

На правах рукописи

Черкасова София Анатольевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.05 Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Шварц Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; кафедра кардиологии и кардиохирургии ИПО; профессор кафедры;

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России; кафедра терапии и профессиональных болезней; заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.03 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53 Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

А.И. Кодочигова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное в практике врача нарушение ритма (ACC/АНА/ESC, 2016; Savelieva I., 2011; Кушаковский М.С., 1992). Фибрилляция предсердий часто сочетается с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), который, в свою очередь, является фактором риска сердечных аритмий (Baranchuk A., 2008; Barta K., 2008; Cadby G., 2015; Punjabi N.M., 2008). Распространенность ФП среди лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в 3-5 раз выше, чем в популяции (Abe H., 2010; Abumuamar A.M., 2018; Mehra R., 2006), за счет целого комплекса патогенетических механизмов, провоцирующих электрофизиологические нарушения в миокарде у пациентов с СОАС.

Фибрилляция предсердий и СОАС способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных. В связи с этим у пациентов, страдающих ФП и СОАС, в большом количестве случаев присутствует кардиальная патология (Punjabi N.M., 2008; Бойцов С.А., 2014; Болотова Н.М., 2009; Гончаров А.П., 2010), в частности артериальная гипертония (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Среди больных с АГ и ХСН также отмечается высокая частота ФП и СОАС. Таким образом, очевидно, что пациенты с сочетанием обсуждаемых патологий представляют весьма обширную группу.

В настоящее время синдрому обструктивного апноэ сна придается большое значение в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и нарушений сердечного ритма (Магомедова Н.М., Голухова Е.З., 2016). Хорошо известна роль СОАС в развитии гипертонических кризов и приступов аритмий, в усугублении ХСН. Учитывая риски, которые создает каждое из четырех перечисленных патологических состояний, и неопределенность взаимосвязей при их сочетании, представляется актуальным исследовать указанную группу больных.

Степень разработанности темы

Синдром обструктивного апноэ сна, его связи с фибрилляцией предсердий и отдельными сердечно-сосудистыми заболеваниями активно изучаются. Однако значение СОАС в развитии и прогрессировании аритмии и других сердечно-сосудистых расстройств у пациентов с комплексной

кардиальной патологией исследовано неполно (несмотря на то, что случаи сочетания АГ и ХСН часто встречаются врачам в практике и при ведении таких больных необходимо учитывать наличие и тяжесть СОАС).

В результатах проведенных ранее исследований представлено недостаточно информации об особенностях взаимосвязей между параметрами СОАС и ФП у пациентов разного пола.

Установлено, что отдаленные эффекты инвазивного лечения ФП зависят от наличия и тяжести СОАС, однако не определено, следует ли учитывать нарушения дыхания во сне при планировании фармакологической кардиоверсии: на сегодня практически отсутствуют исследования, которые бы продемонстрировали связь между наличием СОАС и результатами лечения пароксизмов аритмии.

Эксперты придают большое значение выделению вариантов возникновения пароксизмов ФП в зависимости от времени суток, при этом практически не изучены взаимосвязи между временем возникновения пароксизмов ФП (ночные, дневные), параметрами СОАС и характеристиками сердечно-сосудистой системы.

В связи с перечисленными факторами проведенное исследование актуально и представляет собой весомое дополнение к уже имеющимся научным данным по указанному вопросу.

Цель исследования

Оценить клинико-диагностическое значение синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования

У больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью 1–3-го функциональных классов (ФК) по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA):

1. Изучить взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий с параметрами синдрома обструктивного апноэ сна с учетом основных клинико-анамнестических факторов.
2. Исследовать степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна при разных формах фибрилляции предсердий в зависимости от пола.

3. Проанализировать ассоциацию фибрилляции предсердий и синдрома обструктивного апноэ сна с клинико-anamнестическими показателями и факторами кардиоваскулярного риска.
4. Выявить особенности клинических, эхокардиографических и лабораторных (предсердный натрий-уретический пептид) характеристик хронической сердечной недостаточности на фоне синдрома обструктивного апноэ сна в зависимости от наличия и типа фибрилляции предсердий.
5. Оценить основные клинические и инструментальные характеристики сердечно-сосудистой системы у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна в зависимости от времени суток возникновения пароксизмов.

Научная новизна

При наличии артериальной гипертензии и ХСН 1–3-го ФК по NYHA:

1. Постоянная форма ФП определена как независимый предиктор наличия СОАС.
2. Показано, что у мужчин маркером более тяжелого нарушения дыхания во сне является постоянная форма ФП, тогда как у женщин – пароксизмальная.
3. Выявлено, что сочетание ФП и СОАС связано с высокой коморбидностью.
4. Определено отсутствие взаимосвязи наличия и тяжести СОАС с результатами фармакологической кардиоверсии ФП.
5. Показано, что степень тяжести СОАС на фоне ФП больше коррелирует с ремоделированием сердца, а на фоне синусового ритма – с большей клинической выраженностью сердечной недостаточности.
6. Отмечена отчетливая тенденция к более тяжелым нарушениям кардиореспираторных показателей у больных, у которых пароксизмы ФП возникают преимущественно ночью.

Теоретическая и практическая значимость

У больных с артериальной гипертензией и ХСН 1–3-го ФК по классификации NYHA:

1. Установлено клинико-диагностическое значение СОАС при его сочетании с ФП.

