

ЯКОВЛЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ВТОРИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ

Тепляков Александр Трофимович

Официальные оппоненты:

**Давтян
Карапет
Воваевич** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нарушений ритма и проводимости сердца, руководитель

**Гафаров
Валерий
Васильевич** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины -филиал Федерального государственного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, руководитель

**Куликов
Александр
Николаевич** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится « ____ » ____ 2024 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность является закономерным этапом прогрессирования большинства наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на широкое внедрение современных технологий, заболеваемость и смертность при хронической сердечной недостаточности сохраняют тенденцию к росту. При этом наиболее существенный рост заболеваемости в ближайшие годы прогнозируют для категории пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). В связи с дефицитом на данный момент убедительной доказательной базы медикаментозных лечебных стратегий в отношении СНсФВ особое значение при курации этих пациентов имеет своевременное выявление и лечение коморбидной патологии. Повышенный интерес в контексте коморбидности с ХСН в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Это обусловлено большой распространенностью данного синдрома, достигающей 5-10% взрослой популяции [Randerath W. et al, 2018], а также общностью ряда патогенетических механизмов с сердечно-сосудистой патологией. Однако данные о корреляции с сердечно-сосудистыми исходами конкретных функциональных параметров, характеризующих дыхательные расстройства при СОАС, пока достаточно противоречивы. По данным литературных источников, общепринятый на данный момент критерий тяжести СОАС – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – не является надежным предиктором сердечно-сосудистых осложнений при СОАС [Pevernagie D.A. et al 2020]. К наиболее изученным механизмам сердечно-сосудистых осложнений СОАС относят колебания внутригрудного давления, транзиторную артериальную гипоксемию, ассоциирующиеся с гиперактивацией симпатического отдела нервной системы и выраженным гормональным дисбалансом в период ночного сна [Arnaud S. et al., 2020]. Перечисленные патогенные факторы инициируют появление и прогрессирование системной и легочной артериальной гипертензии. Одновременное патогенетическое воздействие на правые и левые отделы сердца приводит к специфическому, характерному для данного синдрома, ремоделированию сердца с постепенным формированием ХСН, преимущественно СНсФВ [Albuquerque L.L. et al, 2021]. Вместе с тем окончательно не определены конкретные патогенетические механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС. Несмотря на проводимые активные исследования в данной области [Maniaci A. et al. 2021], требует дальнейшего изучения роль системного воспаления в развитии СНсФВ на фоне СОАС с более детальной оценкой его конкретных звеньев.

Существенное практическое значение имеет разработка методов эффективного лечения синдрома апноэ сна и предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений. К наиболее эффективным лечебным стратегиям при СОАС в настоящее время относят аппаратную CPAP-терапию (continuous positive airway pressure therapy – терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях). При наличии убедительных данных по улучшению качества жизни пациентов с СОАС, а также положительном влиянии на отдельные факторы сердечно-сосудистого риска, эффект CPAP-терапии в отношении конечных точек – сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов и инсультов – пока окончательно не определен. [Furlow B et al., 2016]. Дополнительные проблемы связаны также с низкой доступностью CPAP-терапии для обширной популяции пациентов, страдающих СОАС, и недостаточной приверженностью к этому методу лечения. В связи с этим большое практическое значение имеет исследование предикторов эффективности CPAP-терапии с последующим выделением фенотипа «респондера». Авторы ряда исследований указывают на наличие ассоциации сердечно-сосудистых рисков с определенной клинической симптоматикой при СОАС с выделением отдельных «уязвимых» клинических фенотипов, в частности, это касается пациентов с СОАС, имеющих выраженную дневную сонливость [Zinchuk A.V. et al, 2017]. Однако при сочетании СОАС с

сердечной недостаточностью данные закономерности становятся менее значимыми [Pak V. et al, 2019] и требуют уточнения.

Важной практической задачей является разработка концепции комплексного лечения СОАС и СНсФВ с использованием наиболее эффективной и безопасной для этой когорты пациентов патогенетической медикаментозной терапии. Дополнительные терапевтические возможности могут быть связаны с появлением новых, высокоэффективных лекарственных препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз у пациентов с СНсФВ – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АПНИ) и ингибиторов глюкозонариевого ко-транспортера 2 типа (ингибиторы SGLT2), обладающих потенциальным эффектом обратного ремоделирования как левых, так и правых отделов сердца. Попытки поиска надежных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС, предпринимаемые в последние годы в различных исследованиях, пока не увенчались успехом [Peppard P.E. et al, 2008; Cunningham J. et al., 2021]. Вместе с тем более точная стратификация сердечно-сосудистых рисков, основанная на оценке дополнительных высокочувствительных генетических, лабораторных и инструментальных биомаркеров, будет способствовать своевременному выявлению наиболее уязвимых групп пациентов с возможностью назначения ранней оптимальной комплексной терапии.

Научная гипотеза исследования

Характер клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, и риски наступления неблагоприятных клинических исходов при данной коморбидности имеют ряд ранних генетических, биохимических и эхокардиографических предикторов, которые отражают темпы патологического ремоделирования миокарда левого и правого желудочков сердца и могут использоваться для выбора стратегии лечения этой когорты пациентов.

Цель исследования

Исследовать молекулярно-генетические и структурно-функциональные биомаркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, с идентификацией ранних предикторов кардиоваскулярного риска, способствующих более эффективной вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при данном синдроме.

Задачи исследования

1. Исследовать возможные ассоциации эхокардиографических, генетических и биохимических параметров с выраженностью обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с СОАС и СНсФВ.

2. Оценить прогностическую значимость биомаркера ST2 для стратификации кардиоваскулярных рисков и характера клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, при их длительном наблюдении.

3. Провести анализ распространенности и клинических проявлений ремоделирования миокарда левого и правого желудочков на фоне проведения аппаратной CPAP-терапии в течение длительного (12-месячного) проспективного наблюдения с идентификацией особых когорт пациентов с СНсФВ.

4. Оценить прогностическую роль современных эхокардиографических методов оценки глобальной продольной деформации миокарда с целью идентификации ранних предикторов неблагоприятного клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

5. Исследовать прогностическое значение отдельных воспалительных медиаторов (IL-6, IL-10, VEGF, С-реактивный белок) в отношении наступления неблагоприятных клинических исходов при сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС.

6. Исследовать распространенность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с синдромом апноэ сна, отдельных генетических полиморфизмов, экспрессия которых связана с активностью патогенетически значимых для данной когорты биомолекул – про- и антиоксидантной систем (глутатионпероксидазы-1, NADPH-оксидазы), функционального состояния эндотелия (эндотелиальной NO-синтазы),

фактора роста, индуцируемого гипоксией (HIF-1), матриксных металлопротеиназ (ММП-9, ММП-2), β_1 и β_2 -адренэргических рецепторов – и оценить их прогностическое значение в отношении наступления неблагоприятных клинических событий.

7. Оценить эффективность комбинации СРАР-терапии с современными медикаментозными стратегиями лечения хронической сердечной недостаточности (с назначением ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина) в отношении предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

8. Оценить вероятные эхокардиографические, биохимические и генетические предикторы эффективности различных вариантов лечения (аппаратной СРАР-терапии и медикаментозной терапии) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

9. Обосновать современную инновационную стратегию ранней диагностики и более надежной стратификации факторов риска у пациентов с ХСН, ассоциированной с СОАС, для более эффективного использования аппаратной СРАР-терапии и медикаментозного лечения.

Научная новизна исследования

Проведенное исследование клиничко-генетических факторов риска и анализ молекулярных механизмов развития дисфункции миокарда и сосудов, эндотелиальной дисфункции, субклинического системного воспаления, индуцированных транзиторной гипоксемией на фоне синдрома обструктивного апноэ сна различной степени тяжести, позволило уточнить наиболее ранние этапы патогенеза формирования сердечно-сосудистых осложнений синдрома апноэ во сне.

Впервые установлены значимые ассоциации величины отдельных полисомнографических параметров, отражающих выраженность обструктивных дыхательных нарушений и степень фрагментации сна – ИАГ и RERA, с риском неблагоприятного клинического течения СНсФВ на фоне СОАС, а также их ассоциации с риском повторных госпитализаций, развития фибрилляции предсердий и ухудшения функционального статуса пациентов.

Новыми являются данные о наличии взаимосвязи величины глобальной продольной деформации левого желудочка сердца и показателя TAPSE с риском повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ и СОАС, а также построена прогностическая модель с использованием данных показателей, продемонстрировавшая высокую предсказательную значимость в отношении наступления данного клинического исхода.

Впервые выявлены статистически значимые ассоциации повышенного уровня биомаркеров субклинического воспаления - ST-2 и VEGF в плазме крови пациентов с СНсФВ и СОАС с увеличением риска неблагоприятного характера клинического течения заболевания, регистрации повторных госпитализаций, развития фибрилляции предсердий и ухудшения функционального статуса пациентов, а также показана высокая прогностическая значимость повышенного уровня указанных биомаркеров в отношении наступления данных клинических исходов.

Впервые выявлены ассоциации отдельных полиморфизмов генов, ответственных за экспрессию HIF-1 α и ММП-9 с увеличением риска наступления неблагоприятных клинических исходов и развития фибрилляции предсердий при СНсФВ на фоне СОАС. В результате проведенного исследования получены новые данные, касающиеся эффективности длительной аппаратной СРАР-терапии и медикаментозной терапии с использованием сакубитрила/валсартана у пациентов с СНсФВ на фоне СОАС. Впервые выявлены полисомнографические и эхокардиографические параметры, являющиеся предикторами клинической эффективности аппаратной СРАР-терапии при исследуемой коморбидности – ИАГ, значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), а также один из параметров диастолической дисфункции -E/A.

По результатам исследования выработана новая персонифицированная стратегия раннего прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у

пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС с возможностью построения индивидуальных лечебных алгоритмов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные по результатам проведенного исследования ассоциации полисомнографических параметров, отражающих степень дыхательных расстройств и нарушений нормальной структуры сна с ранними эхокардиографическими маркерами патологического ремоделирования сердца и характером клинического течения изучаемой коморбидности способствуют улучшению понимания начальных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений и формирования сердечной недостаточности при СОАС. Высокая распространенность изучаемой коморбидности СНсФВ-СОАС во взрослой популяции, в том числе среди населения работоспособного возраста, определяет большую практическую значимость полученных в результате выполненной исследовательской работы данных. Установленные в ходе исследования ранние биохимические, эхокардиографические и генетические предикторы неблагоприятных клинических исходов будут использованы для более точной стратификации сердечно-сосудистых рисков с целью выработки оптимальной персонифицированной комплексной лечебной стратегии, направленной на улучшение прогноза и качества жизни пациентов данной когорты.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированная с синдромом обструктивного апноэ во сне, является особой формой сердечной недостаточности, формирующейся под влиянием специфических патогенетических механизмов, и имеет характерные признаки структурно-функционального ремоделирования сердца.

2. Эхокардиографические маркеры раннего структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца – показатели глобальной продольной деформации миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка, систолической дисфункции правого желудочка – являются предикторами неблагоприятного клинического течения при СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

3. Современный биохимический маркер сердечной недостаточности sST2 обладает высокой прогностической значимостью в отношении наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

4. Уровень провоспалительных медиаторов, отражающий выраженность системной субклинической воспалительной реакции, ассоциируется с характером клинического течения изучаемой коморбидности СНсФВ и СОАС.

5. Генетические полиморфизмы, ответственные за экспрессию патогенетически значимых при СОАС биомолекул, являются предикторами неблагоприятных клинических исходов при СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

6. Эффективная аппаратная CPAP-терапия способствует улучшению клинического прогноза и функционального статуса пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

7. Выделение фенотипа «респондера» CPAP-терапии, обладающего характерными клиническими и эхокардиографическими признаками, которые отражают степень дыхательных нарушений во сне и раннюю стадию структурно-функционального ремоделирования сердца, способствует более эффективному дифференцированному использованию этого метода лечения при СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

8. Медикаментозная терапия ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрилом/валсартаном) ассоциируется с улучшением клинических исходов и функционального статуса у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

9. Комбинированный подход в лечении СНсФВ, ассоциированной с СОАС, с использованием аппаратной CPAP-терапии и медикаментозным лечением сердечной недостаточности, основанным на современных принципах доказательной медицины,

является эффективной стратегией курации данной когорты пациентов, позволяющей достичь значимого дополнительного улучшения клинических исходов.

Методология исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных ученых в области фундаментальных исследований молекулярно-биохимических механизмов развития ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне периодической ночной гипоксемии и нарушений дыхания, характерных для синдрома обструктивного апноэ во сне. В исследовании использованы стандартизованные, соответствующие международным клиническим рекомендациям медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. Клиническая часть исследования выполнена на базе ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина». Согласно поставленным задачам исследования выбраны методологически оправданные и высокоинформативные лабораторные методы исследования на базе современных научно-исследовательских лабораторий и клиник Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, ФГБНУ Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии и Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, непосредственном участии в отборе пациентов и их последующем клиническом наблюдении, формировании базы данных исследования, анализе полученных данных и их клинической интерпретации, написании тезисов и научных статей, выступлении с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических конференциях и конгрессах.

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику ЧУЗ Клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Новосибирск. Получены патенты: «Способ прогнозирования одолетнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин после декомпенсации сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдромом обструктивного апноэ во сне» (№2767266 от 04.04.2023), «Способ прогнозирования развития фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна» (№2793677 от 04.04.2023), «Способ прогнозирования сердечной недостаточности у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне»(№2793677 от 22.05.2023).

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование проведено согласно правилам и принципам надлежащей клинической практики. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал необходимой мощности. Достоверность результатов выполненного исследования подтверждена достаточным количеством наблюдений (236 пациентов), использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, доказательным дизайном исследования. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Методы статистической обработки материала соответствуют современным требованиям и поставленным задачам.

