

На правах рукописи



Фими́на Екатери́на Дми́триевна

**Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов с синдромами апноэ сна:
течение и терапевтические подходы**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Аксельрод Анна Сергеевна

Официальные оппоненты:

Малявин Андрей Георгиевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор кафедры

Певзнер Александр Викторович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии имени Академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости и синкопальных состояний, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «10» июня 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдромы апноэ сна на сегодняшний день по-прежнему остаются распространенными патологическими состояниями среди больных с кардиологическими заболеваниями. Ряд крупных исследований, проведенных за последние 10 лет, демонстрирует связь синдромов апноэ сна с нефатальными и фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями, однако их ассоциация с внезапной сердечной смертью (ВСС) дискутируется.

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) выше по сравнению с синдромом центрального апноэ сна (СЦАС) и составляет около 90%, при этом значимые нарушения сердечного ритма (НСР) и нарушения проводимости, по мнению ряда авторов, регистрируются при обоих патологических состояниях. При сочетании синдрома апноэ сна с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациента необходимо оценить вклад каждой патологии для выбора оптимального эффективного терапевтического подхода. Также при наличии желудочковых нарушений сердечного ритма (ЖНР), незначимых нарушений синоатриальной (СА) и атриовентрикулярной (АВ) проводимости у пациентов с верифицированной ИБС и апноэ тяжелого течения возникает вопрос о возможности и безопасности использования β -адреноблокаторов.

Степень разработанности темы исследования

Постоянная компенсаторная гиперсимпатикотония при давнем СОАС неизбежно приводит к прогрессирующему усилению электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков. Результаты обследования коморбидных пациентов с синдромами апноэ сна, аритмиями, АГ и ИБС являются противоречивыми. С одной стороны, имеются исследования о достоверно более частых приступах ишемии миокарда, случаях острого инфаркта миокарда (ОИМ) и большого количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС) ночью. С другой стороны, имеются публикации, где продемонстрирована роль ишемического прекондиционирования как кардиопротективного фактора (Shah, 2013). Также дискутируется роль СИПАП-терапии в профилактике фатальных и нефатальных осложнений у кардиологических пациентов: результаты исследования SAVE (2016) не продемонстрировали эффективности этого метода терапии в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАС средне-тяжелой и тяжелой степени. Таким образом, в практике кардиолога остаются актуальные вопросы, связанные как со значимостью ЖНР у пациентов с синдромами апноэ сна и кардиальной патологией, так и с их тактикой ведения.

Цель и задачи исследования

Изучить структуру и характер ЖНР у пациентов с синдромами апноэ сна, АГ и ИБС без ХСН и определить наиболее эффективные и безопасные подходы к их лечению.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность синдромов апноэ сна (СОАС и СЦАС) у пациентов с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами ночью.
2. Изучить структуру ЖНР и наличие жизнеугрожающих аритмий у этих больных
3. Проанализировать возможности суточного мониторирования ЭКГ с дополнительной опцией «апноэ сна» в оценке риска синдромов апноэ сна у пациентов в исследуемых группах.
4. Определить диагностическую ценность интервала QT/QTc в оценке риска ЖНР и его динамику на фоне разных вариантов терапии этих больных.
5. Сравнить эффективность сочетанной (кардиотропной и СИПАП-терапии) и стандартной кардиотропной терапии в исследуемых группах пациентов.
6. Оценить эффективность и безопасность использования В-адреноблокаторов у данных пациентов.

Научная новизна

Впервые в России проведен анализ распространенности ЖНР у пациентов с АГ, ИБС без ХСН и СОАС тяжелой степени с последующим сравнением сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии, продолжительностью не менее 4 часов) и стандартной медикаментозной терапии с дальнейшим наблюдением в течение 12 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показана целесообразность, эффективность и безопасность длительного (в течение 12 месяцев) использования β -адреноблокаторов как в рамках сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии, так и в рамках стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ЖНР, СОАС тяжелой степени, АГ и ИБС без ХСН. Работа позволяет сформировать индивидуальный терапевтический подход у этих пациентов.

Методология и методы исследования

Выполнено открытое когортное наблюдательное исследование с проспективной частью для проведения анализа ассоциации ЖНР у пациентов с ИБС без ХСН с синдромами апноэ сна. Проведена сравнительная оценка эффективности комбинации медикаментозной терапии с СИПАП-терапией (продолжительностью не менее 4 часов) со стандартной медикаментозной терапией с дальнейшим длительным (12 месяцев) наблюдением больных в период с 01.10.2017 г.

по 01.10.2022 г. В работе использовались различные методы лабораторной (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня тропонина и липидного спектра крови) диагностики, а также методы инструментальной диагностики: кардиореспираторное мониторирование (КРМ), ЭКГ покоя, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), суточное мониторирование ЭКГ и АД, стресс-эхокардиография (стресс-Эхо-КГ), нагрузочный тредмил-тест. Произведен научный анализ полученных результатов с обработкой методами современного статистического анализа и дальнейшим сравнением межгрупповых различий.

Положения, выносимые на защиту

1. У всех пациентов ($n=135$) с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами ночью верифицирован СОАС тяжелой степени. СЦАС не выявлен.

2. У всех пациентов с СОАС тяжелой степени, АГ и ИБС без ХСН зарегистрированы одиночные ЖЭС, при этом у пациентов с ИБС ($n=77$), вне зависимости от наличия АГ, – в достоверно ($p<0.05$) большем количестве. Количество одиночных ЖЭС статистически значимо коррелировало с ИАГ, независимо от наличия АГ ($p=0.57$; $p=0.463$; $p=0.001$). Для пациентов с ИБС без ХСН и тяжелым СОАС, независимо от наличия АГ, характерно наличие парных ЖЭС ($p<0.001$) и пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ, $p<0.001$) по сравнению с другими больными. Ассоциации количества парных ЖЭС с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией не выявлено. Количество пароксизмов неустойчивой ЖТ статистически значимо коррелировало с ИАГ ($p=0.481$; $p=0.006$).

