\*p-value<0,05.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводили полисомнографическое исследование с использованием диагностической системы SOMNOlab2PSG (Weinmann, Германия). Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценивали степень дневной сонливости по шкале Эпворта.

Эхокардиографию проводили с использованием аппарата Vivid S70 (GE HealthCare, США). Оценивали линейные и объемные параметры камер сердца: толщину стенок ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), индекс массы миокарда ЛЖ. Для оценки систолической функции оценивали ФВ ЛЖ (по Симпсону) и продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (Global Longitudinal Strain – GLS) методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D Speckle Tracking Imaging). Диастолическую функцию ЛЖ рассматривали в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН (2020) [11]. Систолическую функцию ПЖ оценивали по амплитуде смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Для проведения аппаратной СРАР-терапии использовали аппараты Prisma 20a и Somnoblance (Levenstein, Германия). Респираторную поддержку всех пациентов осуществляли в режиме автоСРАР с индивидуально подобранными параметрами. Оценку эффективности СРАР-терапии и приверженности ей проводили при выгрузке автоматизированного отчета из памяти аппарата на контрольном визите пациента через 12 мес. Критерием эффективности считали остаточный ИАГ<5 в час, критерием приверженности лечению – использование аппарата не менее 4 ч за ночь не реже 70% ночей. Получаемая всеми пациентами медикаментозная терапия АГ и ХСН являлась оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Через 12 мес наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ, определяли уровень NT-proBNP и ретроспективно оценивали клинические исходы. Учитывали госпитализации в стационар, связанные с декомпенсацией СН, развитие острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, пароксизмальной ФП.

При проведении статистического анализа для оценки значимости различий средних двух связанных групп использовали t-критерий Стьюдента, для оценки значимости различий частот в категориальных переменных – точный тест Фишера, для оценки значимости различий медиан двух групп – U-критерий Манна-Уитни. С целью распределения пациентов по характеру ответа на СРАР-терапию проводили кластерный анализ. Для выявления предикторов и вероятности попадания пациентов в тот или иной кластер использовали метод логистической регрессии. Точность

классификации, оптимальное пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа – построением графика чувствительности в зависимости от значения (1 минус специфичность) теста классификации. Различия признавали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p<0,05$ . Статистический анализ проводили в программной среде RStudio software Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

## Результаты

Во время проведения ретроспективного анализа после 12-месячного периода наблюдения обнаружено, что 80 из 207 участников исследования получали аппаратную СРАР-терапию, а 127 составили группу контроля. При этом на этапе включения группы являлись однородными по возрасту участников, их антропометрическим показателям и стажу АГ (табл. 1). По результатам проведенного анализа обнаружены (табл. 2) значимые различия между группами по частоте госпитализаций ( $p=0,011$ ). Госпитализации на 16% (95% доверительный интервал – ДИ 4,29) чаще встречались при отсутствии проведения СРАР-терапии. Обнаружена тенденция к увеличению дистанции ТШХ в группе с СРАР-терапией ( $p=0,065$ ).

Далее нами предпринята попытка выявить возможные предикторы успешного ответа на аппаратную СРАР-терапию. Все пациенты, получавшие ее, поделены на респондеров и нереспондеров. У респондеров регистрировали увеличение дистанции по ТШХ с повышением класса по NYHA, уменьшение концентрации NT-proBNP в динамике, а также отсутствие неблагоприятных клинических событий, таких как госпитализация в стационар, пароксизм ФП, инфаркт миокарда и инсульт. Данные критерии использованы при проведении кластерного анализа с целью распределения пациентов по ответу на СРАР-терапию. Наиболее отдаленные кластеры определены как пациенты, ответившие ( $n=25$ ) и не ответившие ( $n=17$ ) на СРАР-терапию (респондеры и нереспондеры соответственно). Средний кластер пациентов определен как «серая зона» по ответу на СРАР-терапию и исключен из дальнейшего анализа.

Выделенные кластеры статистически значимо не имели различий по возрасту и индексу массы тела (табл. 3). Обнаружены статистически значимые различия между респондерами и нереспондерами по ИАГ ( $p=0,01$  [95% ДИ -10,6; -2,5]), баллам шкалы Эпворта ( $p=0,005$  [95% ДИ -3; -1]), GLS ( $p=0,05$  [95% ДИ -4,7; 0]), отношению E/A ( $p=0,02$  [95% ДИ -0,1; 0]), TRV ( $p=0,05$  [95% ДИ -0,1; 0]), исходному уровню NT-proBNP.