Апробация результатов

Материалы диссертации были доложены: 1) на III Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» 04.03.2017 г., г. Москва; 2) на Международной Российско-Германской научно-практической конференции по проблемам сомнологии в промышленной медицине, Научно-клинический центр ОАО РЖД, г. Москва, 16.05.2017 г.; 3) на III Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология», «Актуальные вопросы аритмологии»

г. Казань, 6 апреля 2019 г.; 4) на 20-м Всероссийском Конгрессе Российского общества Холтеровского мониторирования и электрофизиологии, г. Москва 24-25 апреля 2019 г.; 5) на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: проблемы ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических больных», г. Новосибирск, НГМУ, 7 июня 2019 г.; 6) на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология», г. Москва, 29-30 ноября 2019 г.; 7) на XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы сомнологии», г. Москва, 11-12 ноября 2020 г.; 8) на XXII-м Всероссийском конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и электрофизиологии, 29 апреля 2021 г.; 9) на IX съезде кардиологов Сибирского федерального округа, г. Новосибирск, 13-14 октября 2021 г.; 10) на XXIX Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Санкт-Петербург, 23 октября 2021 г.; 11) на III-м Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск 28-29 апреля 2022 г.; 12) на XXIX Национальном конгрессе кардиологов, г. Казань, 29.09.2022 г.; 13) на Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», г. Новосибирск, 13.10.2022 г.; 14) на IV Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 27-28 апреля 2023 г.; 15) на X съезде кардиологов Сибирского федерального округа, г. Иркутск, 08 сентября 2023 г.; 16) на XXX Национальном конгрессе кардиологов, г. Москва. 21-23 сентября 2023 г. 17) на VII Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая сомнология», г. Москва 17 ноября 2023

Публикации

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 26 научных работах, из них - 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, (9 - в журналах индексируемых в международной научной базе Scopus, 5 – в Web of Science), 6 тезисов по материалам конференций, а также зарегистрировано 3 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 353 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 47 рисунками и содержит 46 таблиц, одно приложение. Библиографический указатель содержит 516 источников литературы, из них 79 – отечественных и 437 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов проводился на базе кардиологического центра ЧУЗ Клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Новосибирска в соответствии с принципами Хельсинской декларации, исследование одобрено Локальным этическим комитетом и представляло собой проспективное наблюдательное когортное исследование. Отбор участников исследования проводился в период 2018-2023 гг. при проведении очередного ежегодного медосмотра работников железнодорожного транспорта. Работники направлялись врачами первичного звена – цеховыми терапевтами – в сомнологический кабинет, организованный на базе кардиологического центра ЧУЗ Клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Новосибирск, при наличии факторов риска обструктивных нарушений дыхания во сне (ИМТ ≥ 30 кг/м², артериальная гипертензия, храп) в рамках действующей с 2014 г. в лечебных учреждениях сети «РЖД-Медицина» комплексной программы по ранней профилактике и лечению метаболического синдрома. Всего за указанный период на этапе скрининга было вовлечено в исследование 2170 работников локомотивных бригад. В дальнейшем в исследовании приняли участие 236 мужчин-работников локомотивных бригад в возрасте от 35 до 65 лет,

соответствующих представленным ниже критериям включения и не имевших критериев исключения. У всех пациентов было диагностировано абдоминальное ожирение (объем талии >92 см, индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), все страдали артериальной гипертензией с достижением целевых значений артериального давления на фоне оптимальной гипотензивной терапии. При оценке исходного функционального статуса пациентов выяснилось, что у 64% больных (n=151) диагностирована ХСН ФК I (по NYHA), у 28% (n=66) – ХСН ФК II, у 6% (n=14) – ХСН ФК III. Описание основных исходных клинико-демографических и инструментальных параметров участников исследования представлено в таблице 1. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1 - Описание исходных клинических-демографических и инструментальных параметров

Параметр	Показатель
Возраст, годы	47 [35; 65]
Вес, кг	108 [98; 119]
Рост, см	178 [174; 181,5]
Индекс массы тела, кг/м ²	34 [31,6; 37,9]
Индекс апноэ/гипопноэ	28 [23,0; 34,0]
Средняя сатурация, %	94,4 [93,5; 95,8]
Дневная сонливость по шкале Эпворт, баллы	4 [3; 6]
Фракция выброса левого желудочка, %	60,0 [55,5; 62]
Стаж АГ, лет	5,5 [2; 8,5]
ИММЛЖ, г/м ²	111,4 [87,5; 128,7]
Хроническая сердечная недостаточность, ФК I % (n)	64 (151)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК II% (n)	28 (66)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК III% (n)	6 (14)
Тест 6-минутной ходьбы, м	411,0 [378,0; 512,0]
NT-proBNP, пг/мл	220,8 [145,1; 997,3]

Критерии включения:

1) ИАГ ≥ 15 в час; 2) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным ЭХОКГ; 3) NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; 4) эхокардиографические признаки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, при этом обязательно наличие как минимум 2-х из перечисленных ниже критериев: 1) соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A) >2 ; 2) соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e' >14); 3) индексированный объем левого предсердия (>34 мл/м²); 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с; 5) АГ 1-2 степени, 1-2 стадии, включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной гипотензивной терапии; 6) абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ ≥ 92 см, ИМТ ≥ 30 кг/м²); 7) мужской пол.

Критерии невключения:

1) первичная легочная гипертензия; 2) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт. ст.); 3) тяжелое течение бронхиальной астмы, ХОБЛ; 4) сахарный диабет; 5) поражение клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов \geq II степени); 6) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 7) ишемическая болезнь сердца; 8) постоянная форма фибрилляции предсердий; 9) патология щитовидной железы; 10) выраженная почечная недостаточность (СКФ по формуле СКД-EPI < 30 мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность; 11) выраженное центральное апноэ во сне (ИАГ_ц ≥ 15 в час); 12) отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В рамках протокола исследования на I этапе был осуществлен отбор пациентов в соответствии с критериями включения/исключения и проведена процедура подписания информированного согласия. Основные диагностические процедуры первого этапа после подписания согласия были выполнены на базе ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина».

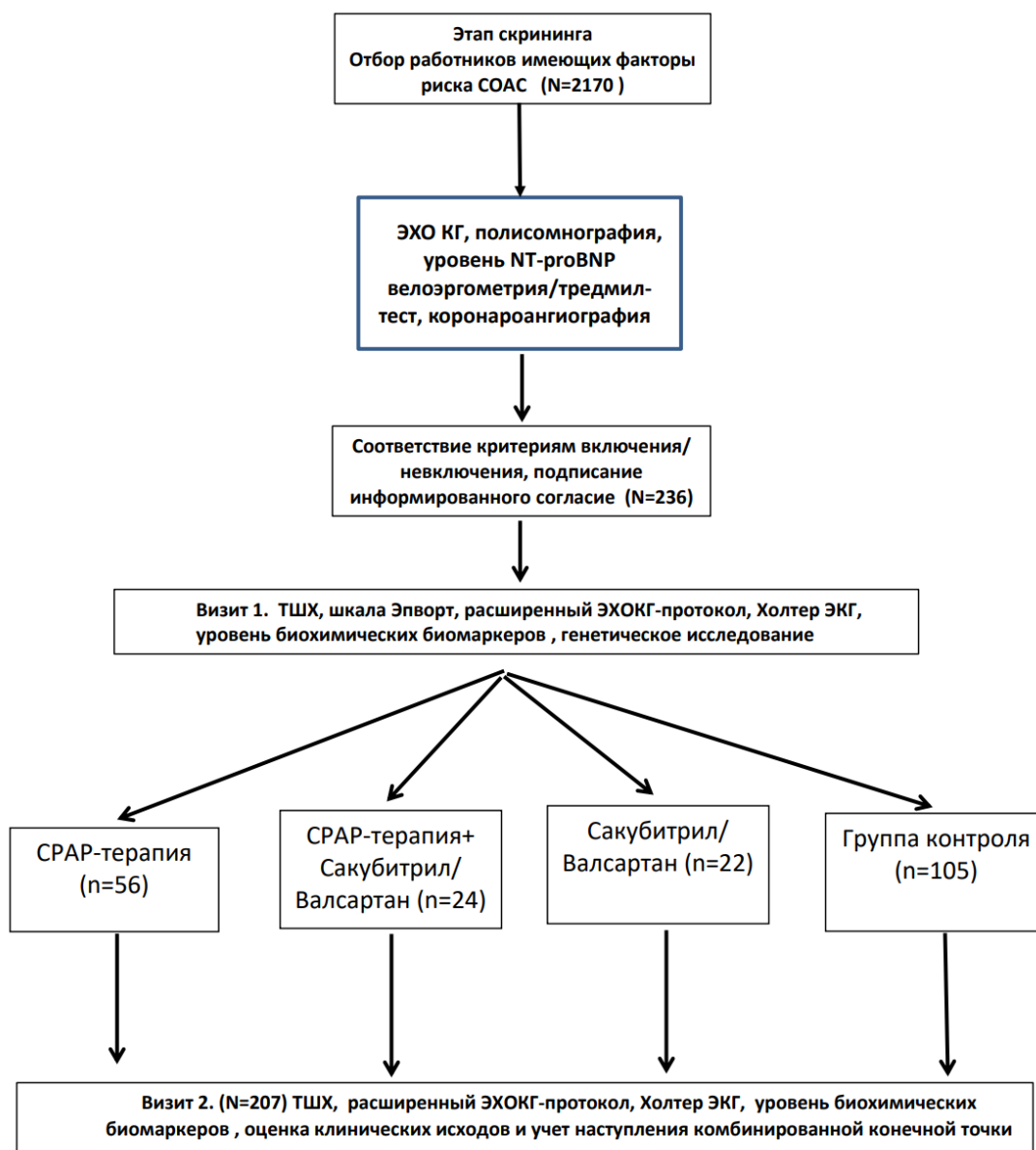


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание. Клинические исходы и характер течения ХСН оценивались по комбинированной конечной точке, включающей следующие события: нефатальный инфаркт, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, повторные госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, регистрацию пароксизмальной фибрилляции предсердий, желудочковых эктопий высоких градаций (III-V классы по Ryan), а также ухудшение функционального статуса (уменьшении дистанции по ТШХ с переходом в более тяжелый класс по NYHA). Комбинированная конечная точка, описываемая далее как «неблагоприятное клиническое течение» регистрировалась при наступлении хотя бы одного из перечисленных выше клинических событий.

Всем работникам предварительно в рамках ежегодной медицинской комиссии с целью исключения ИБС проводились нагрузочные тесты – велоэргометрия либо тредмил-тест. При наличии положительного либо сомнительного результата проводилась коронарнгиография. С целью диагностики синдрома обструктивного апноэ во сне, определения его степени выраженности и исключения центрального апноэ во сне на первом этапе всем пациентам было выполнено полисомнографическое исследование ночного сна с последующим делением на группы в соответствии с тяжестью выявленных обструктивных нарушений дыхания. Степень дневной сонливости оценивалась с помощью опросника по шкале Эпворта. С целью определения функционального класса ХСН и оценки толерантности к физической нагрузке после включения в исследование всем пациентам проводился тест с шестиминутной ходьбой по стандартному протоколу.

После включения в исследование всем пациентам выполняли расширенный ЭХОКГ-протокол с дополнительным определением глобальной продольной деформации левого желудочка, а также суточное мониторирование ЭКГ по стандартному протоколу. В рамках первого этапа также оценивали ряд лабораторных тестов: исследование липидного профиля (уровень в крови общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП), уровень в крови С-реактивного белка, глюкозы крови, лептина, резистина, адипонектина, NT-предшественника мозгового натриуретического пептида; забирали пробы для проведения генетического исследования. Для оценки активности процессов воспаления, фиброобразования и сердечно-сосудистого ремоделирования миокарда на биохимическом уровне оценивали концентрацию цитокинов IL-6, IL-10, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), растворимый ST2.

После включения в исследование части пациентов (n=80) со среднетяжелой и тяжелой формами синдрома апноэ во сне выполняли подбор аппаратной CPAP-терапии с эффективным устранением обструктивных нарушений дыхания во сне и рекомендациями продолжить аппаратное лечение в амбулаторных условиях. Во всех группах, включая группу контроля пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, проводили базисную медикаментозную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами по лечению ХСН и артериальной гипертензии. У части пациентов (n=46) со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС медикаментозное лечение было дополнено терапией препаратом валсартан/сакубитрилом в суточной дозе 100 мг (51,4+48,6 мг) 2 раза в сутки.

На II этапе осуществляли 12-месячное клинически контролируемое амбулаторное наблюдение пациентов с ретроспективной оценкой клинических исходов и повторным проведением ряда инструментальных и лабораторных диагностических тестов на контрольном визите пациента. Клинические исходы и характер течения ХСН оценивали по комбинированной конечной точке, включающей следующие неблагоприятные клинические события: нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, повторные госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, регистрацию пароксизмальной фибрилляции предсердий, желудочковых эктопий высоких градаций (III-V классы по Ryan) по данным суточного мониторирования ЭКГ, а также ухудшение функционального статуса (уменьшении дистанции при проведении теста шестиминутной ходьбы с переходом в более тяжелый класс по NYHA). Комбинированная конечная точка, описываемая далее как «неблагоприятное клиническое течение» регистрировалась при наступлении хотя бы одного из перечисленных выше клинических событий. При отсутствии регистрации перечисленных выше неблагоприятных клинических событий по завершению периода наблюдения (через 12 месяцев) и сохранении прежнего функционального класса по NYHA, либо при его улучшении по результатам контрольного ТШХ, характер клинического течения оценивался как «благоприятный».

Клинические методы исследования

Для определения факторов риска развития СОАС использовался валидизированный опросник «STOP BANG», риск наличия СОАС оценивался как «высокий» при наличии 3 и более ответов «да». У всех участников исследования осуществлялся сбор анамнестических

данных об уровне артериального давления и стаже артериальной гипертензии, получаемой медикаментозной терапии, а также ее эффективности и приверженности к проводимому лечению. Полученная информация сопоставлялась с данными амбулаторных карт и полученных ранее выписок из историй болезни в случае прохождения ранее стационарного обследования и лечения. Степень дневной сонливости оценивалась по шкале Эпворта. У всех участников измеряли рост и вес с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост м}^2$. Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на высоте, соответствующей середине расстояния от нижнего края XII ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. Критерием абдоминального ожирения считали $ОТ \geq 102$ см.

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) выполнялся по стандартному протоколу: в утренние часы через 3 часа после легкого завтрака до приема кардиологических препаратов. Для проведения теста в коридоре длиной 30 м были нанесены разметки через каждые 3 м дистанции. Клинически значимым при оценке в динамике считалось изменение дистанции с переходом в другой функциональный класс (ФК) в соответствии с критериями, представленными в Клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» Российского кардиологического общества (2020); IV ФК соответствует дистанция < 150 м, III – 151-300 м, II – 301-425 м, I – 426-550 м.

Лабораторные методы исследования

Исследование содержания показателей липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) а также уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе прямого доступа серии Konelab, модель Konelab prime 60, производства Termo Fisher Scientific Oy, Финляндия. Содержание СРБ определялось методом турбидиметрии, основанном на измерении иммунопреципитации.

Исследование уровня NTproBNP выполнялось на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbot, США). Использовались реагенты производства «Вектор-БЭСТ» (Россия).

Исследование содержания адипонектина, лептина, резистина и ST2 было выполнено на иммунологическом анализаторе-полуавтомате MultiskanFC производства Termo Fisher Scientific (Шанхай), методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня лептина использовались тест-системы производства DBC (США), для определения резистина и адипонектина - BioVendor (Чехия). Исследование концентрации растворимого ST2 проводилось с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (анализ Presage® ST2, Critical Diagnostics, США).

Инструментальные методы

Полисомнография

Полисомнографическое исследование проводилось в условиях стационара в специально оборудованном помещении не ранее чем через 2 часа после приема пищи по стандартному протоколу, соответствующему требованиям Американской академии медицины сна (AASM). Использовалась диагностическая система Somnolab2PSG (Weinmann, Германия). При проведении исследования осуществлялась синхронная регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), окулограммы, мышечного тонуса подбородочных мышц, дыхательного потока, экскурсии грудной клетки и брюшной стенки, актиграфии и положения тела, храпа, сатурации, электрокардиография (ЭКГ), регистрация двигательной активности нижних конечностей. При формировании отчета автоматический анализ стадий сна подвергался визуальной проверке и коррекции опытным специалистом. Для построения гипнограммы использовался протокол R&K.