3. Использование сочетанной (СИПАП-терапии и медикаментозной кардиотропной) терапии у всех обследованных пациентов позволяет эффективно снизить количество одиночных ЖЭС ($p<0.001$). Сочетанная терапия пациентов с ИБС без ХСН позволяет снизить количество парных ЖЭС, независимо от наличия АГ ($p=0.028$ и $p=0.001$ соответственно). Достоверное снижение количества пароксизмов неустойчивой ЖТ на фоне такой сочетанной терапии характерно для пациентов с ИБС и АГ ($p=0.01$). Длительное (в течение 6 и 12 месяцев) использование β – адреноблокаторов в рамках такой терапии не влияло на распространенность нарушений СА и АВ проводимости ($p=0.5$; $p=1.0$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам, полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования области специальности исследования, а именно пунктам 11, 13 паспорта научной специальности кардиологии

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, полученные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном фактическом материале (обследовано 167 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение). При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных.

Результаты, полученные в настоящей работе, были представлены на конференции: XIV международный конгресс «КАРДИОСТИМ» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.).

Апробация диссертации состоялась на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), дата апробации – 31 октября 2024 года, протокол научно-методического заседания кафедры №1.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в работу клиники кардиологии УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Также результаты исследования внедрены в учебную деятельность кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором был проведен самостоятельный анализ публикаций, посвященных теме исследования, а также принято активное участие в формировании дизайна работы. Диссертанткой самостоятельно проскринированы и включены участники исследования, проанализированы их истории болезни, осуществлено наблюдение этих больных в динамике. Автором выполнялся физикальный осмотр, сбор анамнеза, анализ ЭКГ покоя, суточного мониторирования ЭКГ и АД, нагрузочное тестирование. Лично выполнена основная статистическая обработка полученных результатов научной работы и сформирована база данных пациентов. Результаты проведенного исследования представлены в виде диссертационной работы и отформатированы согласно ГОСТ Р 7.0–11-2011. Вклад автора является ключевым в проведении диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 публикации в изданиях, индексируемых в международной, рецензируемой базе SCOPUS; 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов исследования и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками. Обзор литературы проведен на основании анализа 103 источников, в том числе отечественных – 17 и зарубежных – 86.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе кардиологического отделения Университетской Клинической Больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с 01.10.2017 г. по 01.10.2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка №06-19.

Всего было проскринировано 167 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 74, у которых по клиническим симптомам (храп в ночное время, выраженная дневная сонливость, избыточный вес с ИМТ более 30 кг/м², короткая и толстая шея) был заподозрен синдром апноэ сна или по результатам инструментальных исследований (суточное мониторирование АД и ЭКГ) выявлялись кардиальные симптомы в ночные и ранние утренние часы (Рисунок 1).

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 40 до 74 лет; верифицированная АГ ночью по результатам СМАД (найtpикеры), выявленные ЖНР во время ХМ, чаще ночью, у пациента с доказанным синдромом апноэ сна по результатам КРМ; верифицированная ранее (по результатам коронароангиографии, КАГ) ИБС; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

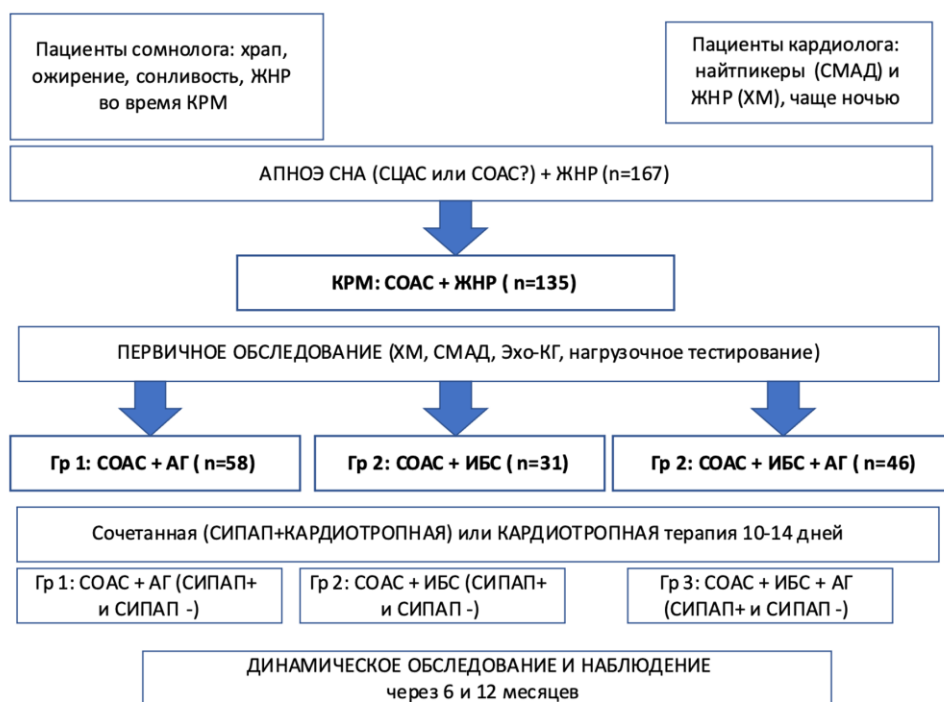


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями не включения пациентов в исследование были: возраст пациента младше 40 лет или старше 74 лет; хроническая сердечная недостаточность (ХСН); ОИМ; любая форма пароксизмальных наджелудочковых нарушений сердечного ритма и постоянная форма ФП; симптоматическая АГ; прием антиаритмических препаратов IС и III классов; электролитные нарушения; нарушения функции щитовидной железы; наличие в анамнезе РЧА и/или имплантации устройств; хроническая почечная и дыхательная недостаточность; впервые выявленные злокачественные новообразования или новообразования в стадии рецидива; любые аддиктивные расстройства и психические заболевания.

Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ пациента от включения или дальнейшего участия в исследовании; развитие тяжелой сопутствующей патологии или декомпенсация ранее известного хронического заболевания во время обследования и наблюдения.