2. Определены независимые предикторы развития СОАС и уточнена их значимость у лиц с ФП.
3. Установлена связь тяжелых степеней СОАС (высокий индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ)) с разными формами ФП в зависимости от пола.
4. Выявлено большое количество сочетанных заболеваний и раннее возникновение сердечно-сосудистых заболеваний при сочетании ФП и СОАС.
7. Установлена более выраженная ассоциация тяжести СОАС с ремоделированием сердца у лиц с ФП. Так, при синусовом ритме тяжесть СОАС связана только с показателями гипертрофии, а при ФП – и гипертрофии, и дилатации.
5. Определена разнонаправленная связь тяжести СОАС и уровня предсердного натрий-уретического пептида (NT-proBNP) при разных формах ФП.
6. Выявлена высокая встречаемость СОАС, а также брадикардия и более выраженное ремоделирование сердца у пациентов с ночными пароксизмами ФП в сравнении с лицами, у которых пароксизмы возникали преимущественно в дневное время.

Основные положения, выносимые на защиту

При наличии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности 1–3-го ФК по классификации NYHA:

1. Наличие и форма ФП значимо связаны с наличием и тяжестью СОАС.
2. Тяжелый СОАС ассоциирован с различными формами ФП в зависимости от пола.
3. Для больных с одновременным наличием СОАС и ФП характерна выраженная коморбидность, отмечается возникновение кардиальной патологии в более раннем возрасте.
4. Характер взаимосвязей тяжести СОАС с клиническими, лабораторными показателями ХСН и ремоделированием сердца имеет существенные отличия у пациентов с ФП и синусовым ритмом.
5. Больным, у которых пароксизмы ФП возникают преимущественно ночью, свойственны более тяжелая степень СОАС и ХСН.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты используются при проведении практических занятий у студентов лечебного и стоматологического факультетов на кафедре

факультетской терапии лечебного факультета СГМУ.

Материалы внедрены в практическую работу отделений терапии и кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева, терапевтических отделений ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 12».

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов обусловлена однородностью и значительным объемом выборки пациентов, проведением достаточного объема исследований с использованием критериев доказательной медицины. Автор принимал непосредственное участие в работе на всех ее этапах.

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на III межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (28–29.11.2017 г., Саранск), IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (16–17.02.2018 г., Москва), 19-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (25–26.04.2018 г., Ростов-на-Дону), заседании Саратовского отделения Российского кардиологического общества (06.06.2018 г., Саратов).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану, комплексной теме кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Изучение экстракардиальных факторов в патогенезе, клинике и прогнозе ССЗ» (регистрационный номер 01201458257).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 206 источников, в

том числе 49 на русском и 157 – на иностранном языках. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология и методы

Дизайн работы – кросс-секционное исследование взаимосвязей.

В исследовании проверялись гипотезы о взаимосвязях характеристик СОАС и ФП у пациентов с АГ и ХСН 1–3-го ФК. Основой для планирования работы был анализ современных публикаций, посвященных данному вопросу, а также имеющихся в клинической медицине методических подходов к решению выдвинутых задач.

В исследование были включены 195 пациентов, поступивших в кардиологическое и терапевтическое отделения Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева в период с 1.05.2015 по 16.06.2016 года. Критериями включения были наличие АГ и ХСН 1–3-го ФК по NYHA, возраст до 75 лет включительно.

К критериям исключения относились заболевания и состояния, затрудняющие проведение исследований, предусмотренных протоколом, и / или способные повлиять на результаты статистического анализа: возраст старше 75 лет, острая стадия заболеваний сердца, неишемические заболевания сердца, ХСН 4-го ФК, клинически значимые заболевания щитовидной железы, хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии, неврологический дефицит, хроническая болезнь почек 3–5-й стадий, декомпенсация сахарного диабета, онкологические и иные тяжелые заболевания. Средний возраст участников составил $60,8 \pm 7,89$ года.

После включения пациентам выполнялся респираторный мониторинг во сне для определения ночных нарушений дыхания. У 10,8% (21 человек) был выявлен синдром центрального апноэ сна, и они были исключены из исследования. Окончательное количество участников составило 174 человека (90 мужчин, 84 женщины).

Для участия в исследовании были последовательно набраны пациенты с ФП (основная группа, 116 человек (60 мужчин, 56 женщин)). Параллельно им набирались пациенты с синусовым ритмом (группа сравнения, 58 человек (30 мужчин, 28 женщин)). Пациенты с ФП были в соответствии с критериями рекомендаций European Society of Cardiology от 2016 года (ACC/AHA/ESC, 2016) разделены на две подгруппы: 78 человек (67,3%) имели

пароксизмальную ФП, а 38 человек (32,7%) – постоянную. Больные с персистирующей ФП не исследовались, так как среди включенных пациентов не было лиц, соответствующих критериям этой формы ФП. Основные клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Основные клинические характеристики пациентов,
включенных в исследование**

Характеристика	Пациенты (n = 174)
Средний возраст, лет	60,8 ± 7,89
Мужской пол, n (%)	90 (51,7)
Длительность ФП, месяцев	63 ± 9,86
Длительность АГ, месяцев	156 ± 26,17
Длительность ХСН, месяцев	42,1 ± 7,72
Ишемическая болезнь сердца	144 (82,7)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	44 (25,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	116 (66,6)
Пароксизмальная ФП, n (%)	78 (63,7)
Постоянная ФП, n (%)	38 (32,7)

Методы исследования

Всем пациентам проводились диагностические и лечебные мероприятия согласно стандартам оказания медицинской помощи (в том числе кардиоверсия при поступлении больным с пароксизмом ФП). Кроме того, согласно протоколу исследования были выполнены следующие процедуры:

- респираторный мониторинг во сне;
- холтеровское мониторирование;
- доплерэхокардиография;
- биохимический анализ крови с определением основных показателей, включая липидный спектр, С-реактивный белок (СРБ), NT-proBNP.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). В зависимости от типа данных и их распределения использовались параметрические и непараметрические методы корреляционного анализа, дисперсионного анализа, пошаговой логистической регрессии. Различия и степени взаимосвязи считались

значимыми при $p < 0,05$ (Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г., 2007).