Эхокардиография

Для проведения ЭхоКГ использовали аппарат Vivid S70 (GE HealthCare, США) с фазированным секторным датчиком M5Sc; применяли режимы сканирования В-, В-наведенный М-режим, доплерографию в CW-, PW- и TVI-модальностях. Оценивали

линейные и объемные параметры камер сердца, рассчитывали ФВ ЛЖ (по Симпсону); измеряли толщину стенок левого и правого желудочков, массу и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (М-режим, формула ASE с учетом избыточной массы тела (ММЛЖ/рост^{2,7})), рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (по скорости трикуспидальной регургитации при ее наличии методом доплерографии), индекс объема левого предсердия. Продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (global longitudinal strain, GLS) оценивали методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D speckle tracking imaging) при частоте кадров не менее 60/сек. После мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 3-, 4- и 2-камерных апикальных срезах определяли глобальные показатели GLS для субэндокардиальных слоев миокарда. Измерения выполнялись on-line программным модулем сканера AFI и выражались в %⁽⁻¹⁾ от исходной длины сегмента, визуализация осуществлялась по методике «бычий глаз». Систолическую функцию правого желудочка (ПЖ) оценивали из правоориентированной апикальной позиции, анализировали фракционные изменения площади ПЖ и индекс работы миокарда ПЖ (индекс Tei); также измеряли амплитуду систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Фракционное изменение площади ПЖ рассчитывалось по формуле $\Delta SPЖ = 100 * (КДП - КСП / КДП)$, где КДП – конечно-диастолическая площадь ПЖ; КСП – конечно-систолическая площадь ПЖ. Индекс работы миокарда правого желудочка (ИРМПЖ - индекс функции миокарда правого желудочка, индекс Teя) рассчитывался как соотношение суммы времени изоволюмического расслабления (IVR) и изоволюмического сокращения (IVCT) ко времени выброса: $ИРМПЖ = (IVR + IVCT) / ET$ (в норме $0,28 \pm 0,04$).

Суточное мониторирование ЭКГ

Суточное мониторирование ЭКГ (Холтер ЭКГ) проводилось с использованием диагностической системы «Кардиотехника-07—3/12» производство «Инкарт» (Россия). Для проведения стандартной 12-канальной регистрации ЭКГ использовались модифицированные грудные отведения. Регистрация проводилась в течение 24 часов. При оценке желудочковой эктопической активности использовалась классификация M. Ryan в модификации W. McKenna.

Велоэргометрия

Для проведения нагрузочных проб использовалась стресс-система для снятия и анализа ЭКГ при нагрузках Cardiovit-104 с велоэргометром производства SCHILLER (Швейцария). Использовался стандартизованный протокол, рекомендованный экспертами Американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца.

Селективная коронароангиография

Коронароангиографическое исследование выполняли с помощью ангиографической установки Innova IGS 530 (General Electric, США) с использованием лучевого артериального доступа по стандартному протоколу.

Генетические исследования

В качестве генетических маркеров с помощью полимеразной цепной реакции оценивали полиморфизмы генов: матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2, rs243865) – MMP2rs2, матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9, rs3918242) – MCP1rsMMP9, HIF-1 α (1772C>T, rs11549465) – HIF1Ars1, бета2-адренорецептора (rs1042713) – ADRB2rs1 (1); бета2-адренорецептора (rs1042714) - ADRB2rs1 (2); бета1-адренорецептора (rs1801253) – ADRB1rs1; эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) (rs1799983) – NOS3rs17.

Методика проводимой аппаратной CPAP-терапии

Для проведения аппаратной CPAP-терапии пациентами использовались аппараты Prisma 20a и Somnolance производства Levenstein (Германия). Респираторная поддержка у всех пациентов осуществлялась в режиме автоCPAP с индивидуально подобранными параметрами давления. Критерием эффективности считали остаточный ИАГ <5 в час на фоне аппаратной терапии, критерием адекватной приверженности лечению – использование аппарата не менее 4 часов за ночь, не реже 4 ночей в неделю. Оценка эффективности CPAP-

терапии и приверженности к ней проводилась при выгрузке автоматизированного отчета из памяти аппарата на контрольном визите пациента через 12 месяцев.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивался с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни. Анализ выживаемости в группах проводился с помощью метода Каплана-Мейера с использованием логрангового критерия. При анализе качественных признаков проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовался ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Для оценки эффектов СРАР-терапии использовался ковариационный анализ (ANOVA). В качестве критического уровня значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа было выбрано значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 236 включенных в исследование полностью этап наблюдения в соответствии с дизайном исследования был завершен у 207 пациентов. Остальные 29 участников выбыли из исследования досрочно, по различным причинам не явились на завершающий визит, однако летальных исходов среди них не было, что было подтверждено в ходе телефонного опроса и информации, полученной из амбулаторных карт. При анализе полученных данных у 109 из 207 участников исследования характер течения ХСН в соответствии с выбранными на этапе планирования исследования критериями был классифицирован как «неблагоприятный», остальные 98 пациентов составили группу с «благоприятным» течением. При этом, как следует из таблицы 2, пациенты групп с разным характером клинического течения значимо не отличались по основным антропометрическим показателям, сопутствующей патологии, а также характеру медикаментозной терапии артериальной гипертензии.

Таблица 2 - Характеристика групп с различным характером клинического течения ХСН (благоприятное/неблагоприятное)

Параметр	Неблагоприятное течение, n=109	Благоприятное течение, n=98	p-value
Возраст, годы	48 [38; 57]	46 [37; 55]	0,405
Вес, кг	112 [107; 124]	101 [96; 112]	0,052
Рост, см	178 [174; 181]	175 [174; 182]	0,875
ИМТ, кг/м ²	35,8 [32,7; 39,0]	33,1 [30,7; 36,1]	0,126
Стаж АГ, лет	5,5 [3; 7]	6,25 [2; 7,5]	0,156
Терапия, n (%),			
БАБ	36 (33%)	34 (35%)	0,654
иАПФ	47 (43%)	41 (42%)	0,738
АРА	39 (36%)	41 (42%)	0,686
диуретики	19 (18%)	25 (26%)	0,629
антагонисты Са	54 (50%)	54 (55%)	0,742
ХОБЛ (I-IIст), n (%)	11(10)	8(8)	0,645
Курение, n (%)	57(53)	47(48)	0,727
Заболевания опорно-двигательного аппарата, n (%)	7(7)	9(9)	0,842
ЛОР-патология, n (%)	22(20)	18(18)	0,663
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	17(16)	20(20)	0,348
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	14(13)	11(11)	0,552

Особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна

По результатам проведенного анализа была установлена значимая ассоциация отдельных полисомнографических параметров в отношении неблагоприятного характера клинического течения: ИАГ и индекса микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA). Напротив, представленность глубоких стадий и REM-сна (%) ассоциировалась с благоприятным клиническим течением (рис. 2). Уровень SPO2ср., AaI, WASO ИД, эффективность сна и степень дневной сонливости по шкале Эпворт не выявили значимых ассоциаций с характером клинического течения.

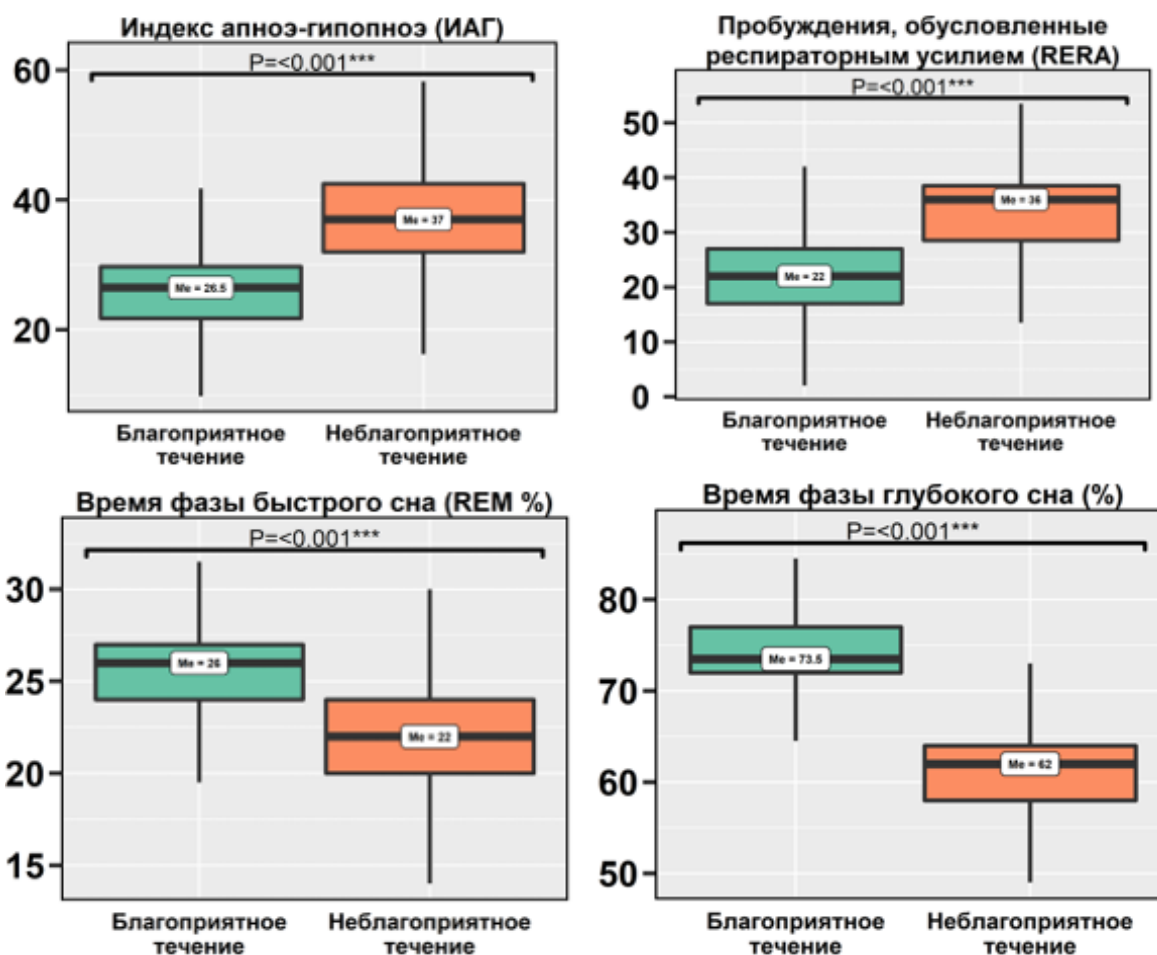


Рисунок 2 - Сравнение пациентов по основным исходным полисомнографическим параметрам в зависимости от характера клинического течения.

При оценке ассоциации исследуемых параметров с наличием повторных госпитализаций за период наблюдения результаты проведенного анализа ИАГ и RERA также показали значимую связь с клиническими исходами, тогда как остальные исследуемые показатели не продемонстрировали прогностическую значимость в отношении наличия госпитализаций (рис. 3).

В качестве предикторов ухудшения функционального статуса пациентов, оцениваемого по ТШХ себя значимо проявили лишь ИД и RERA, при этом выявленная для этих параметров тенденция к увеличению значений в подгруппе с ухудшением функционального статуса пациентов не достигла уровня статистической значимости. Остальные полисомнографические параметры не выявили значимых ассоциаций (рис. 4).

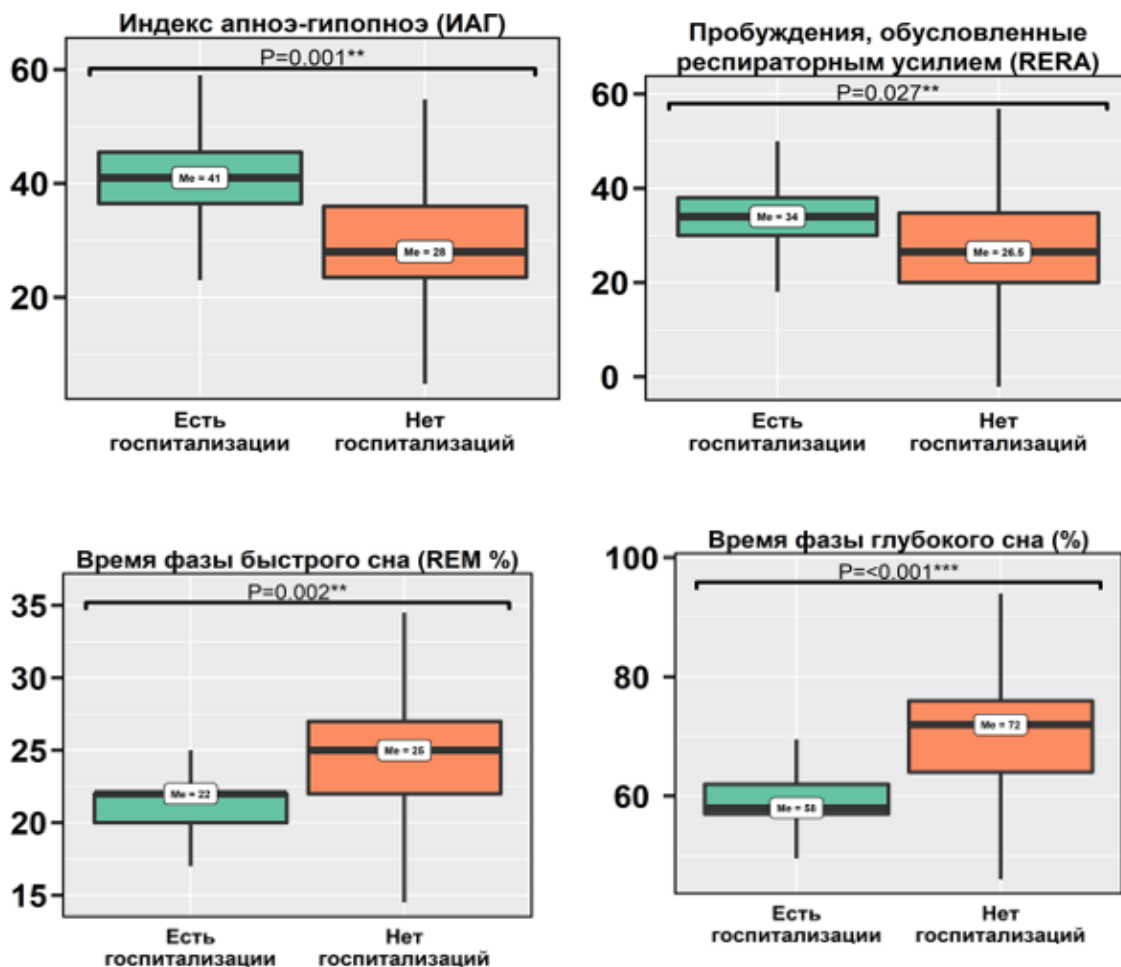


Рисунок 3 - Сравнение пациентов по основным исходным полисомнографическим параметрам в зависимости от наличия госпитализаций за период наблюдения.