«Золотым стандартом» верификации синдромов апноэ сна было КРМ (монитор MedibyteMP-5 Braebon) со стандартной регистрацией параметров (храп; дыхание; насыщение крови кислородом; дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки; положение тела). У 32 из 167 обследованных лиц синдромы апноэ сна не были выявлены, и/или они не соответствовали критериям включения, не включения и исключения из исследования. Пациентов с СЦАС среди обследованных пациентов не было, всем включенным в исследование пациентам (n=135) был верифицирован СОАС. Проводился стандартный физикальный осмотр кардиолога,

анализировались результаты лабораторных (общий и биохимический анализы крови, электролиты крови, липидный спектр крови, уровень тиреоидных гормонов и др.) и инструментальных (ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ и АД, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), нагрузочное тестирование) методов исследования. Регистрация ЭКГ покоя проводилась 12-канальным электрокардиографом AT-10 plus (Schiller AG, Швейцария). Эхо-КГ проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Philips iE33, США) в соответствии со стандартными протоколами проведения. СМАД проводилось с использованием системы BP-lab (Россия) и оценкой средне-суточных, средне-дневных и средне-ночных значений АД и ЧСС, степени снижения систолического и диастолического давления ночью. Референсные значения АД определялись в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества кардиологов «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г. Нагрузочное тестирование и выбор визуализирующей методики проводилось с использованием стресс-системы CARDIOVIT CS-200 (Shiller AG, Швейцария) в соответствии с действующими рекомендациями. ХМ осуществлялось при помощи программного обеспечения Medilog Darwin Professional (31.10.2011.Версия 1.7.4) с определением средне-суточной, средне-дневной и средне-ночной ЧСС, количества и характера распределения всех нарушений сердечного ритма в течение суток, дисперсии интервала QT, продолжительности интервала PQ, оценкой динамики сегмента ST. Анализировались возможности интегрированной дополнительной лицензированной опции «Апноэ индекс» (AI). Критерием риска синдрома апноэ сна считалось наличие AI более 3 соб/час в соответствии с предложенными диагностическими критериями производителя программного обеспечения. Также пациенты были осмотрены оториноларингологом.

Все включенные пациенты с СОАС и ЖНР были распределены на следующие группы:

- группа 1: пациенты с СОАС и эссенциальной АГ (СОАС+АГ, n=58);
- группа 2: пациенты с СОАС и ИБС (СОАС+ИБС, n=31);
- группа 3: пациенты с СОАС, АГ и ИБС (СОАС+АГ+ИБС, n=46).

По результатам КРМ пациенты демонстрировали СОАС тяжелой степени тяжести: в группе 1 – от 40 до 80 соб/час, в группе 2 – от 40 до 80 соб/час, в группе 3 – от 40 до 90 соб/час. В соответствии с существующим стандартами диагностических и терапевтических подходов к СОАС, всем больным была предложена СИПАП-терапия в течение 10-14 дней как дополнительный метод лечения, после чего повторно проводилось КРМ и ХМ.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistic v.26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия

Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью f-критерия Фишера, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью f-критерия Уэлча. Сравнение категориальных данных при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек) или с помощью χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 5 в более чем 20% ячеек). Сравнение двух связанных групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялся с помощью парного t-критерия Стьюдента. Сравнение двух связанных групп по номинальному показателю, выполнялся с помощью теста МакНемара.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

Наши больные достоверно не различались по полу, однако в группе 1 (СОАС+АГ) средний возраст был достоверно ниже по сравнению с пациентами с СОАС+ИБС, независимо от наличия АГ ($p < 0.05$). Также в группе 1 не регистрировались групповые и пароксизмальные ЖНР и реже диагностировался СД 2 типа. Все пациенты имели ИМТ от 31 до 41 кг/м² ($p = 0.129$) и продемонстрировали СОАС тяжелой степени тяжести по уровню ИАГ и, таким образом, по тяжести апноэ были сопоставимы (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика всех участников исследования

	СОАС+АГ (n=58)	СОАС+ИБС (n=31)	СОАС+АГ+ИБС (n=46)	p
Пол: мужчины/ женщины, n(%)	54/4 (92,5)	31/0 (100,0)	45/1 (97,8)	0,293
Возраст Среднее \pm СО, лет	43,3 \pm 3,3	56,8 \pm 6,4	59,8 \pm 6,7	$p < 0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$
Одиночные ЖЭС, n/сут	539,3 \pm 13,5	2525,7 \pm 67,8	3735 \pm 104,9	$< 0,001^*$

Продолжение Таблицы 1

Парные ЖЭС, n/сут	-	5,6±2,4	7,0±2,2	<0,001*
Пароксизмы неустойчивой ЖТ, n/сут	-	1,8±1,1	3,8±1,3	<0,001*
ИАГ, соб/час	60,5±20,4	65,3±15,3	69,2±11,7	0,059
ИМТ, кг/м ²	34,5±2,5	34,2±2,2	35,8±1,72	0,129
СД 2 типа, n(%)	9 (15,5)	9 (29,0)	15 (32,6)	0,109
Наличие ОИМ в анамнезе, n (%)	-	3 (9,7)	5 (10,9)	0,016*
Синусовая аритмия, n (%)	47(81,0)	26(83,8)	39(84,8)	0,878
СА блокада 2 степени с паузами более 2 сек, (n/%)	-	4 (12,9)	7(15,2)	0,003*
Остановка СУ, (n/%)	-	1 (3,2)	2 (4,3)	0,327
АВ блокада 1 степени, (n/%)	2 (3,4)	10 (32,2)	15 (32,5)	p <0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05, p<0,001).				

Распространенность и структура ЖНР различалась в исследуемых группах (Таблица 2). В группе 1 (СОАС+АГ) во время ХМ регистрировались лишь одиночные ЖЭС в небольшом количестве 539.4±13.6 н/сут.