Результаты исследования и их обсуждение

Взаимосвязь фибрилляции предсердий с синдромом обструктивного апноэ сна

При ФП встречаемость и степень тяжести СОАС была выше, чем при синусовом ритме. У больных с ФП СОАС определено у 74 человек (63,8%), у 42 (36,3% от числа пациентов с ФП) установлен СОАС средней или тяжелой степени. При синусовом ритме СОАС выявлен у 27 человек (46,5%), у 16 (27,5% от числа пациентов без ФП) СОАС средней / тяжелой степени. Это соответствует данным литературы и подтверждает репрезентативность выборки.

У лиц с ФП с использованием пошаговой логистической регрессии изучались предикторы наличия СОАС. Предикторами развития апноэ сна установлены индекс массы тела (ИМТ), постоянная форма ФП и ФК ХСН.

Связь СОАС с ИМТ (Wald's Chi-square = 5,30, $p = 0,02$) предсказуема: ожирение является и причиной, и следствием обструктивного апноэ. Также установлена взаимосвязь наличия СОАС с постоянной формой ФП (Wald's Chi-square = 4,39, $p = 0,03$), которая оказалась более выраженной, чем связь СОАС с ФК ХСН (Wald's Chi-square = 3,04, $p = 0,03$). Дисперсионный анализ позволил уточнить ассоциацию формы ФП с тяжестью СОАС в зависимости от пола (рис. 1). У больных с пароксизмальной формой ФП более тяжелые расстройства дыхания во сне отмечались у женщин, тогда как при постоянной ФП ИАГ – показатель тяжести СОАС – был выше у мужчин.

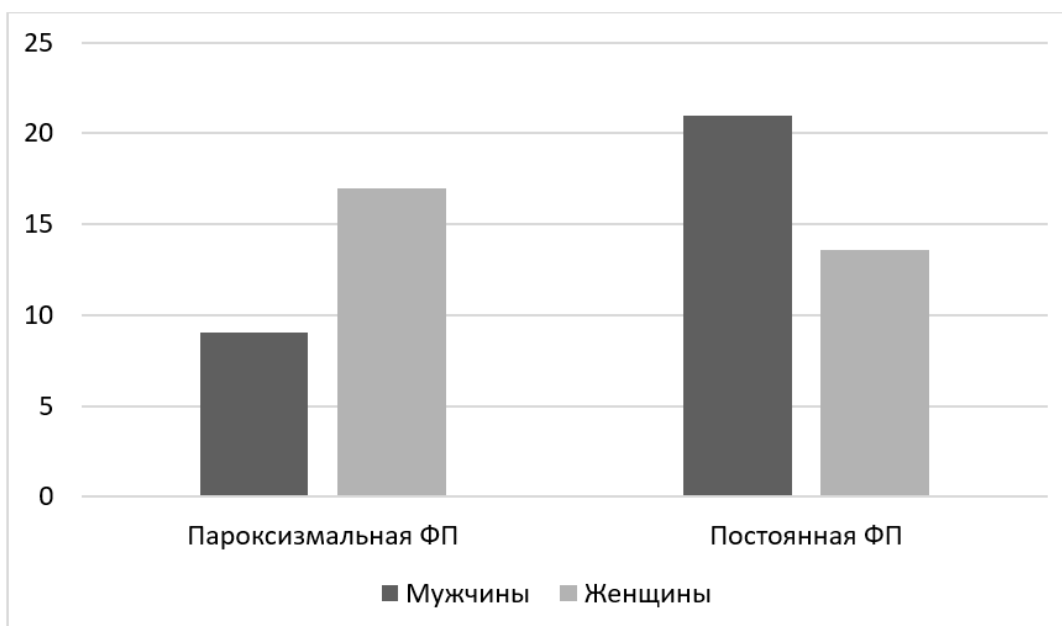


Рис. 1. Совместное «влияние» пола и формы ФП на значение ИАГ

***Взаимосвязь сочетания фибрилляции предсердий и синдрома
обструктивного апноэ сна с индексом коморбидности,
клинико-anamнестическими особенностями
артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца***

Определялась ассоциация между наличием ФП, СОАС и их сочетания и индексом коморбидности. У лиц без ФП и СОАС установлен наиболее низкий индекс коморбидности. Этот показатель был несколько выше у лиц, имеющих ФП или СОАС. Для пациентов с одновременным наличием ФП и СОАС было характерно наиболее высокое значение индекса коморбидности (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты двухфакторного дисперсионного анализа,
демонстрирующие совместное «влияние» наличия ФП и СОАС
на индекс коморбидности**

Показатели	Синусовый ритм		ФП		Значимость совместного «влияния»*, р
	СОАС – нет	СОАС – есть	СОАС – нет	СОАС – есть	
Индекс коморбидности	0,75 (0,11; 1,38)	1,43 (0,76; 2,09)	1,36 (1,04; 1,67)	1,47 (0,98; 1,95)	0,04

Примечание: * – независимое «влияние» наличия ФП и СОАС на индекс коморбидности определено как недостоверное (соответственно $p = 2,5$ и $p = 5,1$).

Отдельно проанализированы ассоциации СОАС и ФП с развитием таких распространенных кардиоваскулярных заболеваний как АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС имела у 82,7% участников исследования.