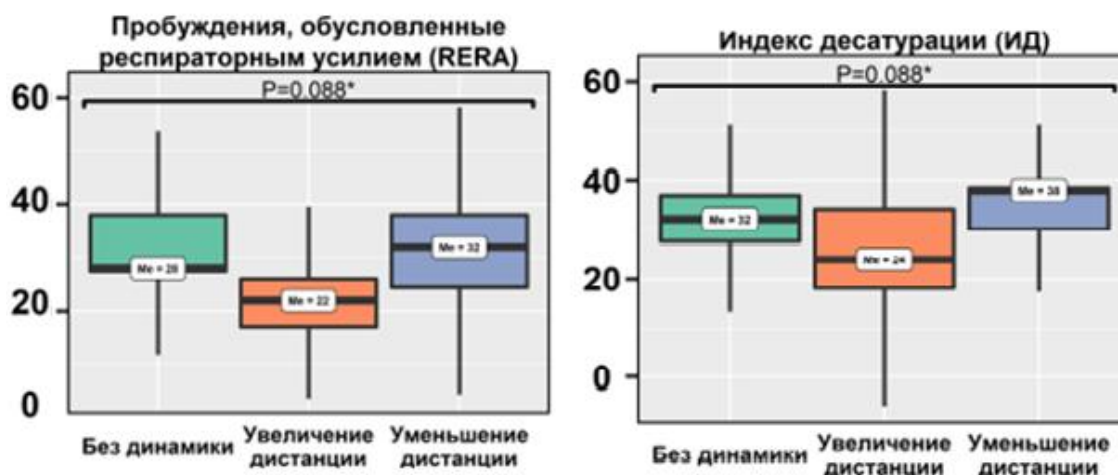


Рисунок 4 - Сравнение пациентов по оцениваемым исходным полисомнографическим параметрам в зависимости от динамики дистанции ТШХ

Проведенный анализ выявил значимые ассоциации с риском развития фибрилляции предсердий у следующих полисомнографических параметров: ИАГ обс., SPO2cp., ИД, а также дневной сонливости по шкале Эпворт. Представленность REM-сна (%) и глубокого сна ассоциировалась с благоприятным клиническим течением (рис. 5).

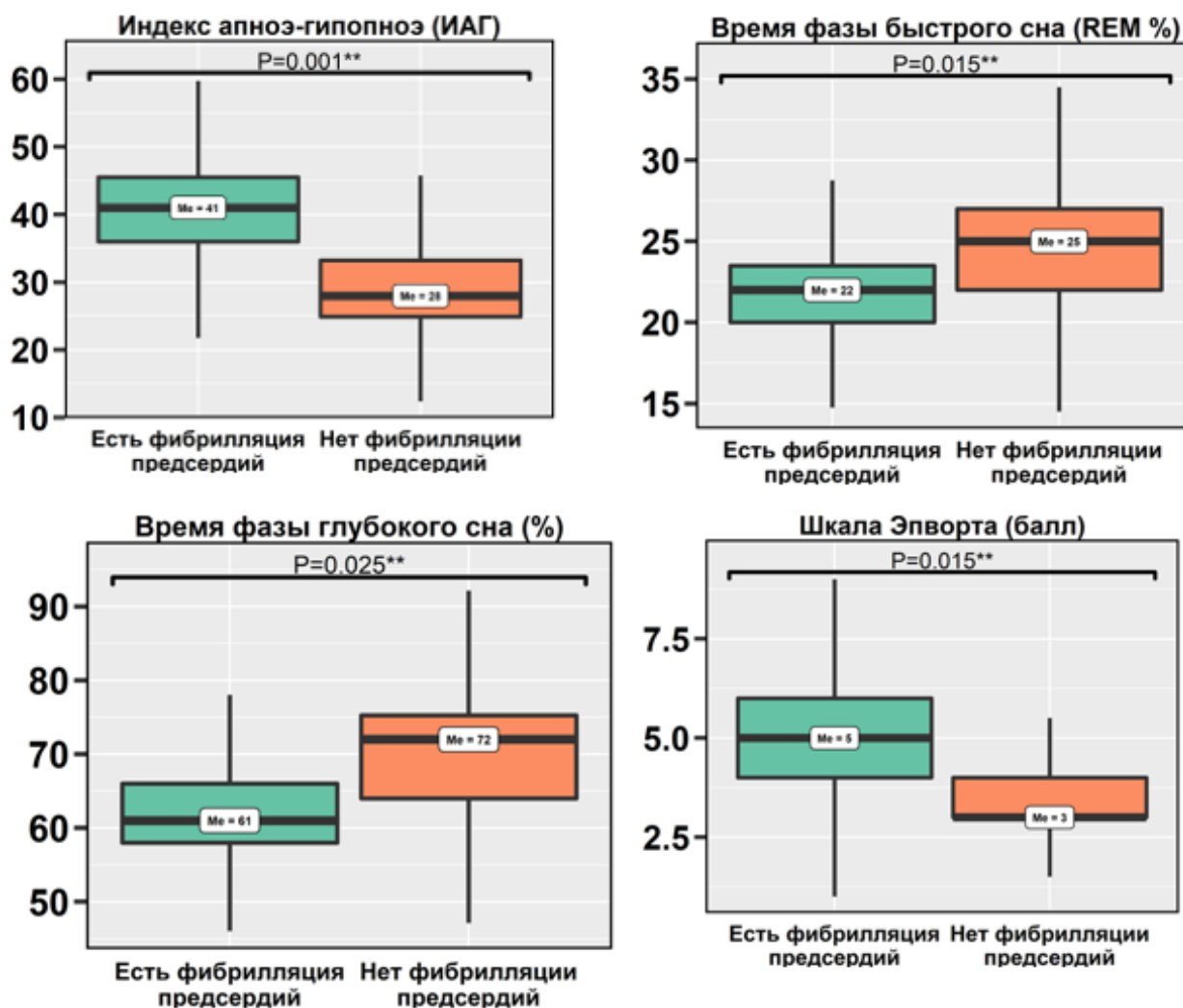


Рисунок 5 - Сравнение пациентов по основным исходным характеристикам дыхания во сне, структуры сна и дневной сонливости в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Таким образом, нами впервые были выделены особые нарушения структуры сна, характеризующиеся специфическими полисомнографическими паттернами, ассоциирующиеся с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ на фоне СОАС. Тяжесть обструктивных дыхательных расстройств во сне, оцениваемая по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), и выраженность фрагментации сна, по результатам исследования, при этом продемонстрировали свойства независимых предикторов неблагоприятных клинических исходов. Наиболее значимые ассоциации с неблагоприятным характером клинического течения сердечной недостаточности на фоне СОАС при этом были выявлены для показателя, отражающего одновременно и дыхательные расстройства, и фрагментацию сна – индекса микроактиваций, обусловленных обструктивным апноэ во сне (RERA).

Прогностическое значение исследуемых генетических маркеров в отношении характера клинического течения СНсФВ, ассоциированного с СОАС

Исследование генетических полиморфизмов HIF-1 α , MMP-2 и MMP-9 было выполнено у 76 пациентов. По исследуемым параметрам участники подгруппы были сопоставимы с общей группой участников исследования. Через 12 месяцев проспективного наблюдения 35 пациентов соответствовали критериям неблагоприятного клинического течения, при этом в 32 случаях зарегистрировано прогрессирование ХСН по данным ТШХ.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, зарегистрированные у участников генетического исследования в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, представлены в таблице 3. Оценивалась частота встречаемости исследуемых полиморфизмов

генов в зависимости от характера клинического течения, а также отдельно в зависимости от наличия повторных госпитализаций, регистрации пароксизмальной фибрилляции предсердий и дистанции ТШХ.

При этом были выявлены ассоциации с клиническими исходами лишь для полиморфизмов HIF-1 α , MMP-2 и MMP-9, в отношении которых был проведен более детальный анализ. По данным логистической регрессии, далее было установлено, что генотип T/T гена HIF-1 α был значимо ассоциирован с высоким риском неблагоприятного течения ХСН (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,307-5,80; p=0,004) и развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,307-5,801; p=0,039) (таблица 3). Было также выявлено, что носительство генотипа T/T ассоциировано с тяжелым течением СОАС (p=0,006) и повышением активности NT-proBNP (p=0,044), а также достоверно коррелирует с отдельными ЭХОКГ показателями ремоделирования миокарда левых и правых камер сердца: продольным размером левого предсердия (p=0,002), площадью правого предсердия (p=0,031) и фракционным изменением площади правого желудочка (p=0,009).

Таблица 3 - Риск развития неблагоприятных сердечной сосудистых событий в зависимости от полиморфизмов гена HIF-1 α (1772C>T, rs11549465)

Ген	Генотип	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
Неблагоприятное клиническое течение (комбинированная конечная точка)				
HIF-1α 1772C>T, rs11549465	T/T	0,530	0,275-1,020	0,652
	C/T	1,124	0,572-2,210	0,217
	C/C	2,056	1,209-7,735	0,304
Прогрессирование сердечной недостаточности по ТШХ				
HIF-1α 1772C>T, rs11549465	T/T	2,753	1,307-5,80	0,004
	C/T	0,651	0,314-1,350	0,439
	C/C	0,697	0,363-1,349	0,332
Развитие фибрилляции предсердий				
HIF-1α 1772C>T, rs11549465	T/T	2,753	1,307-5,801	0,039
	C/T	0,690	0,363-1,349	0,637
	C/C	0,651	0,314-1,349	0,278
Повторные госпитализации				
HIF-1α 1772C>T, rs11549465	T/T	1,8372	1,006-5,423	0,675
	C/T	1,0123	0,832-2,086	0,645
	C/C	0,6013	0,571-1,018	0,912
Примечание. ДИ – доверительный интервал, HIF-1 α - фактор, индуцируемый гипоксией- α				

При исследовании полиморфизмов MMP-2 и MMP-9 были получены статистически значимые ассоциации генотипа G/A полиморфизма rs3918242 MMP-9 с неблагоприятным характером клинического течения СНсФВ на фоне СОАС, и снижением толерантности к физической нагрузке по ТШХ. Согласно данным регрессионного анализа, наличие генотипа G/A гена MMP-9 (rs3918242) было ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,73 раза (ОШ 3,73 (2,18-11,76), p=0,012) (рис. 6), а риска прогрессирования ХСН в 5,34 раза (ОШ 5,34 (1,81-23,12), p=0,001) (рис. 7).

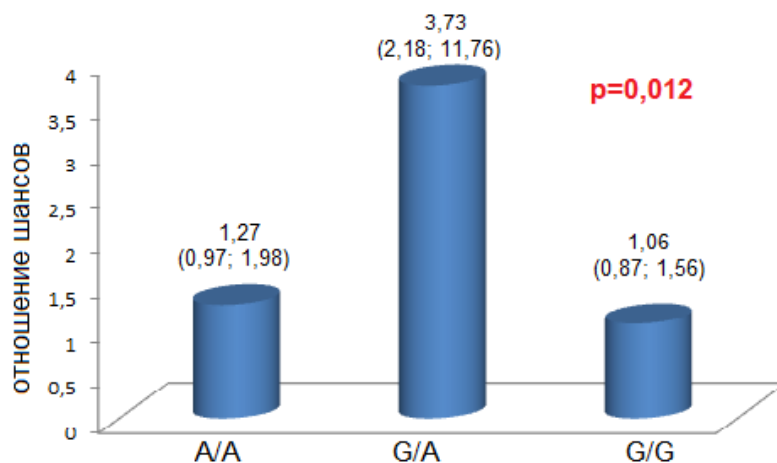


Рисунок 6 - Риск развития неблагоприятного характера клинического течения в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242)

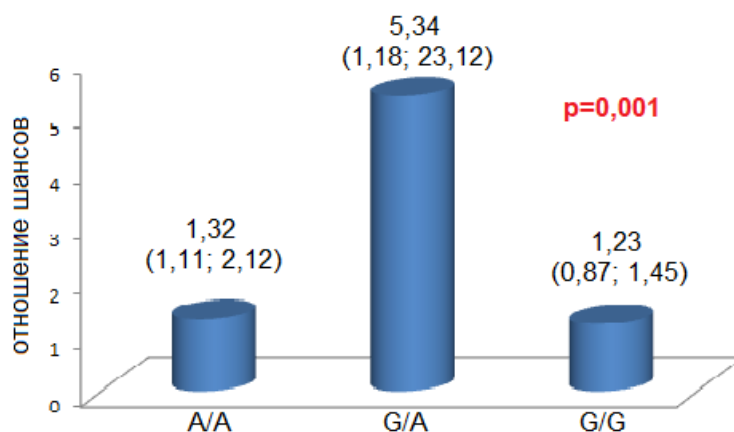


Рисунок 7 - Риск ухудшения функционального класса ХСН (оцениваемый по ТШХ) в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242)

Таким образом, в ходе исследования были впервые выявлены гены-предикторы неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Наибольшее прогностическое значение при этом было выявлено для отдельных полиморфизмов генов определяющих экспрессию матричной металлопротеиназы -9 (ММП-9) и гипоксией–индуцированного фактора (HIF-1 α). Носительство данных генотипов ассоциировалось со снижением функционального статуса пациентов, оцениваемого по ТШХ, увеличением риска развития фибрилляции предсердий и сопровождалось более выраженным структурным ремоделированием левых и правых камер сердца.

Структурное ремоделирование сердца и роль эхокардиографических маркеров при оценке клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС

Обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания по ряду эхокардиографических параметров: толщине задней стенки левого желудочка ($P=0,003$ [95% ДИ: -0,1; 0]), толщине межжелудочковой перегородки ($P=0,038$ [95% ДИ: -0,2; 0]), индексу массы миокарда левого желудочка ($P=0,001$ [95% ДИ: -18,6; -5,8]), TAPSE ($P<0,001$ [95% ДИ: 0,2; 0,5]), глобальной продольной деформации ($P=0,019$ [95% ДИ: -5,1; -0,7]), пиковой скорости трикуспидальной регургитации ($P=0,027$ [95% ДИ: -0,1; 0]), индексу объема ЛП ($P=0,049$ [95% ДИ: -2; 0]), как показано на рисунке 8. Также были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием госпитализаций за период наблюдения по

глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка ($P=0,005$ [95% ДИ: 1,7; 7]) и индексу объема левого предсердия ($P=0,032$ [95% ДИ: 0; 2]), как показано на рисунке 9.