На следующем этапе осуществляли построение логистической регрессионной модели зависимости попадания

**Таблица 2. Распределение клинических исходов в зависимости от проведения СРАР-терапии****Table 2. Distribution of clinical outcomes by СРАР**

Исходы	СРАР не проводили, n=127	СРАР проводили, n=80	p-value [95% ДИ]*	Все наблюдения (n=207)
ТШХ, абс. (%)				
Без динамики	17 (13)	17 (21)		34 (16)
Увеличение дистанции	47 (37)	36 (45)	<b>0,065**</b>	83 (40)
Уменьшение дистанции	63 (50)	27 (34)		90 (44)
Пароксизмы ФП, абс. (%)				
да	44 (35)	19 (24)	0,121 [-3; 24]	63 (30)
нет	83 (65)	61 (76)		144 (70)
Госпитализации, абс. (%)				
да	43 (34)	14 (17)	<b>0,011*** [4; 29]</b>	57 (28)
нет	84 (66)	66 (83)		150 (72)

\*p-значения точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций], \*\*p-value <0,1, \*\*\*p-value <0,05.

**Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов в зависимости от ответа на СРАР-терапию****Table 3. Clinical-demographic indicators of patients depending on the response to СРАР**

Характеристики	Респондеры, n=20*	Нереспондеры, n=15*	p-value [95% ДИ]**
Возраст, лет	48,5 [44,75; 57]	46 [43,5; 54]	0,404 [-3; 8]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,25 [33,45; 38,19]	39,5 [34,15; 42,26]	0,117 [-6,4; 0,4]
ИАГ	32,2 [27; 34,25]	41 [32; 42,5]	0,01**** [-10,6; -2,5]
Средняя сатурация	94 [94; 95]	94 [93; 94,5]	0,12 [0; 1]
Индекс десатурации	34 [28,75; 38]	38 [32; 41,35]	0,147 [-10; 0]
Шкала Эпворта, балл	3,5 [3; 4,25]	6 [5; 6,75]	0,005**** [-3; -1]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,2 [1,2; 1,3]	1,3 [1,3; 1,3]	0,123 [-0,1; 0]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 [1,1; 1,41]	1,3 [1,3; 1,4]	0,151 [-0,2; 0,05]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,4 [60,7; 71,6]	68,9 [62,8; 76,5]	0,376 [-7; 18]
ФВ ЛЖ, %	65 [62; 66]	65 [63; 66]	0,96 [-2; 2]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	25,5 [23; 26,25]	24 [22; 24]	0,169 [-1; 4]
Смещение фиброзного кольца трикуспидального клапана, см	2,6 [2,12; 2,8]	2,3 [2,25; 2,4]	0,374 [-0,1; 0,5]
GLS, %	-17,8 [-21; -16,58]	-16,3 [-17,9; -14,75]	0,051*** [-4,7; 0]
Диастолическая дисфункция (Е/А)	0,9 [0,9; 0,9]	1 [0,9; 1]	0,02**** [-0,1; 0]
Диастолическая дисфункция (Е/е)	13 [13; 15]	15 [13; 16]	0,051*** [-2; 0]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,6 [2,58; 2,7]	2,7 [2,7; 2,7]	0,05 [-0,1; 0]
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	34 [32; 35]	34 [31,5; 36]	0,986 [-1; 3]
NTproBNP до лечения, пг/мл	171,87 [144,57; 218,98]	225,4 [204,3; 275]	0,021**** [-86,8; -6,9]

\*Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)/медиана [1 и 3-й квантили]», \*\*p-значения точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций]/U-критерия Манна-Уитни [95% ДИ для разности медиан], \*\*\*p-value <0,1, \*\*\*\*p-value <0,05.