Было определено, что СОАС независимо связан с более ранним началом АГ (при одновременном наличии ФП и СОАС длительность анамнеза гипертонии была максимальна). При этом комбинация СОАС и ФП ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца в более молодом возрасте (табл. 3).

**Результаты двухфакторного дисперсионного анализа,
демонстрирующие независимое «влияние» СОАС
на длительность анамнеза АГ и ИБС у лиц с ФП
и синусовым ритмом**

Показатели	Синусовый ритм		ФП		Значимость «влияния» наличия, р
	СОАС – нет	СОАС – есть	СОАС – нет	СОАС – есть	
Наличие СОАС					
Длительность АГ	105,87 (40,38; 171,36)	161,35 (109,84; 212,87)	133,06 (88,54; 177,58)	190,94 (138,77; 243,12)	0,04*
Длительность ИБС	28,75 (14,82; 72,32)	71,23 (31,46; 111,00)	74,78 (36,50; 113,07)	103,36 (67,61; 139,11)	0,03**

Примечание: * – независимое «влияние» наличия ФП и совместное «влияние» ФП и СОАС на длительность анамнеза АГ были признаны недостоверными ($p = 0,1$ и $p = 0,21$ соответственно); ** – независимое «влияние» наличия ФП и СОАС на длительность анамнеза ИБС было признано недостоверным (соответственно, $p = 2,5$ и $p = 3,6$).

При этом ассоциации между наличием СОАС и нарушениями липидного обмена обнаружено не было (оценивался показатель общего холестерина и фракций).

Также был изучен СРБ, который является важным маркером системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Оказалось, что наиболее высокий показатель СРБ отмечался в группе пациентов, имеющих ФП, но не страдающих обструктивным апноэ сна (рис. 2).

Таким образом, гиперхолестеринемия и системное воспаление, вероятно, не ведущие механизмы отягощения ИБС у пациентов при наличии СОАС. Это вполне вероятно, учитывая многочисленные патогенетические связи между СОАС и ИБС.

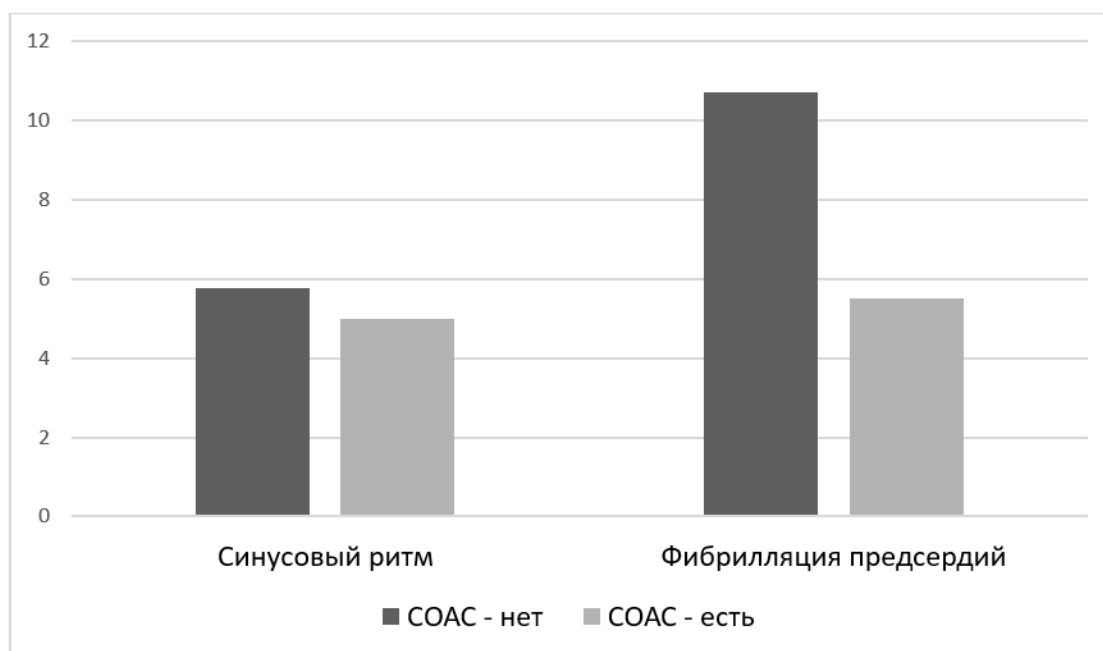


Рис. 2. Уровень СРБ у лиц с синусовым ритмом и ФП при наличии и в отсутствии СОАС

Установленная закономерность также позволяет делать предположения о том, что к развитию ФП могут приводить различные комбинации патологических механизмов. Так, одну важную группу механизмов представляют ИБС, ожирение и другие смежные с ними факторы риска. Другая заключается в системных воспалительных изменениях в организме.

Вероятно, обнаруженные результаты показывают путь, по которому у тех или иных пациентов развилась ФП. В случае отсутствия СОАС при развитии ФП могли преобладать механизмы воспаления, а при наличии СОАС бóльшую роль могли играть ИБС, ожирение, гипертония и другие родственные патогенетические изменения, притом их одновременное существование и взаимоусугубление и было фактором, стимулирующим развитие СОАС и ФП.

Мы не обнаружили взаимосвязи между наличием и тяжестью СОАС и вероятностью успеха первой попытки фармакологической кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной ФП. Вероятно, при решении вопроса о медикаментозной кардиоверсии нет необходимости учитывать наличие и тяжесть СОАС.