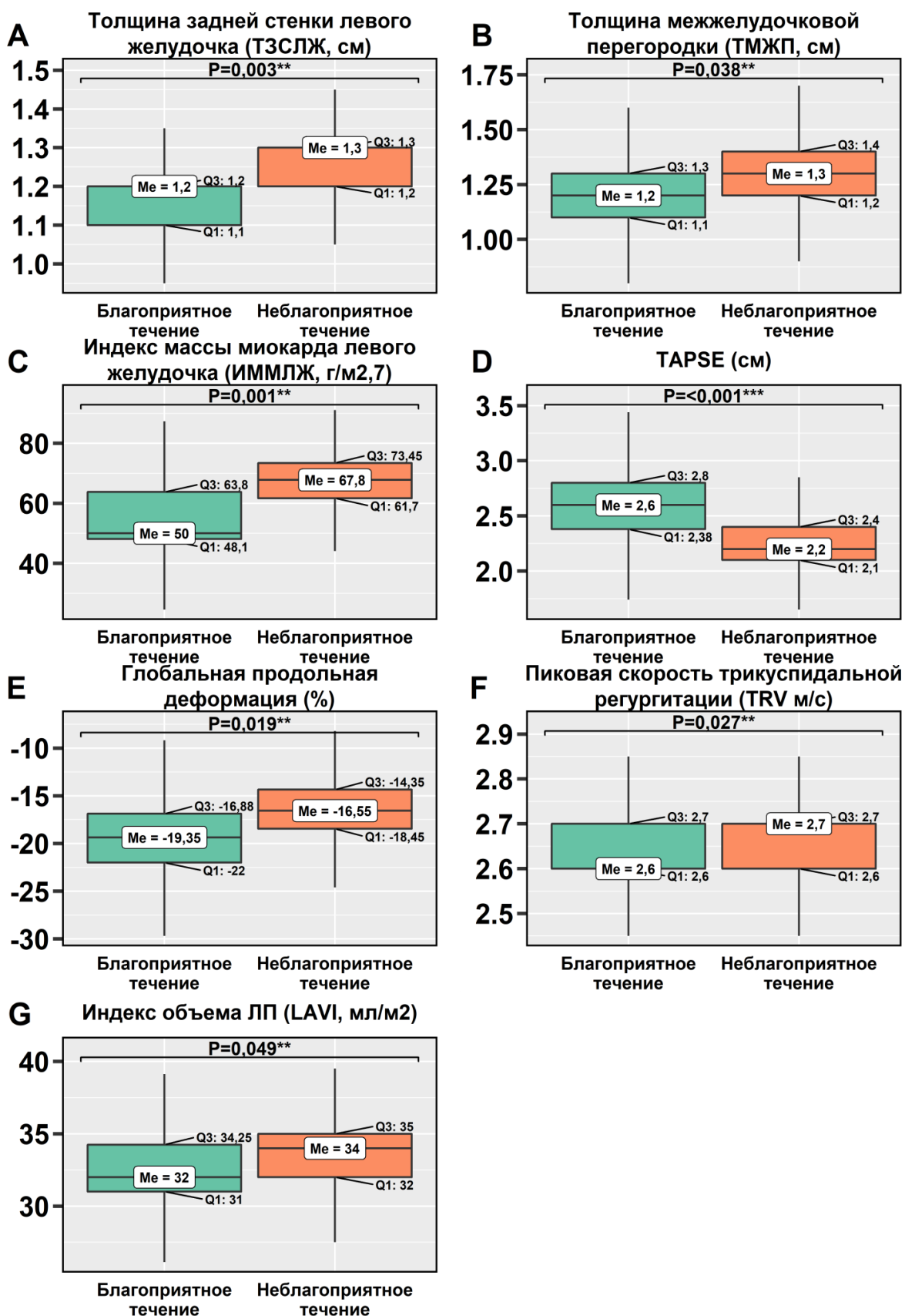


Рисунок 8 - Сравнение пациентов по эхокардиографическим показателям в зависимости от характера клинического течения

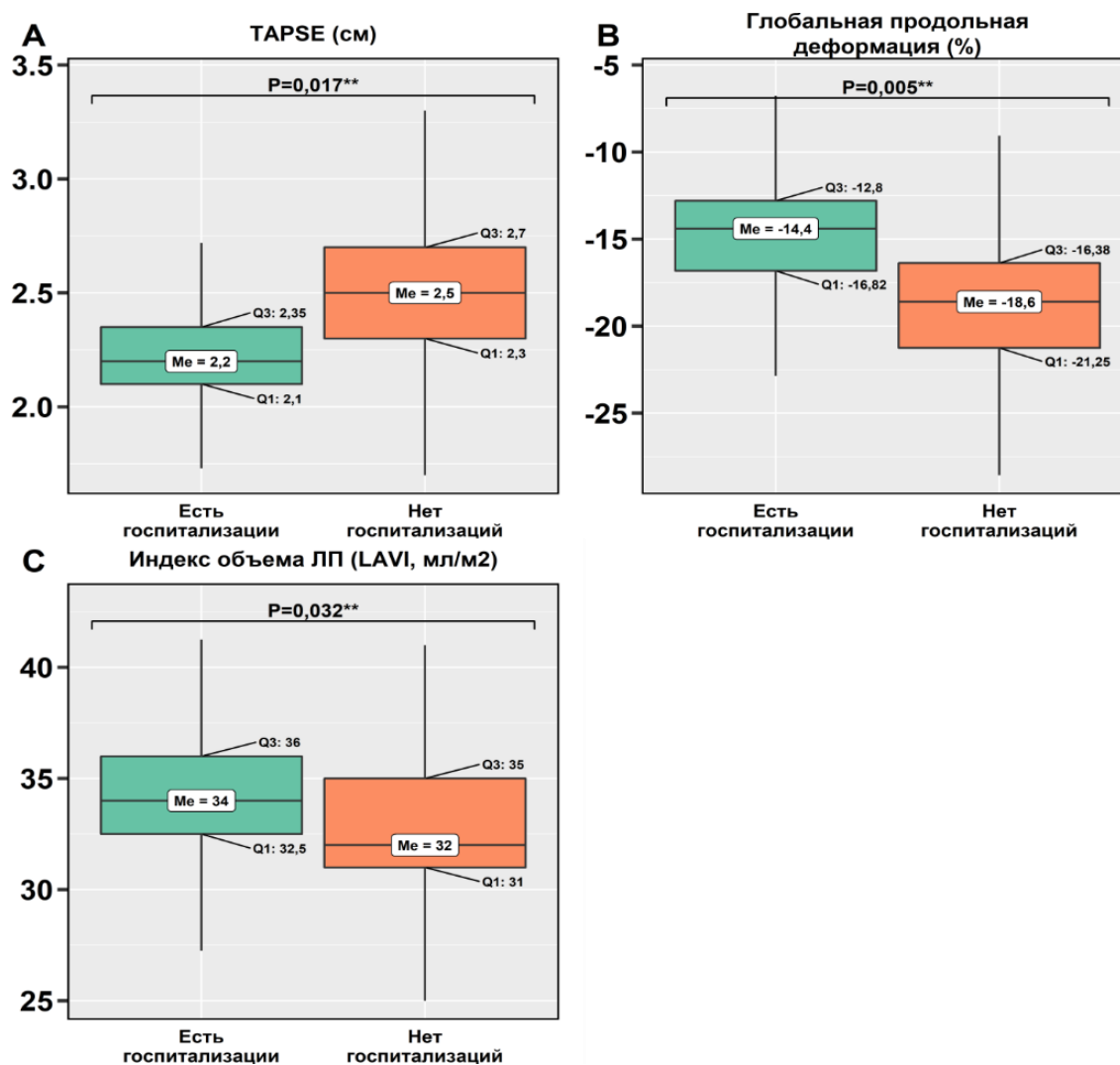


Рисунок 9 - Сравнение пациентов по исследуемым эхокардиографическим показателям в зависимости от наличия госпитализаций

Следующим этапом было выполнено построение логистических регрессионных моделей зависимости характера клинического течения и наличия госпитализаций от эхокардиографических показателей. По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность неблагоприятного клинического течения среди оцениваемых эхокардиографических предикторов вносят TAPSE (мм) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м^{2,7}). Свободный член, коэффициенты регрессионной модели, отношения шансов прогноза неблагоприятного клинического течения представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты логистической регрессии. Зависимая переменная – характер клинического течения

	β	B	OR [95% ДИ]
Intercept	-11,338*	4,533	
TAPSE (мм)	0,81***	0,231	2,248 [1,529-3,843]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ^{2,7})	-0,135**	0,044	0,874 [0,79-0,942]

Примечания: Отношение правдоподобия $p < 0,001^{***}$, тест Хосмера-Лемешоу, $p = 0,046$, псевдо R²: 0,631, Предсказательная точность (accuracy) 88%, AUC=0,906, пороговая вероятность 0,47, чувствительность 82%, специфичность 90%. P-value: $< 0,1$, * $< 0,05$, ** $< 0,01$, *** $< 0,001$.

Исходя из полученного регрессионного уравнения, вероятность благоприятного клинического течения определяется как $p=1/(1+\exp^{-(-11.338+0.81x-0.135y)})$, где «x» – TAPSE (мм), «y» – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м^{2.7}), exp – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. Увеличение TAPSE (мм) на 1 единицу (мм) повышает шансы благоприятного течения заболевания в 2.248 [95% ДИ: 1.529-3.843] раз. Увеличение индекса массы миокарда левого желудочка на 1 единицу (г/м^{2.7}) изменяет шансы благоприятного течения заболевания в 0.874 [95% ДИ: 0.79-0.942] раз.

По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность госпитализаций среди оцениваемых эхокардиографических предикторов вносят: TAPSE (мм), глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (GLS, %) и фракция выброса левого желудочка (ФВ, %). Свободный член, коэффициенты регрессионной модели, отношения шансов прогноза неблагоприятного клинического течения представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты логистической регрессии

	B	β SE	OR [95% ДИ]
Intercept	-28,783**	11,204	
TAPSE (мм)	0,448*	0,199	1,565 [1,112-2,47]
Глобальная продольная деформация (%)	-0,275**	0,107	0,759 [0,595-0,916]
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %)	0,232	0,122	1,262 [1,01-1,645]

Примечания: Отношение правдоподобия P<0,001***, тест Хосмера-Лемешоу P=0,064, псевдо R2: 0,443, Предсказательная точность (accuracy) 88%, AUC=0.857, пороговая вероятность 0.6, чувствительность 91%, специфичность 69%. P-value: <0,1, *< 0,05, **<0,01, ***<0,001.

Исходя из полученного регрессионного уравнения, вероятность отсутствия госпитализаций определяется как $p=1/(1+\exp^{-(-28.783+0.448x-0.275y+0.232z)})$, где «x» – TAPSE (мм), «y» – глобальная продольная деформация (%), «z» – фракция выброса левого желудочка (ФВ, %), exp – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. Увеличение TAPSE на 1 единицу увеличивает шансы отсутствия госпитализаций в 1,565 [95% ДИ: 1,112-2,47] раз. Увеличение глобальной продольной деформации (уменьшение по модулю) изменяет шансы отсутствия госпитализаций в 0.759 [95% ДИ: 0.595-0.916] раз. Увеличение фракции выброса левого желудочка на 1 единицу увеличивает шансы отсутствия госпитализаций в 1.262 [95% ДИ: 1.01-1.645] раз. Наиболее оптимальные значения чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 60,0%. Модель обладает высокими значениями чувствительности (91%) и средней специфичностью (69%)

Дополнительно был проведен корреляционный анализ исследуемых эхокардиографических маркеров с показателями выраженности дыхательных расстройств во сне и показателями структуры сна. В результате были выявлены значимые корреляции показателей ИАГ и RERA с рядом эхокардиографических параметров: ИАГ со значением ИММЛЖ (rho =0.394; P=0.002) и GLS (rho =0.414; P=0.001), а RERA - со значением ИММЛЖ (rho=0.46; P=0.006), GLS (rho =0.419; P=0.015) и TAPSE (rho =0.323; P=0.012), где rho –коэффициент корреляции Спирмена.

Таким образом, наиболее значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, по данным проведенного исследования, был определен показатель глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, а также ряд показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, степень его гипертрофии (E/A, LAVI, ИММЛЖ) и сократительную функцию правого желудочка (TAPSE).

Прогностическое значение биохимических маркеров при прогрессировании СНсФВ, ассоциированной с СОАС

Анализ полученных данных показал наличие статистически значимых различий в группах с разным характером клинического течения лишь у следующих биохимических маркеров: ST2, NT-proBNP и VEGF, как следует из таблицы 6.

Таблица 6 - Значение биохимических маркеров в подгруппах с различным характером клинического течения сердечной недостаточности

Показатель	Неблагоприятное клиническое течение n=109	Благоприятное Клиническое течение n=98	p-value
Общий холестерин(ммоль/л)	4,35 (3,2; 5,98)	4,4 (3,6; 5,4)	0,834
ЛПНП (ммоль/л)	1,99 (1,3; 3,34)	2,6 (1,8; 3,42)	0,606
ЛПВП (ммоль/л)	1,26 (1,17; 1,79)	1,23 (1,06; 1,54)	0,432
Триглицериды (ммоль/л)	1,5 (1,14; 2,23)	1,6 (1,25; 2,2)	0,815
HbA1c (%)	5,8 (5,5; 7,6)	5,6 (5,3; 7,5)	0,091
CRP (г/л)	4 (3; 7)	4 (3; 5)	0,869
NT-proBNP (пг/мл)	417,9 (252,2; 1238,2)	222 (150,2; 323,9)	0,026
sST2 (нг/мл)	30,7 (25,36; 40,09)	25,93 (21,56; 37,3)	<0,001
VEGF (пг/мл)	637,9 (541,9; 878,3)	242,8 (131,4; 405,9)	<0,001
IL-10 (нг/мл)	4,19 (3,31; 5,51)	4,22 (3,14; 7,27)	0,772
IL-6 (нг/мл)	1,56 (1,21; 2,38)	1,86 (0,79; 3,78)	0,724
Лептин(нг/мл)	5,8 (2,34; 7,45)	5,6 (2,15; 6,28)	0,689
Адипонектин(нг/мл)	9,6 (8,82-10,25)	9,2 (8,8-10,14)	0,824
Резистин(нг/мл)	11,8 (5,67-13,75)	10,8 (7,34-14,22)	0,784

CRP – C-reactive protein; ; HbA1c – glucoside hemoglobin; IL – interleukin; sST2 - soluble ST2; VEGF - vascular endothelial growth factor.
Примечания: Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль; 3 квартиль]"/"Число наблюдений (%)"; P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы].

Выполненный далее ROC-анализ показал высокую прогностическую значимость в отношении характера клинического течения сердечной недостаточности лишь у двух исследуемых маркеров – ST2 и VEGF. При этом ST2 продемонстрировал высокое прогностическое значение как для исследуемого комбинированного клинического исхода – композитной конечной точки, определяемой, как характер клинического течения, - так и для ее отдельных основных составляющих – прогрессирования сердечной недостаточности по ТШХ, повторных госпитализаций и развития пароксизмов фибрилляции предсердий за исследуемый период (рисунки 10, 11, 12), в то время как NT-proBNP (p=0,081; AUC 0,619), вчСРБ (p=0,869; AUC=0,511), IL-6, IL-10 не являлись прогностическими маркерами в отношении риска развития неблагоприятных событий у участников исследования. Не были выявлены значимые ассоциации с характером клинических исходов и для уровня исследуемых адипокинов – лептина, резистина и адипонектина. Далее был проведен более детальный анализ прогностической роли ST2.