Таблица 2 – Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов, включенных в исследование

Группа	Одиночные ЖЭС, н/сут	Парные ЖЭС, н/сут	Неустойчивые пароксизмы ЖТ, н/сут
СОАС+АГ, n=58	539,4±13,6	0	0
СОАС+ИБС, n=31	2525,6±64,7	5,6±2,4	1,8±1,2
СОАС+АГ+ИБС, n=46	3735,4±105,3	7,1±2,3	3,8±1,4

В группе 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД) были выявлены как одиночные ЖЭС (2525.6±64.7 н/сут), так и парные ЖЭС (5.6±2.4 н/сут), а также короткие (менее 30 сек) пароксизмы неустойчивой ЖТ (1.8±1.2 н/сут). В группе 3 (СОАС+ИБС+ГБ) во время суточного

мониторирования ЭКГ были выявлены и одиночные ЖЭС (3735.4 ± 105.3 п/сут), и парные ЖЭС (7.1 ± 2.3 п/сут), и пароксизмы неустойчивой ЖТ (3.8 ± 1.4 п/сут).

Выявлена корреляционная связь между количеством одиночных ЖЭС и ИАГ в группе 2 (Рисунок 2): она была статистически значимой, прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,57$; $p=0,001$). При сопоставлении данных между количеством парных желудочковых экстрасистол и возрастом, ИМТ, ИАГ, в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимой связи получено не было ($p_1=0,67$; $p_2=0,55$; $p_3=0,15$; $p_4=0,2$ соответственно).

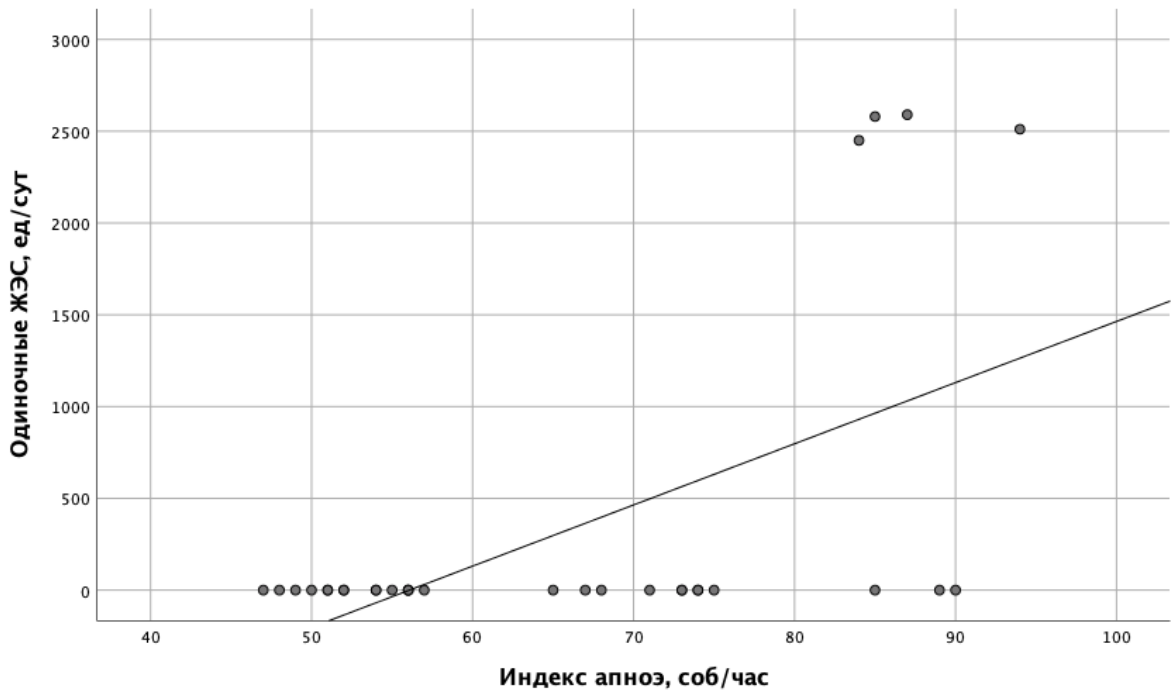


Рисунок 2 – Зависимость одиночных ЖЭС от ИАГ в группе пациентов с СОАС и ИБС

При поиске связи между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимая корреляционная связь была также выявлена с ИАГ (Рисунок 3). Корреляционная связь между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и ИАГ была статистически значимой, прямой, умеренной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,481$; $p=0,006$). При анализе связи между количеством одиночных ЖЭС и теми же показателями у больных группы 3 (СОАС, ИБС и АГ) статистически значимая корреляционная связь также была выявлена с ИАГ.