Обнаружено, что пациенты, у которых ритм был восстановлен в поздние сроки, чаще принадлежали к группе больных с СОАС средней и тяжелой степени ($p > 0,1$).

Независимые предикторы синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В условиях значительного числа патогенетических связей и взаимоотношений у пациентов с комплексной сердечно-сосудистой патологией представляло интерес выявление независимых предикторов наличия СОАС в нашей выборке.

В регрессионную модель были включены пол, возраст, ИМТ, наличие, форма и длительность ФП, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, наличие, стадия, ФК и длительность ХСН, индекс коморбидности, основные эхокардиографические показатели.

По результатам логистической регрессии в качестве весомых независимых предикторов были установлены ИМТ (Wald's Chi-square = 7,47; $p = 0,015$), наличие ФП (Wald's Chi-square = 4,32; $p = 0,035$) и ФК ХСН (Wald's Chi-square = 2,31; $p = 0,04$).

То, что ФП стала более мощным предиктором наличия обструктивного апноэ сна у больных в сравнении с ХСН, может считаться одним из элементов новизны исследования. На данный момент существует несколько гипотез, объясняющих возможность такого влияния, но ни одно исследование не подтверждало, что ФП может выступать провокатором СОАС.

При этом тот факт, что ФК ХСН – предиктор развития СОАС, сомнению не подвергается, имеющиеся данные литературы его подтверждают.

В рамках изучения взаимосвязей между СОАС, ХСН и ФП был проведен двухфакторный дисперсионный анализ. Мы обнаружили, что обструктивное апноэ независимо связано с развитием ХСН в более раннем возрасте, что подтверждает двустороннюю связь между СОАС и ХСН.

Все рассматриваемые состояния (ХСН, ФП, СОАС) имеют доказанную связь с ИМТ. Представлялось интересным определить, какое из них имеет самую сильную связь с массой тела в нашей выборке.

На основе данных дисперсионного анализа обнаружено совместное «влияние» наличия СОАС и ФП на ИМТ, а при их сочетании значения ИМТ были максимальны (рис. 3).

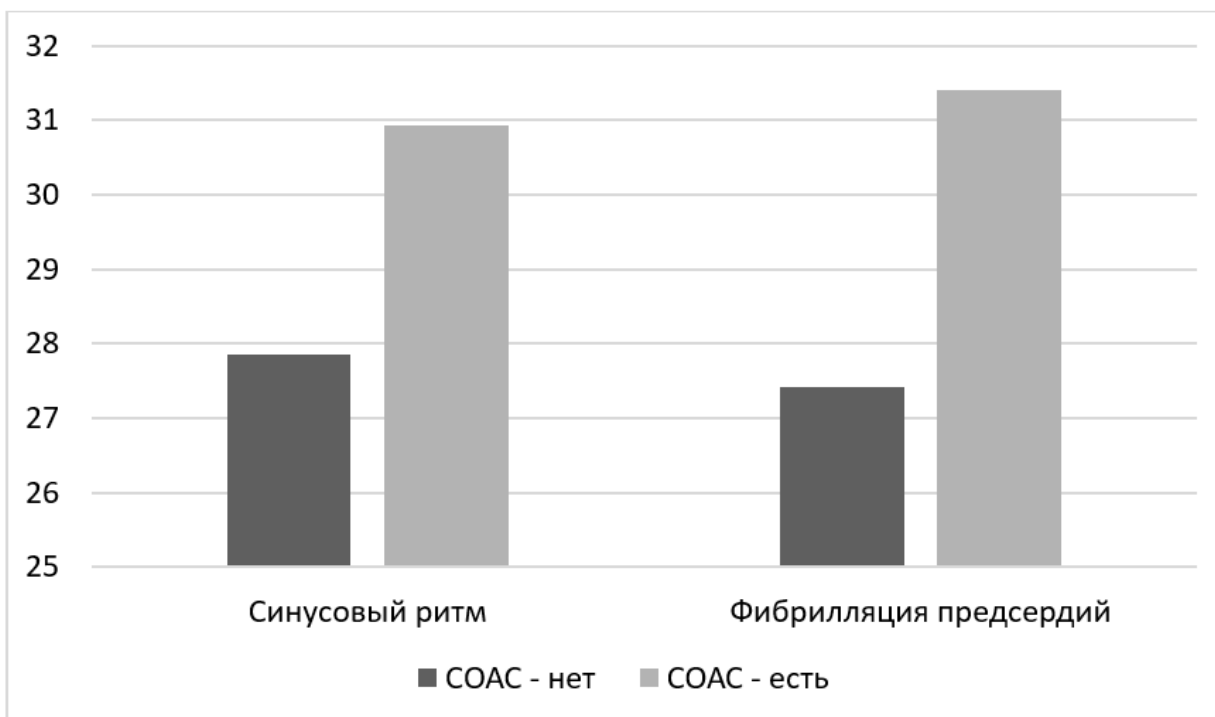


Рис. 3. Индекс массы тела у пациентов с синусовым ритмом и ФП при наличии и в отсутствии СОАС

Связь эхокардиографических и лабораторных параметров хронической сердечной недостаточности с показателями синдрома обструктивного апноэ сна у лиц с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом

При синусовом ритме наличие, тяжесть СОАС и показатель средней сатурации оказались связаны с ФК ХСН. При ФП не было обнаружено связи показателей СОАС с этим или другими клиническими параметрами ХСН.

При ФП и синусовом ритме СОАС был различным образом связан с эхокардиографическими показателями. В группе пациентов с ФП степень тяжести СОАС коррелировала с увеличением конечно-диастолического размера левого предсердия (КДР ЛП), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), ИАГ был связан с увеличением КДР ЛП, ЗСЛЖ и МЖП.