По данным проведенного ROC-анализа «точкой отсечения» – cut off для значений ST2, характеризующей развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью данного критерия 65,71% при специфичности 86,11%, является концентрация sST2 $\geq 29,67$ нг/л (AUC 0,773; p<0,0001). Далее, в соответствии с данными ROC-анализа, все больные были разделены на 2 группы в зависимости от показателя «cut off» ST2: в 1-ю группу вошли 84 больных с уровнем ST2 $\geq 29,67$ нг/л, во 2-ю группу – 123 пациента с уровнем ST2 <29,67 нг/л. Пациенты с гиперэкспрессией ST2 ($\geq 29,67$ нг/л) имели более высокий ИАГ (p=0,049), меньшую Δ СПЖ (p=0,027), больший индекс массы миокарда

левого желудочка (ИММЛЖ) ($p=0,013$) и сниженный показатель GLS ($p=0,032$). По остальным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы на момент включения в исследование. ST2 достоверно коррелировал с параметрами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): ФВ ЛЖ ($r=-0,301$), GLS ($r=-0,545$), конечным систолическим объемом ЛЖ (КДО ЛЖ) ($r=0,453$), конечным диастолическим объемом ЛЖ (КСО ЛЖ) ($r=0,396$), конечным систолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) ($r=0,373$), конечным диастолическим размером ЛЖ (КСР ЛЖ) ($r=0,288$).

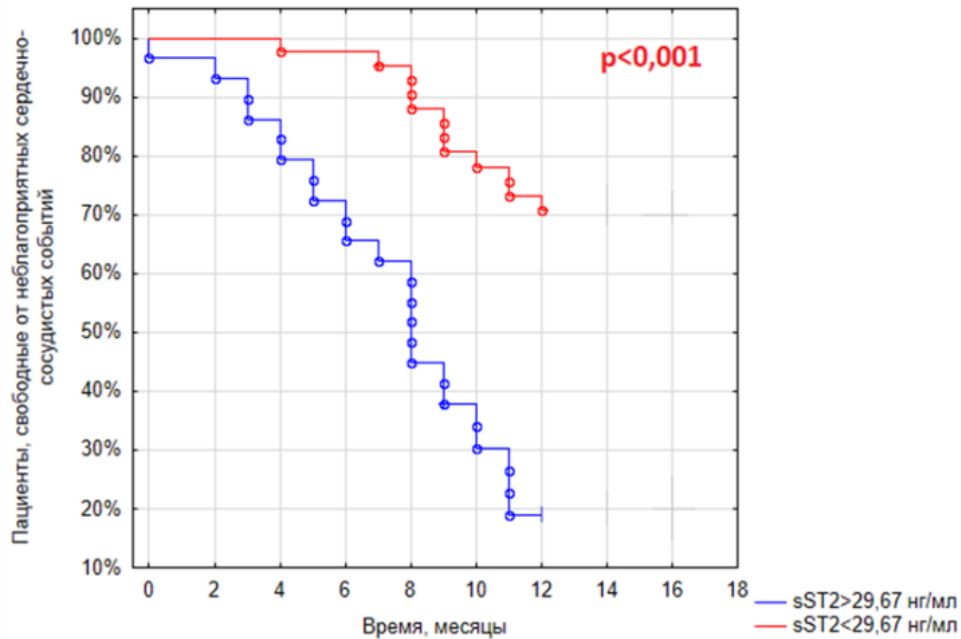


Рисунок 10 - Роль ST2 в оценке риска наступления комбинированной точки (кривые Каплана-Майера)

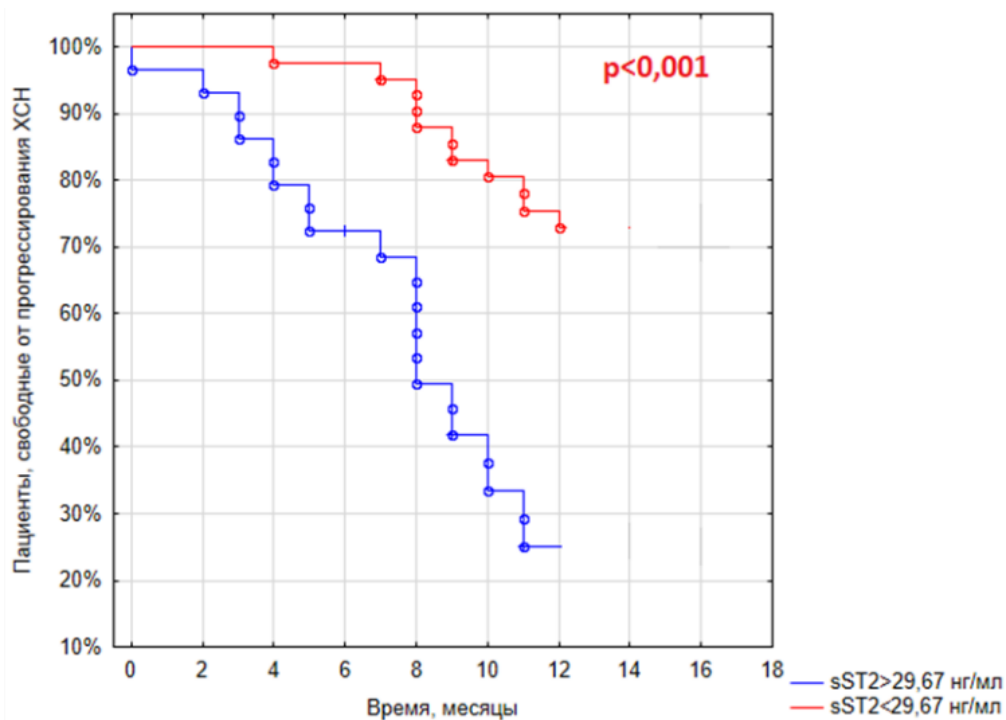


Рисунок 11 - Роль ST2 в оценке риска прогрессирования ХСН по ТШХ (кривые Каплана-Майера)

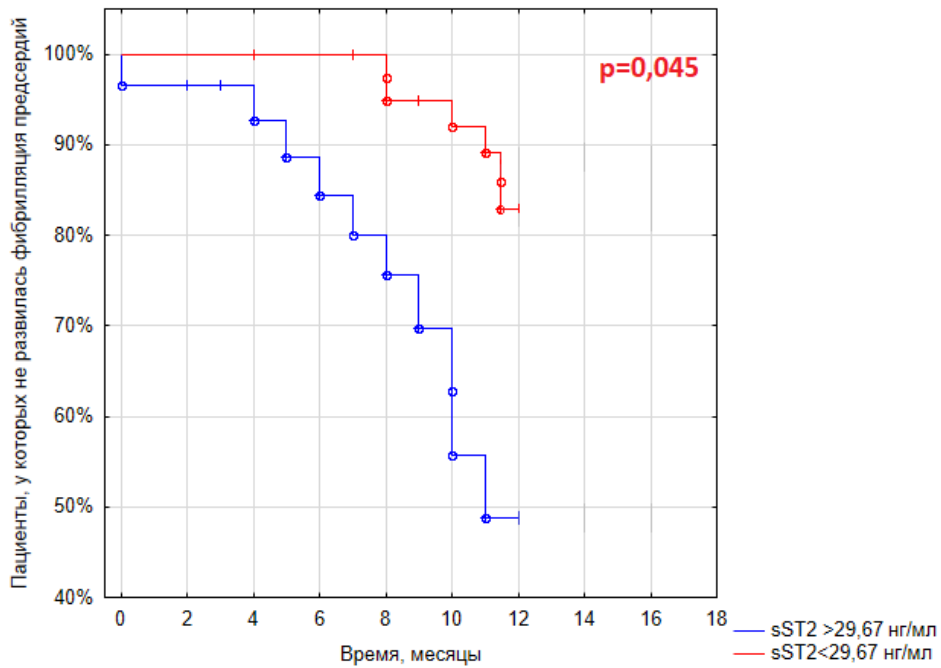


Рисунок 12 - Роль ST2 в оценке риска развития фибрилляции предсердий (кривые Каплана-Майера)

Дополнительно был проведен объединенный ROC-анализ с учетом обоих биомаркеров ST2 и NT-proBNP. При этом добавление NT-proBNP существенно не повлияло на степень корреляции ST2 с клиническим течением и исходами (рисунки 13 и 14). Растворимый ST2 был более точным предиктором, чем NT-proBNP.

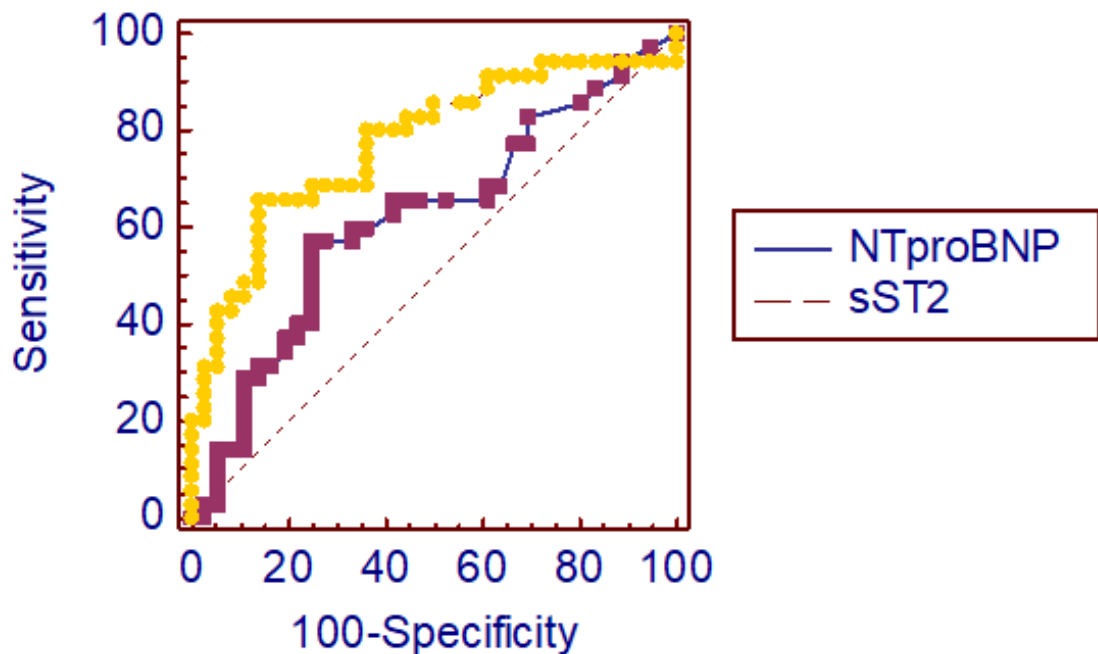


Рисунок 13 - Сравнение ROC-кривых: растворимый ST2 и NT-proBNP

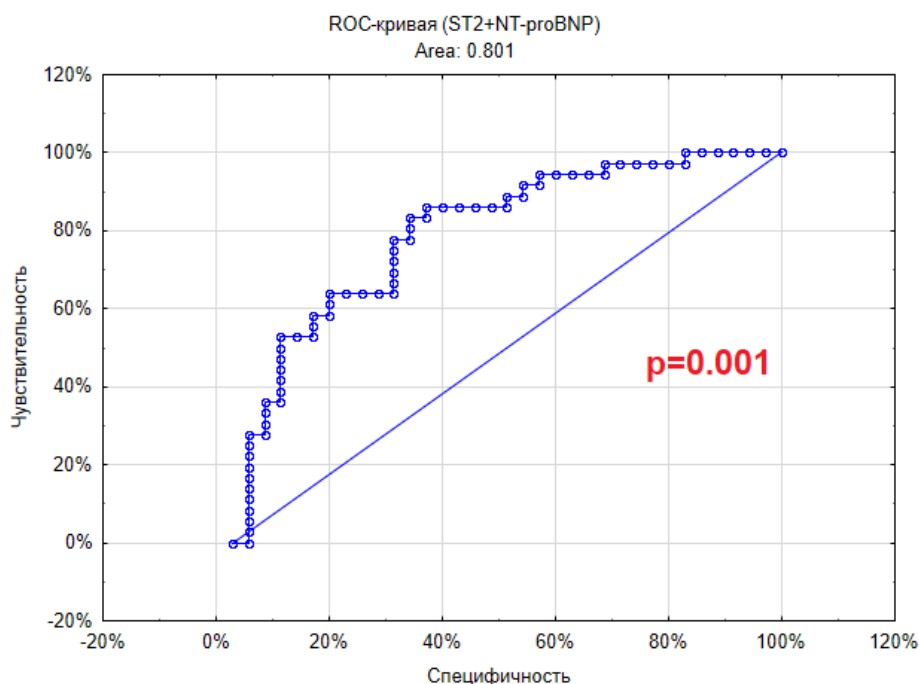


Рисунок 14 - ROC-кривая с учетом комбинированного определения растворимого ST2 и NT-proBNP

Таким образом, результаты исследования указывают на высокую предсказательную значимость биомаркера ST2 в отношении наступления неблагоприятных клинических исходов и ухудшения функционального статуса пациентов с СНсФВ и СОАС, кроме того, его уровень коррелировал с эхокардиографическими признаками более раннего ремоделирования сердца, превосходя по своему прогностическому потенциалу «классический» биомаркер NT-proBNP. Также были выявлены достоверные ассоциации уровня VEGF с характером клинического течения сердечной недостаточности у участников исследования, а концентрации IL-10 с другим не менее важным в прогностическом аспекте клиническим исходом – риском повторных госпитализаций.

Влияние аппаратной СРАР-терапии на клиническое течение СНсФВ, ассоциированной с СОАС

При проведении ретроспективного анализа после 12-ти месячного периода наблюдения было обнаружено, что из 207 участников исследования 80 пациентов получали аппаратную СРАР-терапию, а 127 составили группу контроля. При этом на этапе включения данные группы были однородны по основным антропометрическим и клиническим показателям.

При отсутствии значимых различий по наступлению выбранной комбинированной точки – характеру клинического течения, было выявлено значимое положительное влияние СРАР-терапии на составляющие ее отдельные клинические исходы – частоту повторных госпитализаций и функциональный статус пациентов, оцениваемый по динамике ТШХ (таблица 7). В группе с СРАР-терапией госпитализации на 16% (95% ДИ: 4, 29) встречались значимо реже ($P=0,011$). Также была определена отчетливая тенденция к увеличению дистанции по ТШХ при проведении СРАР-терапии ($P=0,065$).

Был проведен также анализ возможного влияния аппаратной СРАР-терапии на динамику уровня исследуемых биохимических маркеров сердечной недостаточности – NT-proBNP и ST2 (таблица 8).

Таблица 7 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения СРАР-терапии

Исходы лечения СРАР-терапия	Не проводилась (n=127)	Проводилась (n=80)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Летальные исходы	1	1		2
Острые коронарные события	3	3		6
Мозговые инсульты	1	1		2
Благоприятное клиническое течение	60 (47%)	39 (49%)	0,887 [-17, 13]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	67 (53%)	41 (51%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	17 (13%)	17 (21%)	0,065*	34 (16%)
Увеличение дистанции	47 (37%)	36 (45%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	63 (50%)	27 (34%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	44 (35%)	19 (24%)	0,121 [-3, 24]	63 (30%)
Нет	83 (65%)	61 (76%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	43 (34%)	14 (17%)	0,011** [4, 29]	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, ***P-value < 0,001.				