в кластер респондеров или нереспондеров от исследуемых клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей. По результатам анализа статистически значимый вклад в вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания в кластер респондеров) среди оцениваемых предикторов вносят ИАГ, GLS (%), отношение Е/А (табл. 4). Исходя из полученного регрессионного уравнения вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания пациента в кластер респондеров) определяется как  $p=1/(1+\exp^{-(16,857-0,206x-13,709y-0,199z)})$ , где  $x$  – ИАГ,  $y$  – Е/А,  $z$  – GLS (%),  $\exp$  – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. При повышении ИАГ-отношения Е/А и GLS вероятность ответа на СРАР-терапию

снижается. Увеличение ИАГ на 1 Ед. (мм) изменяет шансы ответа на СРАР-терапию в 0,814 [95% ДИ 0,647–0,945] раза, отношения Е/А – в <0,001 [95% ДИ <0,001–1,016] раза, GLS – в 0,82 [95% ДИ 0,638–1,01] раза. Наиболее оптимальные значения точности, чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 53%. Модель обладает высокими специфичностью (80%) и чувствительностью (90%).

### Обсуждение

Неоднозначные результаты проведенных ранее исследований влияния аппаратной СРАР-терапии на сердеч-

**Таблица 4. Оценка предикторов эффективности CPAP-терапии (логистическая регрессия)****Table 4. Evaluation of predictors of CPAP efficiency (logistic regression)**

	$\beta$	$\beta$ SE	OR [95% ДИ]
Intercept	16,857*	7,752	–
ИАГ	-0,206*	0,096	0,814 [0,647–0,954]
Диастолическая дисфункция (E/A)	-13,709*	7,632	0 [0–1,016]
Глобальная продольная деформация, %	-0,199	0,112	0,82 [0,638–1,01]

Общая оценка модели: отношение правдоподобия  $p < 0,001^*$ , псевдо R<sup>2</sup> – 0,481, предсказательная точность – 89%, площадь под кривой – 0,873, пороговая вероятность – 0,53, чувствительность – 90%, специфичность – 80; \* $p$ -value  $< 0,001$ .

но-сосудистые исходы в определенной степени могли быть связаны с выраженной коморбидностью участников. Доля пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ССП) была достаточно велика, особенно в исследовании SERV HF, в котором принимали участие больные с СНсФВ ЛЖ [9], что существенно затрудняло оценку изолированного вклада СОАС в развитие СПП. Наступление «твердых конечных точек» могло быть обусловлено прогрессированием имеющейся СПП. Учитывая это, мы постарались исключить при наборе пациентов выраженную СПП. В качестве оцениваемых «суррогатных точек» в более ранних исследованиях использовали в основном ЭхоКГ-маркеры [12] и различные биохимические маркеры, среди которых наиболее изученными являются NT-proBNP и его предшественник proBNP [13]. Оценка характера клинического течения СН, в том числе влияние на ключевой в прогностическом аспекте при ХСН показатель – частоту повторных госпитализаций, а также изучение функционального статуса пациентов на фоне CPAP-терапии упоминаются значительно реже. В нашей работе для оценки клинического течения ХСН кроме регистрации повторных госпитализаций и эпизодов ФП мы использовали обладающий высокой воспроизводимостью, валидностью и прогностической значимостью функциональный тест – ТШХ. Результаты проведенного исследования указывают на улучшение клинического течения СН на фоне аппаратной CPAP-терапии при условии ее раннего инициирования.

Учитывая недостаточную приверженность пациентов CPAP-терапии, важное практическое значение имеет выделение фенотипа-респондера в общей когорте пациентов с СОАС. Исследования по данной проблеме представлены в ограниченном количестве опубликованных работ, а полученные в них результаты носят достаточно противоречивый характер. Так, в работе С. Hammerstingl и соавт. (2013 г.) обнаружено значимое улучшение по основным ЭхоКГ-параметрам после 6-месячного курса CPAP-терапии при исходно более выраженном СОАС (с ИАГ более 30 в час) [14]. D. Mazotti и соавт. (2019 г.) указывают на ассоциации фенотипа «повышенная сонливость» (средний балл по шкале Эпворта – 13,7) с прогрессированием ХСН в отличие от фенотипа «с минимальной симптоматикой» (относительный риск 3,07, 95% ДИ 1,26–7,46;  $p = 0,013$ ) [15]. В другом клиническом рандомизированном исследовании RICCADSA не выявлено значимого улучшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне CPAP-терапии у пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ > 15 в час), сопутствующей ишемической болезнью сердца и фенотипом «без повышенной сонливости» [16].