При синусовом ритме тяжесть СОАС имела связь только с увеличением ЗСЛЖ, МЖП и индексом массы миокарда (ИММ). Иными словами, в группе лиц с ФП СОАС была связана с показателями гипертрофии и дилатации сердца, а в группе с синусовым ритмом – только с признаками гипертрофии миокарда (табл. 4).

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции Gamma между характеристиками ХСН
и СОАС**

Параметры СОАС	Ритм	Недостаточность кровообращения, ФК	Недостаточность кровообращения, длительность	КДР ЛП	КДР ЛЖ	ЗСЛЖ	МЖП	ИММ	ФВ**	СДЛА***
Наличие СОАС	ФП	0,036	0,171	0,068	0,047	0,108	0,143	-0,031	0,067	-0,028
	Синус.	0,245*	0,159	0,217	0,384	-0,237	-0,149	-0,062	0,026	0,177
Тяжесть СОАС	ФП	0,038	0,191	0,267*	0,235*	0,651*	0,619*	0,290	0,096	0,166
	Синус.	-0,339*	0,196	0,054	0,040	0,445*	0,705*	0,347*	-0,093	-0,068
ИАГ	ФП	0,040	0,177	0,287*	0,094	0,300*	0,311*	0,127	0,025	0,015
	Синус.	0,033	0,199	0,159	0,193	-0,185	-0,021	-0,029	0,032	0,053
Сатурация	ФП	-0,242	0,009	-0,148	-0,002	-0,096	-0,072	-0,067	0,015	-0,125
	Синус.	-0,300*	-0,069	-0,097	-0,003	-0,288	-0,116	-0,057	-0,121	0,026

Примечание: * – различия между контролем и группой с тяжелым СОАС статистически значимы ($p < 0,05$); ** ФВ – фракция выброса; *** СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Дисперсионный анализ подтвердил связь более тяжелого СОАС с увеличением КДР ЛП, КСР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ИММ в группе пациентов с

ФП и ее отсутствие у лиц с синусовым ритмом.

В качестве лабораторного показателя, имеющего значение при ХСН, СОАС и ФП, был изучен уровень NT-proBNP. Фибрилляция предсердий была независимо связана с повышением уровня NT-proBNP (рис. 4).

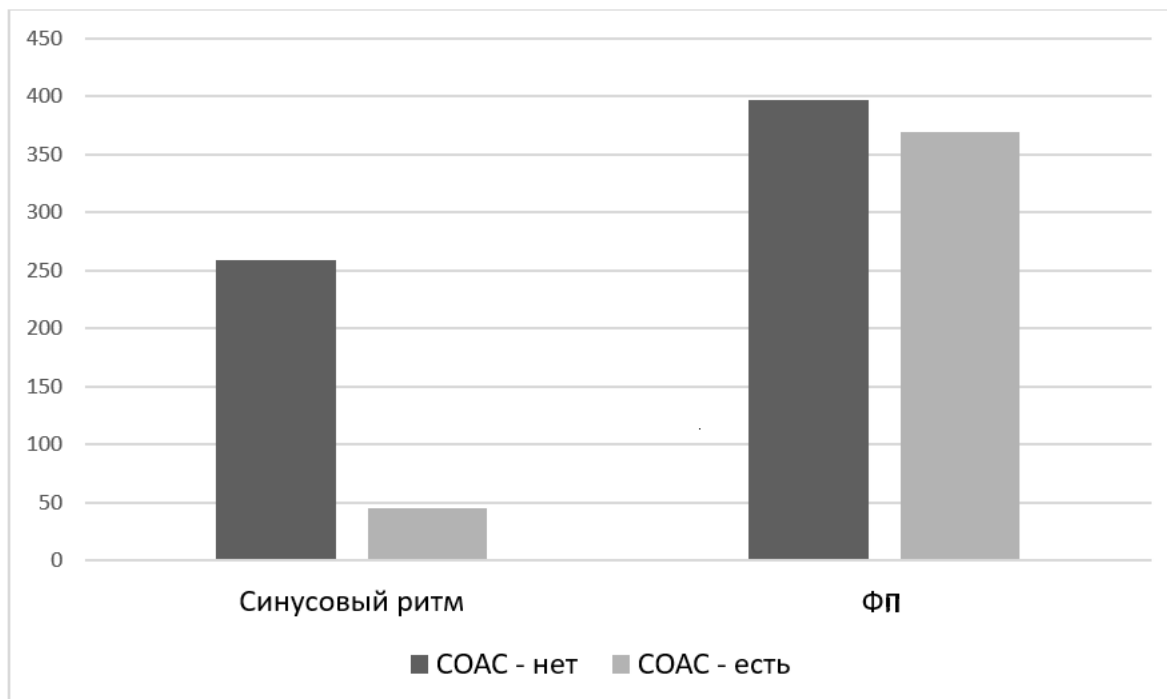


Рис. 4. Уровень NT-proBNP у пациентов с разными формами ФП при наличии и в отсутствии СОАС

При этом у лиц с пароксизмальной ФП наличие СОАС ассоциировалось с низким показателем NT-proBNP, а у пациентов с постоянной ФП – с высоким.

Следовательно, в группах пациентов с различными формами ФП зависимость уровня NT-proBNP от наличия СОАС имеет противоположный характер.

Клинико-anamнестические, респираторные и эхокардиографические характеристики пациентов с ночными пароксизмами фибрилляции предсердий

Одним из объектов изучения в данном исследовании было заболевание с ночной манифестацией – СОАС. Часть пациентов с ФП также имели ночные приступы аритмий. Представлялось целесообразным определить особенности ФП в зависимости от времени суток возникновения приступов, а также оценить характеристики пациентов с «ночной» ФП.