Таблица 8 - Динамика биохимических маркеров в зависимости от проведения СРАР-терапии

Биохимические маркеры СРАР-терапия	Не проводилась (n=127)	P-value [95% ДИ]†	Проводилась (n=80)	P-value [95% ДИ]†
NT-proBNP до лечения (пг/мл)	279,03±142,09	0,9 (-18,75; 16,48)	231,25±154,85	0,52 (-14,94; 29,31)
NT-proBNP после лечения (пг/мл)	280,17±152,83		224,07±138,6	
sST2 до лечения (нг/мл)	34,47±11,34	0,01** (-3,67; -0,63)	29,3±10,66	0,28 (-2,18; 0,63)
sST2 после лечения (нг/мл)	36,61±14,35		30,08±10,79	
†P-значения парного теста Стьюдента [95% ДИ для разности средних].				
*P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001				

Обнаружены статистически значимые различия по динамике ST2 (нг/мл) при отсутствии проведения СРАР-терапии (P=0,01 [95% ДИ: -3,67; -0,63]) – значимое увеличение концентрации ST2 при отсутствии значимой динамики в группе с проводившейся СРАР-терапией. Также были обнаружены статистически значимые различия для динамики ряда эхокардиографических параметров: ТМЖП, ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, СДЛА, показателей E/A и E/e', а также индекса LAVI. В группе с СРАР-терапией отмечалось увеличение GLS (с -17,34 %; ДИ 95% -17,91; до -18,4 %; ДИ 95% -17,68; p=0,03), уменьшение E/A (с 0,92; ДИ 95% 0,9;

до 0,8 ДИ 95% 0,82; $p < 0,001$), E/e' (с 13,88 ДИ 95% 13,62; 12,91; ДИ 95% 13,11; $p < 0,001$), LAVI (с 33,2; ДИ 95% 32,69; до 31,7; ДИ 95% 32,39; $p < 0,001$), систолическую функцию правого желудочка – увеличение значений TAPSE (с 2,41; ДИ 95% 2,35 до 2,61; ДИ 95% 2,62; $p < 0,001$).

Исследование предикторов эффективности аппаратной СРАР-терапии при СНсФВ, ассоциированной с СОАС

Были исследованы вероятные предикторы эффективности аппаратной СРАР-терапии, оценена их прогностическая роль. Все пациенты, получавшие СРАР-терапию, были поделены на «респондеров» и «нереспондеров». Респондеры должны были соответствовать всем учитываемым критериям благополучного течения заболевания. Данные критерии были использованы в качестве переменных ввода 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) (рис. 15). Средний кластер пациентов определен как «серая зона» по ответу на СРАР-терапию и исключен из дальнейшего анализа.

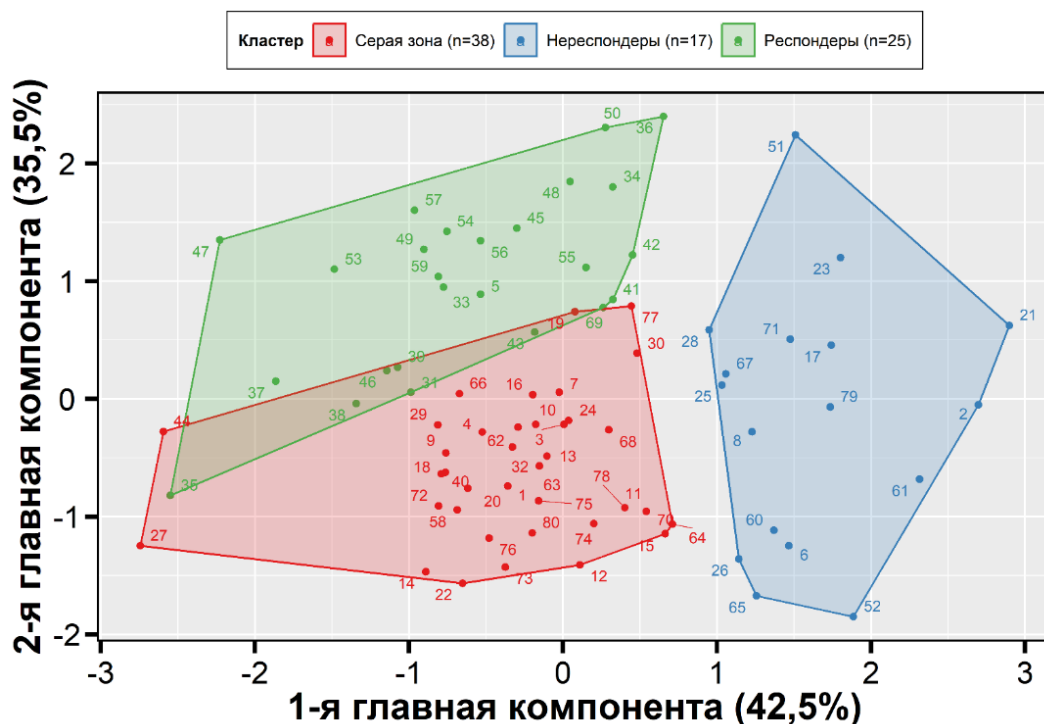


Рисунок 15 - Результаты кластерного анализа по ответу пациентов на СРАР-терапию

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» – индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ), «y» – диастолическая дисфункция (E/A), «z» – глобальная продольная деформация (%), \exp – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения (таблица 9). При повышении ИАГ, отношения E/A и глобальной продольной деформации (с учетом принятых отрицательных по вектору значений этого параметра) вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания в кластер респондеров) увеличивается. Увеличение ИАГ на 1 единицу (мм) изменяет шансы ответа на СРАР-терапию в 0.814 [95% ДИ: 0.647-0.945] раз, отношения E/A – в $< 0,001$ [95% ДИ: $< 0,001$ -1.016] раз, глобальной продольной деформации – в 0.82 [95% ДИ: 0.638-1.01] раз. Наиболее оптимальные значения точности (ассурагу), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 53%. Модель обладает высокой специфичностью (80%) и чувствительностью (90%).

Таблица 9 - Результаты логистической регрессии оценки эффективности СРАР-терапии

	β	β SE	OR [95% ДИ]
Intercept	16.857*	7,752	
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	0.206*	0,096	0.814[0.647-0.954]
Диастолическая дисфункция (Е/А)	13.709·	7,632	0[0-1.016]
Глобальная продольная деформация (%)	-0.199·	0,112	0.82[0.638-1.01]
Примечание: общая оценка модели: отношение правдоподобия $p < 0,001^{***}$, псевдо R ² : 0,481, Предсказательная точность (accuracy) 89%, AUC=0,873, пороговая вероятность 0,53, чувствительность 90%, специфичность 80%.			

Таким образом, аппаратная СРАР-терапия продемонстрировала отчетливое положительное влияние на оцениваемые клинические исходы, что сопровождалось также менее выраженными эхокардиографическими признаками структурного ремоделирования сердца при их динамической оценке. В качестве наиболее значимых характеристик фенотипа-респондера СРАР-терапии в ходе проведенной исследовательской работы была определена тяжесть обструктивных дыхательных расстройств во сне, оцениваемая по ИАГ, и наличие ранних эхокардиографических признаков диастолической дисфункции левого желудочка. Появление ранних признаков систолической дисфункции, характеризующихся нарушением GLS, напротив снижало вероятность клинического успеха СРАР-терапии.

Оценка клинической эффективности медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС

Далее была выполнена сравнительная оценка клинических исходов в зависимости от лечения сакубитрилом/валсартаном. На первом этапе анализ был проведен в группе пациентов не получающих СРАР-терапию. При этом были обнаружены статистически значимые различия по характеру клинического течения ($p < 0,001$), динамике теста 6-минутной ходьбы ($p = 0,024$), частоте фибрилляции предсердий ($p = 0,043$) и госпитализаций ($p = 0,001$) за период наблюдения в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан. На фоне терапии сакубитрилом/валсартаном благоприятное клиническое течение встречалось на 45% (95% ДИ: 24; 55) чаще, а фибрилляция предсердий и госпитализации на 21% (95% ДИ: 5; 34) и 34% (95% ДИ: 19; 41) реже, чем при ее отсутствии.

Затем была выполнена сравнительная оценка возможного влияния сакубитрила/валсартана на клинические исходы в группе пациентов, получающих аппаратную СРАР-терапию (таблицы 10, 11).

В результате обнаружены статистически значимые различия по характеру клинического течения ($p = 0,025$), в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан в сочетании с СРАР-терапией. При проведении медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном в дополнение к СРАР-терапии благоприятное клиническое течение встречалось на 33% (95% ДИ: -61; -4) чаще. Таким образом, назначение сакубитрила/валсартана сопровождалось по итогам исследования дополнительным значимым положительным влиянием на клинические исходы, функциональный статус пациентов, а также ключевые эхокардиографические параметры, оцениваемые в динамике.

Полученные данные позволяют рассматривать медикаментозное лечение сакубитрилом/валсартаном в качестве перспективной патогенетически оправданной терапевтической стратегии лечения пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

Таблица 10 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном (без СРАР-терапии)

Исходы лечения терапия сакубитрилом /валсартаном	Не проводилась (n=99)	Проводилась (n=28)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	37 (37%)	23 (82%)	<0.001*** [-64, -25]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	62 (63%)	5 (18%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	13 (13%)	4 (14%)	0.024**	34 (16%)
Увеличение дистанции	31 (31%)	16 (57%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	55 (56%)	8 (29%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	39 (39%)	5 (18%)	0.043** [2, 41]	63 (30%)
Нет	60 (61%)	23 (82%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	41 (41%)	2 (7%)	0.001** [18, 50]	57 (28%)
Нет	58 (59%)	26 (93%)		150 (72%)
Примечание. †P-значения Точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций].				
*P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.				

Таблица 11 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан в сочетании с СРАР-терапией

Исходы лечения терапия сакубитрилом /валсартаном	Не проводилась (n=64)	Проводилась (n=16)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	27 (42%)	12 (75%)	0.025** [-61, -4]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	37 (58%)	4 (25%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	13 (20%)	4 (25%)	0.109	34 (16%)
Увеличение дистанции	26 (41%)	10 (62%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	25 (39%)	2 (13%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	17 (27%)	2 (12%)	0.333 [-9, 37]	63 (30%)
Нет	47 (73%)	14 (88%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	14 (22%)	0 (0%)	0.061* [8, 36]	57 (28%)
Нет	50 (78%)	16 (100%)		150 (72%)
Примечание. †P-значения Точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций].				
*p-value < 0,1, **p-value < 0,05, ***p-value < 0,001.				

ВЫВОДЫ

1. Характер клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне СОАС определяется в значительной степени тяжестью обструктивных расстройств дыхания во сне и ассоциированных с ними нарушений структуры сна. Значения индекса апноэ/гипопноэ, отражающего степень дыхательных расстройств и индекса микропробуждений связанных с дыхательными усилиями, отражающего степень фрагментации сна, были значимо выше в группе с неблагоприятным характером клинического течения: 37 в час ДИ 95% [32, 42,5] по сравнению с 26,5 в час ДИ 95% [21,75, 29,75] для индекса апноэ/гипопноэ ($p<0,001$); и 36 в час ДИ 95% [28,5, 38,5] по сравнению с 22 в час ДИ 95% [17, 27] ($p<0,001$) для индекса микропробуждений связанных с дыхательными усилиями.

2. Степень выраженности обструктивных дыхательных расстройств во сне и связанных с ними нарушений структуры сна у пациентов с СНсФВ на фоне СОАС коррелируют с ключевыми маркерами структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца: индекс апноэ/гипопноэ со значением ИММЛЖ ($\rho=0,394$; $p=0,002$) и GLS ($\rho=0,414$; $p=0,001$), а индекса микропробуждений связанных с дыхательными усилиями - со значением ИММЛЖ ($\rho=0,46$; $p=0,006$), GLS ($\rho=0,419$; $p=0,015$) и TAPSE ($\rho=0,323$; $p=0,012$)

3. Выявлены генетические предикторы неблагоприятных клинических исходов при исследуемой коморбидности. Генотип Т/Т полиморфизма 1772С>Т (rs11549465), экспрессирующего HIF-1 α ассоциируется с ухудшением функционального статуса пациентов по динамике теста 6-минутной ходьбы (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,307-5,80; $p=0,004$) и увеличением риска развития фибрилляции предсердий (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,307-5,801; $p=0,039$) Генотип G/A полиморфизма (rs3918242), экспрессирующего MMP-9 - с вероятностью наступления комбинированной конечной точки –неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности (ОШ 3,73 (2,18-11,76), $p=0,012$), а также с риском ухудшения функционального статуса пациентов по тесту 6-минутной ходьбы (ОШ 5,34 (1,81-23,12), $p=0,001$).

4. Современный биохимический маркер ST2 является независимым предиктором неблагоприятного клинического течения СНсФВ у пациентов с СОАС (AUC 0,773; $p<0,001$, предсказательная чувствительность 65,71% при специфичности 86,11%). Уровень ST2 превышающий 29,67 нг/л ассоциируется с увеличением в этой когорте пациентов риска повторных госпитализаций, развития фибрилляции предсердий и ухудшения толерантности к физической нагрузке, оцениваемой по тесту 6-минутной ходьбы и позволяет более точно определять риски наступления указанных клинических исходов, чем традиционно используемый при сердечной недостаточности биомаркер NT-proBNP.

5. Повышенный уровень патогенетически значимого при СНсФВ и СОАС воспалительного медиатора – фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) является предиктором неблагоприятного клинического течения заболевания (AUC 0,863; $p<0,001$, предсказательная чувствительность 93,3% при специфичности 75,0%,).

6. Эхокардиографические маркеры начальных этапов структурного ремоделирования и дисфункции левых и правых отделов сердца (GLS, TAPSE, LAVI, E/A, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ) являются предикторами неблагоприятного клинического течения СНсФВ у пациентов с СОАС и ассоциируются с увеличением риска повторных госпитализаций. Прогностические модели, включающие в качестве переменных значения GLS, TAPSE, ИММЛЖ и ФВ ЛЖ, обладают высокой предсказательной точностью, чувствительностью и специфичностью в отношении неблагоприятного клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС (предсказательная точность модели 88%, AUC=0.906, чувствительность 82%, специфичность 90%. p -value: $<0,001$), и риска повторных госпитализаций в этой когорте пациентов (предсказательная точность 88%, AUC=0.857, чувствительность 91%, специфичность 69%. p -value: $<0,001$).

7. Коррекция дыхательных нарушений у пациентов с СОАС и СНсФВ на фоне эффективной длительной аппаратной CPAP-терапии ассоциируется с более благоприятным характером клинического течения сердечной недостаточности в данной группе пациентов, значимым (на 16%) снижением риска повторных госпитализаций и сопровождается отчетливой тенденцией к улучшению функционального статуса пациентов по тесту 6-минутной ходьбы.

8. Эффективная длительная аппаратная CPAP-терапия сопровождается значимым улучшением отдельных эхокардиографических параметров, отражающих систолическую и диастолическую функции левого желудочка: увеличением GLS (с -17,34% [-16,82, -17,91]; до -18,4%; [-17,68, -19,1]; $p=0,03$), уменьшением E/A (с 0,92; ДИ 95% 0,9; до 0,8 ДИ 95% 0,82; $p<0,001$), E/e' (с 13,88 ДИ 95% 13,62; 12,91; ДИ 95% 13,11; $p<0,001$), LAVI (с 33,2; ДИ 95% 32,69; до 31,7; ДИ 95% 32,39; $p<0,001$), систолическую функцию правого желудочка – увеличением значений TAPSE (с 2,41; ДИ 95% 2,35 до 2,61; ДИ 95% 2,62; $p<0,001$).