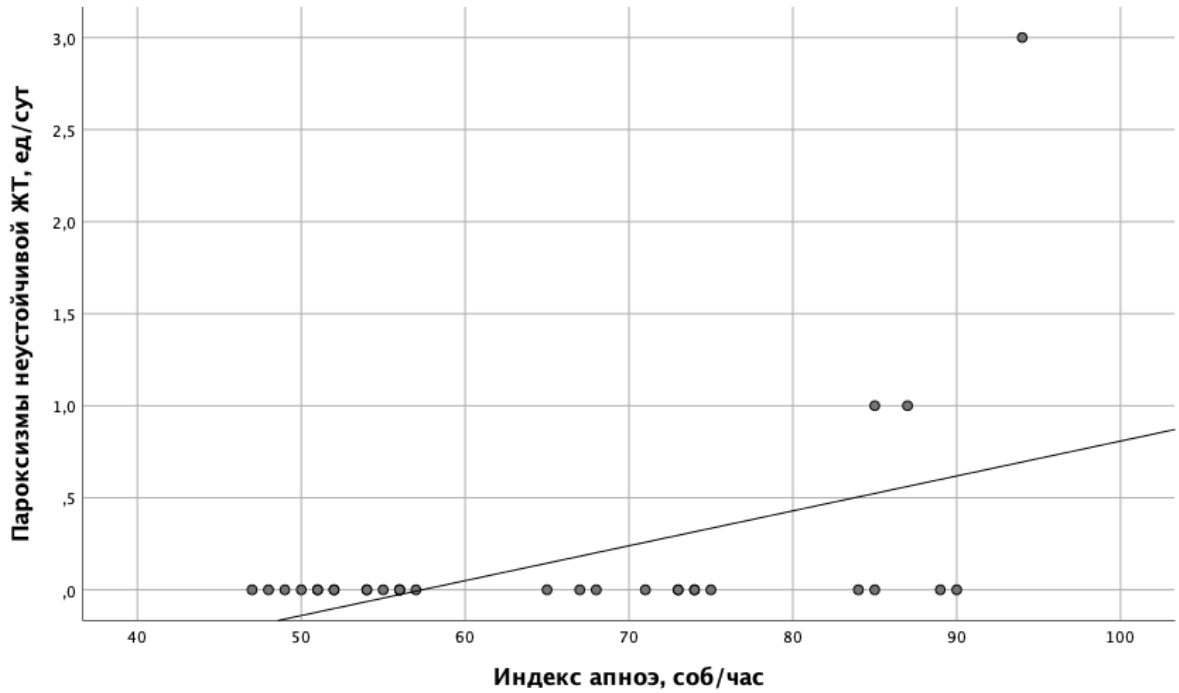
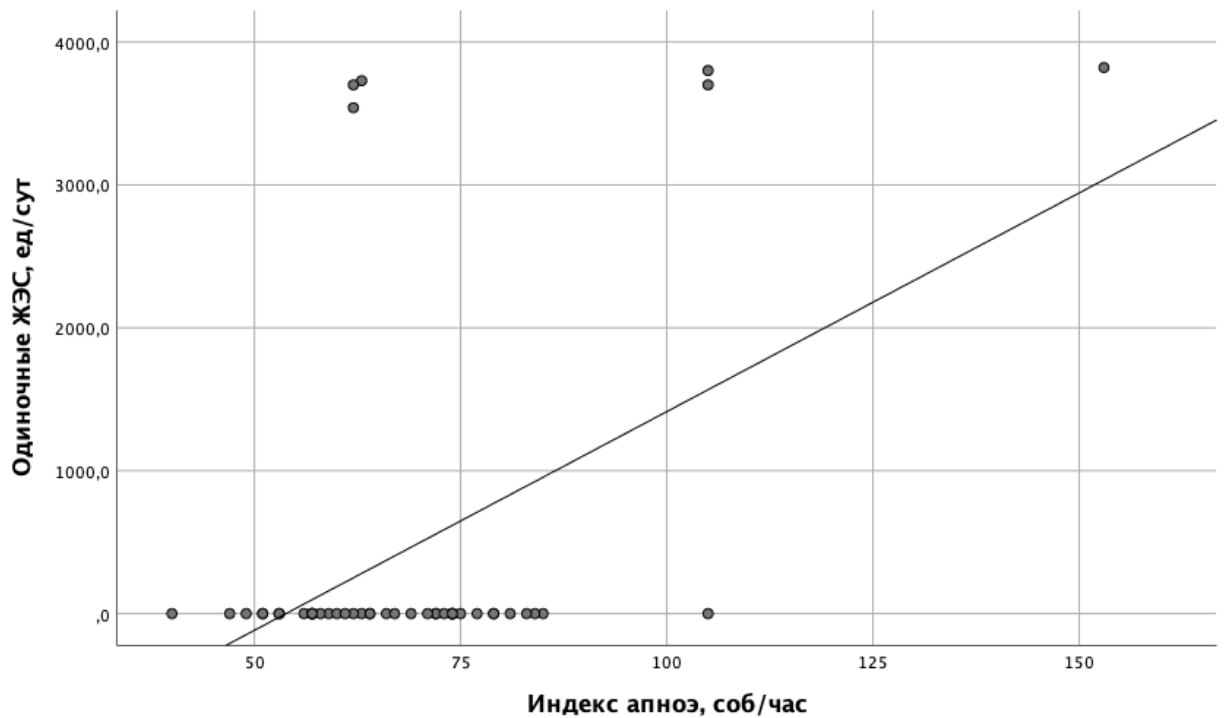


Рисунок 3 – Зависимость количества пароксизмов неустойчивой ЖТ от ИАГ у пациентов с СОАС и ИБС

Корреляционная связь между количеством одиночных ЖЭС и ИАГ была статистически значимой, прямой, умеренной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,463$; $p=0,001$, Рисунок 4).



При анализе данных между количеством парных ЖЭС и этими показателями статистически значимой связи получено не было ($p_1=0,161$; $p_2=0,83$; $p_3=0,272$; $p_4=0,8$ соответственно). Также для пароксизмов неустойчивой ЖТ значимая корреляционная связь была выявлена с ИАГ. Она была статистически значимой, прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока ($\rho = 0,696$; $p < 0,001$; Рисунок 5) Следует отметить, что пароксизмальное нарушение сердечного ритма, несомненно ассоциированное с риском ВСС – устойчивая желудочковая тахикардия, – не регистрировалась ни в одной из групп.