«Ночная» ФП фиксировалась у 43% больных и была связана с более ранним началом ФП и ХСН. Также у этих лиц отмечалась тенденция к

возникновению ИБС в более молодом возрасте по сравнению с пациентами, у которых приступы ФП возникали преимущественно днем (по возрасту сравниваемые группы были сопоставимы) (рис. 5).

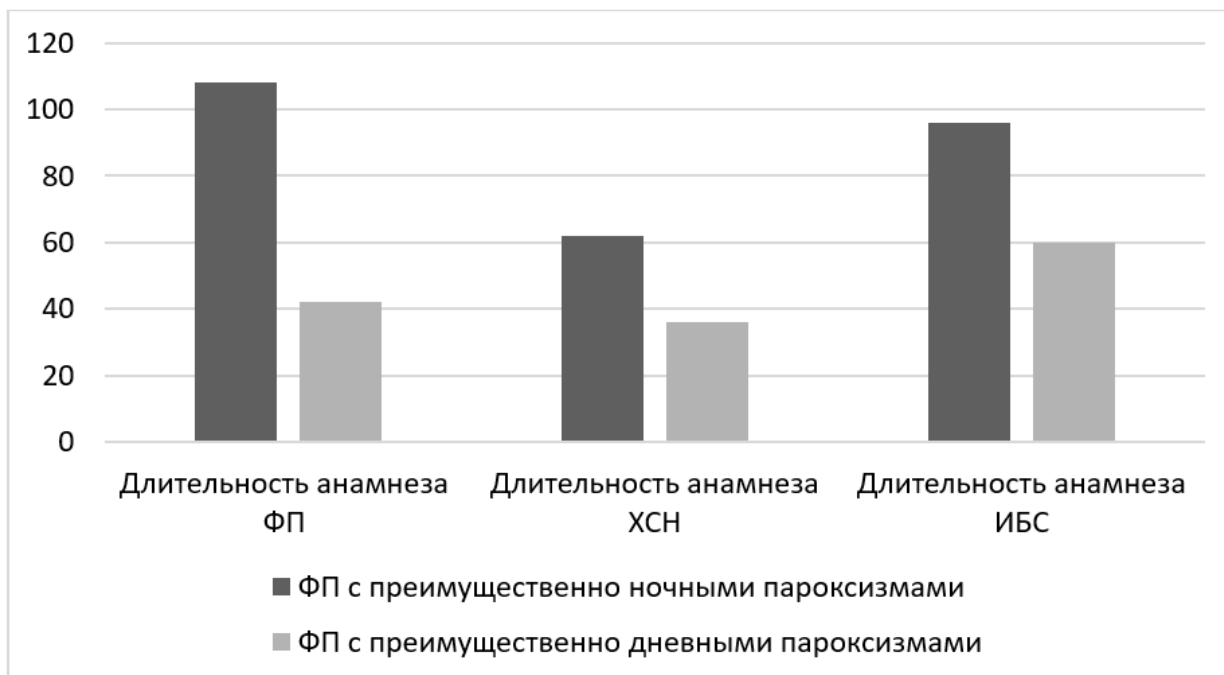


Рис. 5. Связь времени возникновения приступов ФП с длительностью анамнеза фибрилляции предсердий, ХСН и ИБС

Это представляется логичным объяснить гораздо более высокой встречаемостью СОАС у лиц с ночными приступами ФП в сравнении с пациентами с «дневной» формой ФП (табл. 5).

Таблица 5

Встречаемость СОАС среди пациентов с пароксизмальной ФП с преимущественно ночными и дневными пароксизмами

ФП	СОАС	%
Преимущественно ночные пароксизмы	Нет	20
	Есть	80
Преимущественно дневные пароксизмы	Нет	47,3
	Есть	52,6

У лиц с «ночной» ФП также были обнаружены следующие особенности: низкая средняя частота сердечных сокращений в ночное и дневное время по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, увеличение КДР ЛЖ, ИММ и снижение фракции выброса, что свидетельствует о более негативном «влиянии» фактора «ночной» ФП на имеющиеся ССЗ и ремоделирование сердца в сравнении с дневной ФП. Очевидно, это также

может быть связано с большой частотой СОАС у пациентов с ночными приступами, т.к. у данного синдрома, как описано ранее, установлены подобные ассоциации с изменением параметров левых камер сердца.

ВЫВОДЫ

При наличии артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности 1–3-го функционального классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов:

1. Независимыми предикторами возникновения синдрома обструктивного апноэ сна являются индекс массы тела, наличие фибрилляции предсердий и функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Значимость этих предикторов убывает в порядке перечисления, а сочетание обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий связано с наиболее высоким индексом массы тела.
2. Формы аритмии имеют разнонаправленную связь с тяжестью нарушения дыхания в ночное время в зависимости пола: при пароксизмальной фибрилляции предсердий более тяжелое обструктивное апноэ отмечается у женщин, а при постоянной – у мужчин.
3. Наличие фибрилляции предсердий, синдрома обструктивного апноэ сна или их сочетания сопряжено с достоверным увеличением числа сочетанных заболеваний, при этом комбинация фибрилляции предсердий и синдрома обструктивного апноэ сна ассоциируется с наибольшей длительностью гипертонического и коронарного анамнеза, но относительно низким уровнем холестерина и С-реактивного белка в крови.
4. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна хроническая сердечная недостаточность начинается в более раннем возрасте, при этом для лиц с фибрилляцией предсердий характерна значимая связь между тяжестью обструктивного апноэ и показателями ремоделирования сердца, а в группе пациентов с синусовым ритмом отмечена ассоциация апноэ сна преимущественно с клиническими характеристиками выраженности сердечной недостаточности.
5. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью 1–3-го функционального классов уровень предсердного натрий-уретического пептида не связан с наличием синдрома обструктивного апноэ сна, тогда как у больных с синусовым ритмом такая сопряженность отмечалась. У пациентов с апноэ сна