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали в группе респондеров менее выраженную исходную дневную сонливость и меньшие значения ИАГ. Таким образом, решение о начале CPAP-терапии не опре-

деляется, по-видимому, исключительно классическими критериями тяжести СОАС. Прогностическое значение исследуемых ЭхоКГ-параметров ранее уже рассматривали другие авторы. Результаты метаанализа по данным из 6 исследований, выполненного M. Tadic и соавт. (2022 г.), показали значимое увеличение величины GLS после курсов эффективной CPAP-терапии (-14,1%, -20,9% [ДИ 95%]) [17]. Не случайно, что именно значение GLS и такой ключевой параметр диастолической дисфункции, как E/A, проявили себя в качестве предикторов успешного ответа на CPAP-терапию в нашем исследовании. Исходный уровень NT-proBNP мы ассоциировали с лучшим клиническим эффектом проводимой CPAP-терапии, что можно объяснить патогенетической ролью данной биомолекулы. Приведенное утверждение согласуется с результатами работ других авторов [18].

### Заключение

В ходе проведенного исследования получены данные о клинической эффективности длительной аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, демонстрирующие улучшение клинических исходов и функционального статуса пациентов. Полученные результаты выявили в качестве вероятных предикторов эффективности исследуемой стратегии лечения ЭхоКГ-маркеры и биохимические маркеры раннего этапа ремоделирования и дисфункции сердца при данной коморбидности: параметры диастолической дисфункции (E/A), снижение GLS, содержание в крови NT-proBNP. Построенная с участием приведенных показателей прогностическая модель может быть использована для разработки персонализированного алгоритма лечения исследуемой когорты пациентов, направленного на профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений СОАС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирска (протокол №76/2019 от 26.02.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee by Novosibirsk Clinical Hospital «RZD-Medicine» (Protocol №76/2019, 26.02.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ДИ – доверительный интервал  
ИАГ – индекс апноэ/гипнопноэ  
ЛЖ – левый желудочек  
ПЖ – правый желудочек  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
ССП – сердечно-сосудистая патология  
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭхоКГ – эхокардиография  
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – аппаратная терапия, предусматривающая длительное проведение респираторной поддержки  
GLS – продольная деформация миокарда  
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9 [Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):4-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510
- Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1:78-82 [Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YuV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in chronic heart failure: a cardiologist's perspective. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1:78-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82
- Maeder MT, Schoch OD, Buser M, et al. Obstructive sleep apnea and heart failure. *Cardiovascular Medicine*. 2017;20(2):9-17. DOI:10.4414/cvm.2017.00452
- Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;35:34-45 [Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;35:34-45 (in Russian)].
- Picard F, Panagiotidou P, Weing L, et al. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021;25(1):151-61. DOI:10.1007/s11325-020-02075-4
- Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(8):2361-8. DOI:10.1111/crj.12915
- Barros D, García-Río F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence. *Sleep*. 2019;42(3):zsy236. DOI:10.1093/sleep/zsy236
- Furlow B. SAVE trial: no cardiovascular benefits for CPAP in OSA. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):860. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30300-9
- Carmo J, Araújo I, Marques F, Fonseca C. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(11):859-67. DOI:10.1016/j.repc.2017.06.007
- Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*. 2019;155(6):1272-87. DOI:10.1016/j.chest.2019.01.012
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e62298. DOI:10.1371/journal.pone.0062298
- Cifci N, Uyar M, Elbek O, et al. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2010;14(3):241-4. DOI:10.1007/s11325-009-0306-y
- Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e76352. DOI:10.1371/journal.pone.0076352
- Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(4):493-506. DOI:10.1164/rccm.201808-1509OC
- Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-20. DOI:10.1164/rccm.201601-0088OC
- Tadic M, Gherbesi E, Faggiano A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on cardiac mechanics: Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(7):795-803. DOI:10.1111/jch.14488
- Msaad S, Marrakchi R, Grati M, et al. How does serum brain natriuretic peptide level change under nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome? *Libyan J Med*. 2016;11:31673. DOI:10.3402/ljm.v11.31673

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2023



OMNIDOCTOR.RU