9. Выявлены отдельные характеристики «фенотипа-респондера», являющиеся предикторами клинической эффективности CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ и СОАС: более тяжелая степень обструктивных нарушений дыхания во сне, оцениваемая по индексу апно/гипопноэ, а также наличие начальных признаков диастолической дисфункции левого желудочка, на которые указывает увеличение соотношения E/A. Напротив, появление у пациентов с СНсФВ ранних признаков систолической дисфункции миокарда левого желудочка при снижении значений глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), уменьшает вероятность клинической эффективности CPAP-терапии в данной когорте (предсказательная точность прогностической модели 89%, AUC=0,873, чувствительность 90%, специфичность 80%, $p<0,001$).

10. Назначение пациентам с СНсФВ и СОАС в дополнение к базисной медикаментозной терапии сакубитрила/валсартана способствует улучшению клинических исходов и снижению вероятности регистрации комбинированной конечной точки – неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности на 33% (95% ДИ: -61, -4; $P<0.001$). Комплексный подход с использованием аппаратной CPAP-терапии и медикаментозного лечения сакубитрилом/валсартаном ассоциируется с дополнительным улучшением клинических исходов у пациентов с СНсФВ и СОАС: благоприятное клиническое течение встречалось при этом на 45% (95% ДИ: 24, 55; $P<0.035$) чаще, а повторные госпитализации на 21% (95% ДИ: 5, 34; $P<0.007$) реже.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью стратификации индивидуального сердечно-сосудистого риска и прогнозирования клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС, рекомендуется оценка значений биохимических маркеров ST2 и VEGF, эхокардиографических маркеров (GLS, TAPSE, ИММЛЖ), а также отдельных полисомнографических параметров (ИАГ, RERA). При этом уровень в плазме $ST2 \geq 29,67$ нг/л, значения $GLS \geq -14\%$, $TAPSE < 15$ мм, $ИММЛЖ > 50$ г/м^{2,7}, $ИАГ > 15$ в час и $RERA > 15$ в час являются предикторами неблагоприятного клинического течения и указывают на необходимость дополнительных лечебных мероприятий по вторичной профилактике в данной когорте пациентов.

2. При прогнозировании характера клинического течения сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС, рекомендуется проведение генетического исследования генов, экспрессирующих HIF-1 α и MMP-9. Выявление генотипа T/T полиморфизма 1772C>T (rs11549465) HIF-1 α и генотипа G/A полиморфизма (rs3918242) MMP-9 ассоциируется с риском неблагоприятных клинических исходов в данной когорте пациентов и является основанием для эскалации мероприятий вторичной профилактики.

3. Рекомендуется проведение длительной аппаратной CPAP-терапии в составе комплексной стратегии лечения СНсФВ ассоциированной с СОАС среднетяжелой и тяжелой степени тяжести (ИАГ ≥ 15 в час).

4. Рекомендуются ранняя инициация аппаратной CPAP-терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ \geq 15 в час), имеющих начальные признаки диастолической дисфункции левого желудочка (E/A $>$ 0,8) при отсутствии ранних признаков систолической дисфункции (GLS $<$ -14%).

5. Рекомендуются проведение медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном в составе комплексной стратегии лечения СНсФВ, ассоциированной с СОАС среднетяжелой и тяжелой степени тяжести (ИАГ \geq 15 в час).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с совершенствованием прогностических моделей для стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна за счет расширения выборки с вовлечением пациентов других возрастных групп различного гендерного состава имеющих различную коморбидную патологию. К практически важным перспективам данного направления также относятся исследование эффективности новых терапевтических стратегий вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений СОАС с использованием современных лекарственных препаратов других классов, отличных от используемых в настоящей работе (в частности SGLT2 – ингибиторов) в сочетании с различными режимами аппаратной респираторной поддержки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Динамика отдельных кардиоваскулярных факторов риска на фоне CPAP-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Пономарёв С.В., Снегирькова А.К., Феликов И.М., Яковлева Н.Ф., Баймаева Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 41-43.

2. Пароксизмальная желудочковая тахикардия у пациентки с синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Андрияшина Н.А., Пономарев С.В., Снегирькова А.К., Феликов И.М., Яковлева Н.Ф., Туров А.Н. // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 65-66.

3. Успешное лечение брадиаритмии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях / Яковлев А.В., Бузунов Р.В., Андрияшина Н.А., Туров А.Н., Яковлева Н.Ф. // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 93-96.

4. Маркеры дисфункции жировой ткани у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Вергазова А.Н., Плуталова Л.П., Мазина П.Б., Маянская Н.Н., Яковлева Н.Ф. // Казанский медицинский журнал. - 2015, Т 96, №2, С.134-137.

5. Показатели отдельных параметров липидного обмена у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Вергазова А.Н., Андрияшина Н.А., Плуталова Л.П., Яковлева Н.Ф., Рымар О.Д. // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 32-36.

6. Взаимосвязи адипокинов с характеристиками метаболического синдрома у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна / Руюткина Л.А., Вергазова А.Н., Васькина Е.А., Руюткин Д.С., **Яковлев А.В.** // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 28.

7. Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне / **Яковлев А. В.**, Пономарев С.В., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 1. – С. 119-128. – DOI 10.31549/2542-1174-2019-1-119-128

8. Прогностическое значение параметров дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Ширинский

И.В., Яковлева Н.Ф. // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 652-660. – DOI 10.17816/KMJ2020-652.

9. Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне / Тепляков А.Т., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Маянская С.Д. // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 102-112. – DOI 10.20538/1682-0363-2021-2-102-112.

10. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров / Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Копьева К.В., Яковлева Н.Ф., Огуркова О.Н., Тепляков А.Т. // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 11. – С. 77-88. – DOI 10.18087/cardio.2021.11.n1615.

11. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Ширинский И.В., Яковлева Н.Ф. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 444-449. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-06-07.

12. Прогностическое значение генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Копьева К.В., Ефремов И.А. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 86-92. – DOI 10.20969/VSKM.2022.15(2).86-92.

13. Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Чернышёв Р.С., Сахончик К.С., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Ефремов И.А., Кесслер М.С., Яковлева Н.Ф., Гребенкина И.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 25-33. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3276.

14. Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф., Широких И.В., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Кокоулина Н.А. // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 164-174. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-174.

15. Эхокардиографические предикторы неблагоприятных клинических событий при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф., Широких И.В., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023;12(3): 161-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-161-172

16. Нарушения сна при сердечной недостаточности, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна: прогностическая роль полисомнографии / **Яковлев А.В.**, Яковлева Н.Ф. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (41): 74–80. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-41-74-80

17. Serum Cytokines as Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Sleep Apnea: A Prospective Cohort Study / **Yakovlev A.V.**, Teplyakov A.T., Grakova E.V., Shilov S.N., Yakovleva N.F., Kopeva K.V., Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. // Life. 2023;13:628. DOI: 10.3390/life13030628.

Патенты на изобретение РФ

1. Патент № 2793677 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827. Способ прогнозирования развития фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: № 2022122254: заявл. 17.08.2022: опубл. 04.04.2023 /

Тепляков А.Т., Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Копьева К.В., Березикова Е.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

2. Патент № 2796311 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, С12Q 1/6806, С12Q 1/6827. Способ прогнозирования прогрессирования сердечной недостаточности у больных с синдромом обструктивного апноэ: № 2022113384: заявл. 19.05.2022: опублик. 22.05.2023 / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов А.Н., Копьева К.В., Березикова Е.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

3. Патент № 2767266 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, С12Q 1/6806, С12Q 1/6827. Способ прогнозирования однолетнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин после декомпенсации хронической недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдромом обструктивного апноэ во сне: № 2021115169: заявл. 77.05.2021 : опублик. 17.03.2022 / Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Копьева К.В., Огуркова О.Н., Тепляков А.Т.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

Тезисы, опубликованные по материалам конференций

1. Оценка прогностического значения эхокардиографических маркеров ремоделирования миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдромом обструктивного апноэ во сне / Яковлев А.В., Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Материалы Четвертого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием, совместно с XIV научно-практической конференцией с международным участием "Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология"; XXII семинаром молодых ученых "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии". 2023. С. 158.

2. Сравнительное исследование прогностического значения отдельных параметров компьютерной сомнографии и кардиореспираторного мониторинга ночного сна у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ / **Яковлев А.В.**, Яковлева Н.Ф. // Актуальные проблемы сомнологии. Сборник тезисов XII Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 2020. С. 80.

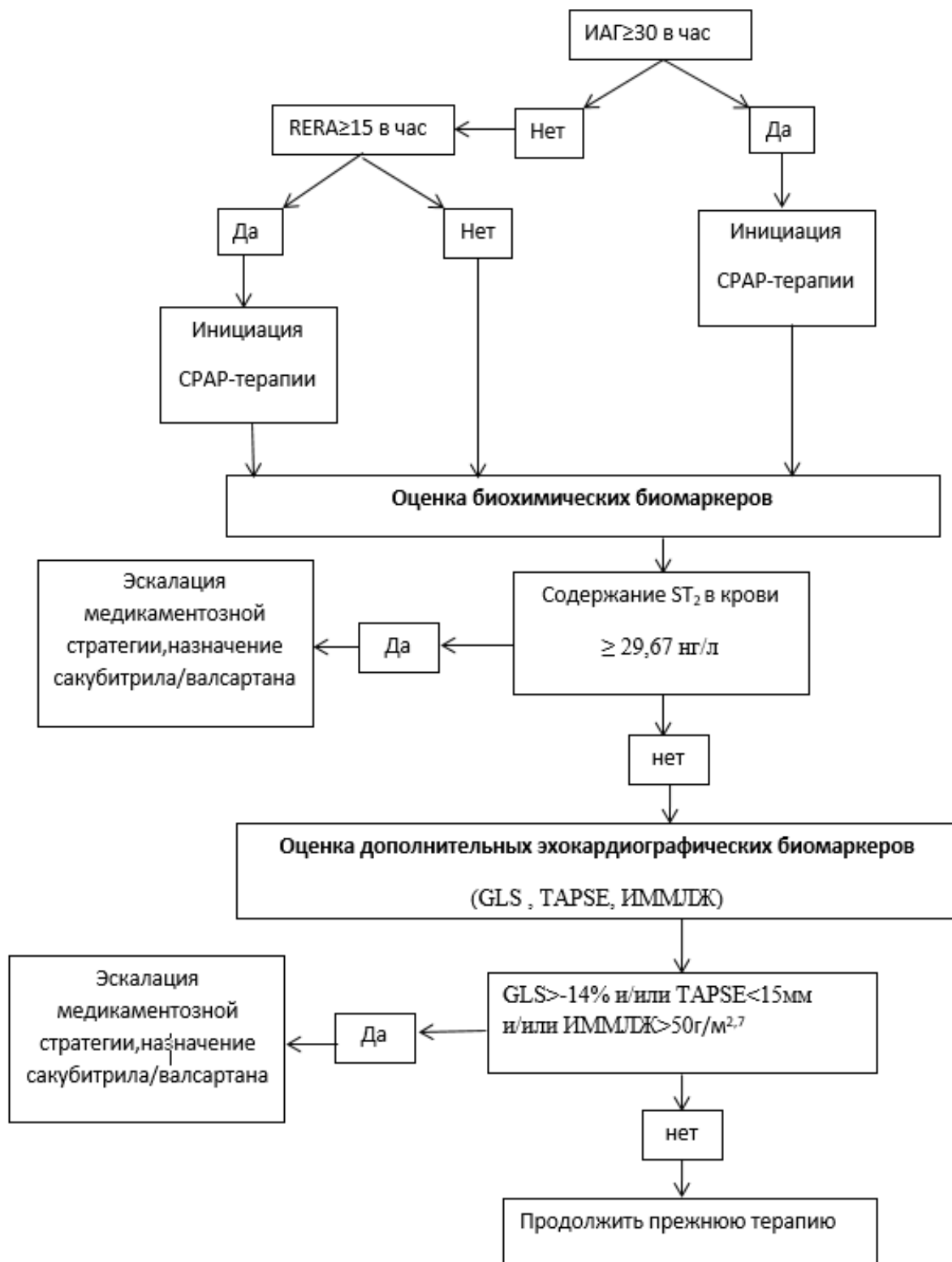
3. Прогностическая роль воспалительных цитокинов при ХСН и синдроме обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф. // Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием "Кардиология XXI века: альянсы и потенциал"; XIII научно-практической конференции с международным участием "Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология"; XXI семинара молодых ученых "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии". 2022. С. 123.

4. Адипокины и синдром обструктивного апноэ сна у мужчин с метаболическим синдромом / Вергазова А.Н., Рюткина Л.А., **Яковлев А.В.** // Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. 2016. С. 238.

5. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with obstructive sleep apnea syndrome / Копьева К., Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т. // European Journal of Cardiovascular Nursing, Volume 20, Issue Supplement_1, July 2021, zvab060.126, <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab060.126>

6. Влияние аппаратной CPAP-терапии на течение сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне / Ефремов И.А., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф. // сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2023. С. 616.

Приложение - Алгоритм выбора персонифицированной стратегии лечения пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС



Список сокращений и условных обозначений

АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина;
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок;
ДИ – доверительный интервал;
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ;
ИД – индекс десатурации;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИМТ – индекс массы тела;
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;
ИРМПЖ – индекс работы миокарда правого желудочка (индекс Тея);
КДР ЛЖ – конечнодиастолический размер левого желудочка;
КСР ЛЖ – конечносистолический размер левого желудочка;
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ММП-матриксная металлопротеиназа;
ОР – отношение рисков;
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;
СРАР-терапия – терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СНсФВ –сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса;
СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса;
СОАС– синдром обструктивного апноэ во сне;
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки;
ТШХ – тесты шестиминутной ходьбы;
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
ФК – функциональный класс;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ХСН –хроническая сердечная недостаточность;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭХОКГ – эхокардиография;
AASM – (American medicine sleep academy) американская академия медицины сна;
ArI (arousel index) индекс микропробуждений;
E/A – соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий;
E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости смещения митрального кольца в раннюю диастолу;
GLS – global longitudinal strain – оценка глобальной продольной деформации;
HIF-1 α – индуцируемый гипоксией фактор роста 1 α ;
IL-6 – интерлейкин -6;
IL-10 – интерлейкин -10;
VGEF – фактор роста эндотелия сосудов;
LAVI – объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела;
NT-proBNP – N –концевой предшественник мозгового натриуретического пептида;
NYHA – (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца;
SGLT-2 – ингибиторы - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа;
SPO₂ср – средний уровень ночной сатурации;
ST₂ – стимулирующий фактор роста, кодируемый геном-2;
TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана;
REM-сон – сон с быстрыми движениями глаз;
RERA – индекс микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями;
WASO – время бодрствования после наступления сна.

Научное издание

Яковлев Алексей Владимирович

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ВТОРИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 24.06.2024. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № __.