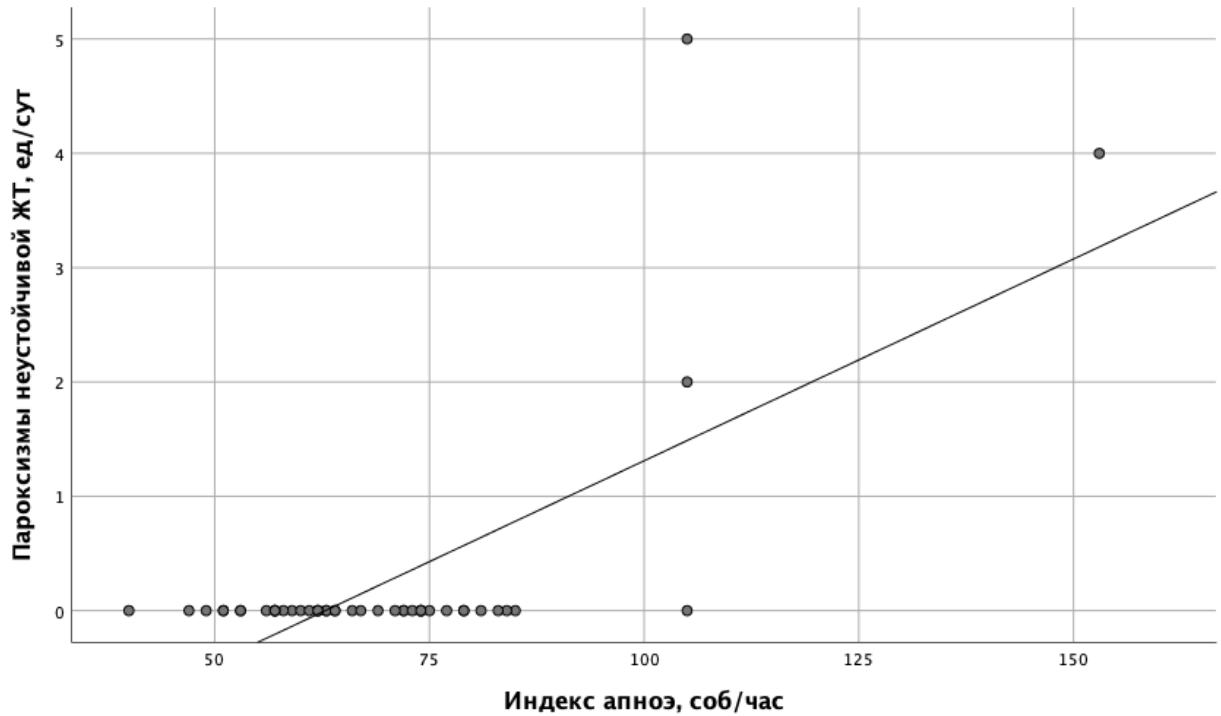


Рисунок 5 – Зависимость количества пароксизмов неустойчивой ЖТ от ИАГ в группе пациентов с СОАС, ИБС и АГ

Распространенность синусовой брадиаритмии и нарушений сердечной проводимости

У всех пациентов в ночные часы была зарегистрирована синусовая брадиаритмия с последующими периодами компенсаторной синусовой тахикардии: в группе 1 (СОАС и АГ) она регистрировалась у 47 пациентов (81%), в группе 2 (СОАС и ИБС без подъемов АД) – у 26 (83.8%) пациентов, а в группе 3 (СОАС, ИБС и АГ) – у 39 (84.8%) пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Распространенность синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости

	СОАС+ГБ (n=58)	СОАС+ИБС (n=31)	СОАС+ГБ+ИБС (n=46)	P
Синусовая аритмия, n (%)	47 (81,0)	26 (83,8)	39 (84,8)	p=0,878
СА блокада 2 степени с паузами >2 сек, n (%)	0	4 (12,9)	7(15,2)	p=0,03*
Остановка СУ, n (%)	0	1 (3,2)	2 (4,3)	p=0,327
АВ блокада 1 степени, n/%	2 (3,4)	10 (32,3)	15 (32,6)	p<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).				

Эпизоды СА блокады 2 степени с паузами более 2 сек выявлены в группах 2 (СОАС+ИБС) – у 4 пациентов (12.9%) и в группе 3 (СОАС+ИБС+АГ) – у 7 пациентов (15,2%). Остановка синусового узла (СУ) отмечалась в этих же группах у 1 (3.2%) и 2 (4,3%) больных соответственно. АВ блокада была зарегистрирована только в виде замедления АВ проводимости (АВ блокады 1 степени). Эпизодов АВ блокады 2 и 3 степени у пациентов всех трех групп выявлено не было. Наименее часто АВ блокада 1 степени выявлялась в группе 1: у 2 пациентов (3.4%). В группах пациентов с ИБС (группы 2 и 3) АВ блокада регистрировалась чаще, при этом именно пациентам с ИБС чаще назначались β-адреноблокаторы: мы регистрировали это нарушение проводимости у 10 (32,3%) и 15 (32.6%) больных соответственно.

Варианты кардиотропной терапии у пациентов с СОАС, АГ и ИБС

У пациентов с СОАС и АГ лишь 6 (10,3%) пациентам назначали β-адреноблокаторы (Таблица 4). У пациентов с ИБС эти препараты были показаны либо в подавляющем большинстве случаев (группа 2), либо всем пациентам (группа 3).

Таблица 4 – Медикаментозная терапия у пациентов исследуемых групп

Терапия, n (%)	СОАС+АГ (n=58)	СОАС+ИБС (n=31)	СОАС+АГ+ИБС (n=46)
β-адреноблокаторы, n (%)	6 (10,3)	26 (83,9)	46 (100,0)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	21 (36,2)	0 (0,0)	22 (47,8)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	6 (10,3)	3 (9,7)	3 (6,5)
Ингибиторы АПФ, n (%)	23 (39,6)	3 (9,7)	23 (50,0)
Сартаны, n (%)	20 (34,4)	0 (0,0)	15 (32,6)
Диуретики, n (%)	8 (13,7)	0 (0,0)	9 (19,5)
Антиагреганты, n (%)	8 (13,7)	29 (93,5)	36 (100,0)
Статины, n (%)	15 (25,9)	31 (100,0)	46 (100,0)

Использование СИПАП-терапии и оценка приверженности лечению

Низкая приверженность СИПАП-терапии составила в группе 1 (СОАС+АГ) – 11(18,9%), в группе 2 (СОАС+ИБС без АГ) – 6 (19,4%) и в группе 3 (СОАС+ИБС+АГ) – 9 (19,6%) больных. Таким образом, из всех 135 пациентов, включенных нами в исследование, были приверженными СИПАП-терапии лишь 26 пациентов (19.3%). При наблюдении в динамике на фоне терапии в 1 группе пациентов (СОАС+АГ) количество пациентов, у которых были выявлены ранее только одиночные ЖЭС, осталось неизменным, независимо от их выбора (сочетанная или только медикаментозная терапия). Мы наблюдали лишь достоверное снижение количества ночных ЖЭС на фоне СИПАП-терапии (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) у пациентов с СОАС и АГ (n=58)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=47)			Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=11)		
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней	р	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней	р
Одиночные ЖЭС, n / сут	532,2±18,1	532,4±17,4	0,058	541,2±11,3	395,2±12,3	<0,001*
Групповые ЖЭС, n / сут	-	-		-	-	
Пароксизмы ЖТ, n / сут	-	-		-	-	

Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

У больных с СОАС и ИБС (группа 2) количество пациентов с ЖНР оставалось неизменным, независимо от варианта лечения. Однако больные, получавшие медикаментозную терапию (n=25), демонстрировали при контрольном ХМ недостоверно меньшее количество всех ЖНР (Таблица 6), а пациенты, получавшие сочетанную терапию, показали снижение общего количества ЖЭС ночью и полное отсутствие парных ЖЭС и пароксизмов неустойчивой ЖТ.

Таблица 6 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС и ИБС без подъемов АД (n=31)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=25)			Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=6)		
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	р	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	р
Одиночные ЖЭС, n /сут	2515,7±59,4	2321,6±42,1	0,062	2538,3±57,4	1788,4±49,7	<0,001*

Продолжение Таблицы 6

Групповые ЖЭС, п /сут	5,1±2,4	4,9±0,8	0,229	5,5±2,3	-	0,028*
Пароксизмы ЖТ, п /сут	1,1±0,9	1,0±0,8	0,423	1,9±0,7	-	0,141
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).						

Сходная картина отмечалась у пациентов группы 3 с СОАС, ИБС и АГ (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) терапии у пациентов с СОАС, ИБС и АГ (n=46)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=37)			Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=9)		
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	p	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	p
Одиночные ЖЭС, п /сут	3729,2±101,2	3311,4±99,7	0,059	3788,3±99,7	907,3±102,4	<0,001*
Групповые ЖЭС, п /сут	7,2±2,4	6,2±2,7	0,058	6,9±1,9	-	0,001*
Пароксизмы ЖТ, п /сут	3,9±1,2	3,7±1,1	0,391	3,8±1,5	-	0,01*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).						

Влияние СИПАП-терапии на динамику нарушений сердечной проводимости

Больные с СОАС и АГ (группа 1) через 10-14 дней терапии не различались достоверно по распространенности нарушений проводимости и синусовой аритмии (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика нарушений сердечной проводимости и синусовой аритмии на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС и АГ (n=58)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=47)			Медикаментозная+ СИПАП-терапия(n=11)		
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней	p	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней	p
Синусовая аритмия, п/сут	38 (80,9)	38 (80,9)	1,0	9 (81,9)	5 (45,5)	0,125
СА блокада с паузами>2 сек, п /сут	-	-		-	-	
Остановка СУ, п/сут	-	-		-	-	

Продолжение Таблицы 8

АВ блокада 1 степени, n/сут	2 (4,3)	2 (4,3)	1,0	-	-	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).						

У 4 (12,9%) пациентов группы 2 с СОАС и ИБС (Таблица 9) в обеих подгруппах регистрировалась выраженная синусовая аритмия. Из 6 больных, которые получали сочетанную терапию, значимой динамики также никто не продемонстрировал.

Таблица 9 – Динамика нарушений сердечной проводимости и синусовой аритмии на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС и ИБС без подъемов АД (n=31)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=25)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=6)		p
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней		Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней	
Синусовая аритмия, n/сут	21 (84,0)	19 (76,0)	0,5	5 (83,3)	4 (66,7)	1,0
СА блокада с паузами>2 сек, n/сут	3 (12,0)	3 (12,0)	1,0	1 (16,7)	1 (16,7)	1,0
Остановка СУ, n/сут	1 (4,0)	1 (4,0)	1,0	-	-	
АВ блокада 1 степени, n/сут	7 (28,0)	7 (28,0)	1,0	3 (50,0)	3 (50,0)	1,0
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).						

При наблюдении пациентов группы 3 с СОАС, ИБС и всего 5 пациентов (13,5%) с СА блокадой 2 степени вошли в подгруппу, получавшую медикаментозную терапию, и все они не продемонстрировали положительной динамики к концу наблюдения. АВ блокада 1 степени регистрировалась у 15 (32,6%) пациентов группы 2 без значимой дальнейшей динамики (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика нарушений сердечной проводимости и синусовой аритмии на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС, ИБС и АГ (n=46)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=37)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=9)		p
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Синусовая аритмия, n / сут	31 (83,8)	31 (83,8)	1,0	8 (88,9)	6 (66,7)	0,5
СА блокада с паузами >2 сек, n / сут	5 (13,5)	5 (13,5)	1,0	2 (22,2)	-	0,5
Остановка СУ, n / сут	-	-		2 (22,2)	-	0,5
АВ блокада 1 степени, n / сут	8 (21,6)	8 (21,6)	1,0	7 (77,8)	7 (77,8)	1,0

Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

Возможности опции «индекс апноэ» (AI) и прогностическая ценность интервала QT/QTc в выявлении пациентов с высоким риском апноэ сна и ЖНП

Достоверных межгрупповых различий между средними значениями «индекса апноэ» (AI, опция программы Medilog Darwin) между пациентами трех групп не было (Таблица 11). У всех пациентов с СОАС были выявлены повышенные значения этого показателя, что позволяет использовать его как скрининговый показатель для пациентов с тяжелым СОАС. Достоверных межгрупповых различий значений интервала QT/QTc во время ХМ на момент включения в исследование, а также на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) терапии также не выявлено.