- наибольшие значения предсердного натрий-уретического пептида отмечались при постоянной фибрилляции предсердий, у пациентов, не страдающих апноэ сна – при пароксизмальной.
6. Для пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и преимущественно ночными приступами аритмии характерны наличие синдрома обструктивного апноэ сна, более длительный анамнез фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, чем у больных с «дневным» вариантом аритмии, а также более низкая средняя частота сердечных сокращений днем и ночью, больший конечно-диастолический размер левого желудочка, более высокий индекс массы миокарда и относительно низкая фракция выброса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При ведении пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью 1–3-го функциональных классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов:

1. Выявление фибрилляции предсердий, особенно постоянной формы, является маркером высокой вероятности синдрома обструктивного апноэ сна, что повышает актуальность инструментальной верификации этого синдрома.
2. Необходимо учитывать, что женщины с пароксизмальной и мужчины с постоянной формой фибрилляции предсердий склонны к более тяжелому течению синдрома обструктивного апноэ сна, что должно отражаться на диагностической тактике и терапии имеющихся заболеваний.
3. При составлении плана обследования важно принимать во внимание, что комбинация фибрилляции предсердий и синдрома обструктивного апноэ сна ассоциирована с большей встречаемостью и выраженностью сочетанной патологии.
4. Для клинической оценки состояния больного целесообразно учитывать, что у пациентов с тяжелой степенью обструктивного апноэ сна и наличием фибрилляции предсердий имеется более выраженное ремоделирование сердца, чем у подобных больных с синусовым ритмом.

5. При планировании обследования и лечения пациентов с ночными пароксизмами фибрилляции предсердий следует выделять в отдельную группу, для которой необходимо учитывать относительно высокую встречаемость синдрома обструктивного апноэ сна, склонность к брадикардии и более выраженное ремоделирование сердца.
6. Ввиду отсутствия доказательств зависимости ближайших результатов фармакологической кардиоверсии от синдрома обструктивного апноэ сна назначение антиаритмической терапии пациентам с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью на фоне синдрома обструктивного апноэ сна не нуждается в особой коррекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Синдром обструктивного апноэ сна является распространенным заболеванием, при этом в большинстве случаев он остается недиагностированным и нелеченым. Возможно, именно с этим фактором связана столь частая встречаемость сочетания обструктивного апноэ с нарушениями ритма, а также комплексной сердечно-сосудистой патологией, которые непосредственно связаны с наличием СОАС и его тяжелыми степенями.

Учитывая высокую актуальность исследования, большую клиническую значимость выявления нарушений дыхания во сне и малую изученность пациентов с наличием СОАС, ФП и комплексной сердечно-сосудистой патологией, представляется целесообразным продолжить исследование и выполнить длительное наблюдение за пациентами с сочетанием указанных патологий с целью выявить отдаленные последствия наличия СОАС и ФП на фоне ССЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ сна (обзор) / С.А. Черкасова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 157–161.
2. Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и синдром обструктивного апноэ сна: механизмы взаимовлияния / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 38–43.

3. Клинические и эхокардиографические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием синдрома обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 349–353.
4. Клинико-anamнестические и кардиореспираторные характеристики пациентов с ночными пароксизмами фибрилляции предсердий / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.
5. Связь клинических и эхокардиографических параметров хронической сердечной недостаточности с синдромом обструктивного апноэ сна при наличии фибрилляции предсердий и синусовом ритме / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц // Сердечная недостаточность' 2016: сб. материалов. – М., 2016. – С. 195.
6. Клинические характеристики больных с сочетанием фибрилляции предсердий и синдрома обструктивного апноэ сна / С.А. Черкасова // III Съезд терапевтов Уральского федерального округа: материалы съезда. – Екатеринбург, 2016. – С. 55.
7. Особенности респираторных, клинико-anamнестических и кардиографических характеристик пациентов с ночной формой фибрилляции предсердий / С.А. Черкасова // III межрегион. конф. кардиологов и терапевтов: сб. науч. трудов. – Саранск, 2017. – С. 109.
8. Эхокардиографические характеристики у пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна / С.А. Черкасова // Клиническая сомнология: материалы IV Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2018. – С. 61.
9. Ремоделирование сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна / С.А. Черкасова // Материалы 19-го конгресса Рос. общ-ва холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии. – Ростов н/Д., 2018. – С. 47.

Список принятых сокращений

АГ – артериальная гипертония

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КДР ЛП – конечно-диастолический размер левого предсердия

МЖП – межжелудочковая перегородка

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

NT-proBNP – мозговой натрий-уретический пептид

NYHA – New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

Научное издание

Черкасова София Анатольевна

**Клинико-диагностическое значение синдрома обструктивного апноэ сна
у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией
и хронической сердечной недостаточностью**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать 21.09.2018 г. Усл. печ. л. 1. Формат 60 × 84 1/16

Тираж 100. Заказ № 779-20

Отпечатано в типографии «Техно-декор» по адресу:

410012, г. Саратов, ул. Московская, 160, тел. +7 (8452) 77-08-48