Таблица 11 – Значения респираторных событий: ИАГ (по результатам КРМ), AI и значений QT/QTc (по результатам анализа опции программы Medilog Darwin)

Показатели	СОАС+АГ (n=58)	СОАС+ИБС (n=31)	СОАС+ИБС+АГ (n=46)
ИАГ, соб/час	60,5±20,4	65,3±15,3	69,2±11,7
AI, соб/час	6,3±0,9	6,6±1,1	6,5±0,8
QT/QTc, мсек	449,2±9,4	451,1±8,9	455,1±7,2

Проспективное наблюдение пациентов в течение 12 месяцев

Для анализа распространенности нефатальных осложнений и сердечно-сосудистой смертности пациентов наблюдение всех пациентов СОАС (n=135) проводилось в условиях стационара, а затем амбулаторно через 6 и 12 месяцев после верификации СОАС. К 6 месяцам

наблюдения приверженными СИПАП-терапии в группе 1 оставались 7 (5,2%), в группе 2 – 4 (2,9%) и в группе 3 – 7 (5,2%) больных. Таким образом, из всех 135 пациентов, включенных нами в исследование, к 6 месяцам наблюдения оставались приверженными СИПАП-терапии лишь 18 пациентов (13,3%). К 12 месяцам наблюдения пароксизмы устойчивой ЖТ не выявлялись. Ни у кого из пациентов не регистрировались синкопальные состояния и случаи сердечно-сосудистой смерти.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами в ночные часы (n=135) был верифицирован СОАС по результатам КРМ. СЦАС не выявлен.
2. У всех пациентов- участников исследования зарегистрированы одиночные ЖЭС. Все пациенты с СОАС и ИБС (n=77), независимо от наличия АГ, демонстрировали достоверно ($p<0.001$) большее их количество по сравнению с больными с АГ и без ИБС. При этом у пациентов с СОАС и ИБС, независимо от наличия АГ, достоверно чаще регистрировались потенциально злокачественные ЖНР: парные ЖЭС ($p<0.001$) и пароксизмы ЖТ ($p<0.001$). Количество одиночных ЖЭС у пациентов с СОАС и ИБС статистически значимо коррелировало с ИАГ, независимо от наличия АГ (прямая связь заметной тесноты по шкале Чеддока: $r=0,57$; $p=0,01$; прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока: $r=0,463$; $p=0,001$). При сопоставлении количества парных ЖЭС с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимой связи получено не было ($p_1=0,67$; $p_2=0,55$; $p_3=0,15$; $p_4=0,2$ соответственно). Сопоставление количества пароксизмов неустойчивой ЖТ с этими показателями у больных с СОАС и ИБС выявило статистически значимую корреляционную связь с ИАГ (прямая связь умеренной частоты по шкале Чеддока: $r=0,481$; $p=0,006$).
3. Дополнительная опция «апноэ сна» с определением АІ (индекса апноэ) при проведении ХМ позволяет выделить пациентов с риском СОАС тяжелой степени (n=135; 100%).
4. У всех пациентов с ЖНР и тяжелой степенью СОАС (n=135; 100%) значения интервала QT/QTc были погранично высокими и достоверно не различались, независимо от наличия АГ и ИБС без ХСН.
5. Использование сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с ЖНР, СОАС тяжелой степени и АГ позволяет достоверно ($p<0.001$) снизить количество одиночных ЖЭС. Сочетанная терапия также позволяет достоверно ($p<0.001$) снизить количество парных ЖЭС у пациентов с ИБС без ХСН, независимо от наличия АГ ($p=0.028$ и $p=0.001$ соответственно). У пациентов с СОАС тяжелой степени, ИБС и АГ сочетанная терапия позволяет достоверно снизить количество пароксизмов неустойчивой ЖТ ($p=0.01$).

б. Назначение и продолжительное (12 месяцев) использование β -адреноблокаторов в рамках как медикаментозной, так и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у всех пациентов с ЖНР и СОАС тяжелой степени не влияло на распространенность АВ блокады и СА блокады, независимо от наличия АГ и ИБС без явлений ХСН ($p=0.5$; $p=1.0$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СОАС тяжелой степени и ИБС без ХСН показано проведение ХМ для исключения потенциально опасных ЖНР (парная ЖЭС, пароксизмальная неустойчивая ЖТ)

2. Пациентам с ЖНР, АГ и ИБС и подозрением на синдром апноэ сна тяжелой степени рекомендуется ХМ с опцией «апноэ сна» и определением АІ (индекс апноэ) для решения вопроса об экстренном КРМ

3. При наличии ЖНР у пациентов с АГ, ИБС без ХСН и тяжелой формой СОАС сочетанная (β -адреноблокаторы + СИПАП) терапия может эффективно и безопасно использоваться

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Риск внезапной сердечной смерти: желудочковые аритмии, синдром обструктивного апноэ сна / А. С. Аксельрод, А. Д. Пальман, **Е. Д. Фими́на** // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 11–17.
2. Желудочковые нарушения ритма у больных с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна / **Е. Д. Фими́на**, К. В. Сорокина, М. Г. Полтавская // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 537–541. [Scopus]
3. Распространенность и факторы риска дыхания Чейна-Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / К. В. Сорокина, **Е. Д. Фими́на**, М. Д. Куклина // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 530–536. [Scopus]
4. Роль синдрома обструктивного апноэ сна в возникновении желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца / **Е. Д. Фими́на**, А. Д. Пальман, А. С. Аксельрод // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 133–136. [Scopus]
5. Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов с синдромами апноэ сна: какова оптимальная терапия? / **Е. Д. Фими́на**, А. Д. Пальман, А. С. Аксельрод // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2024. – Т. 17, № 6. – С. 660–669. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БИПАП-терапия – терапия, варианта создания двухфазное положительное давление в дыхательных путях (Biphasic positive airway pressure)

ВГД – внутригрудное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЦ – дыхательный центр

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИАГ (IAH) – индекс апноэ-гипопноэ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантированный кардиовертер- дефибриллятор

ИМТ – индекс массы тела

КРМ – кардиреспираторное мониторирование

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ННР – наджелудочковые нарушения сердечного ритма

НРС – нарушения ритма сердца

ПНС – парасимпатическая нервная система

СИПАП-терапия – неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха (Continuous Positive Airway Pressure)

СНС – симпатическая нервная система

СОАС, OSAS – синдром обструктивного апноэ сна

СЦАС, CSAS – синдром центрального апноэ сна

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖ – фибрилляция желудочков

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система