

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

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**

На соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по специальности 3.1.20. Кардиология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тепляков Александр Трофимович

Томск - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы	22
1.1.1. Эпидемиология, фенотипические особенности клинического течения и прогноз при СНсФВ.....	22
1.1.2. Патогенез и биохимические биомаркеры СНсФВ.....	24
1.1.3. Генетические аспекты СНсФВ	31
1.1.4. Патологическое структурное ремоделирование при СНсФВ и его эхокардиографические маркеры.....	34
1.2. Значение коморбидной патологии при СНсФВ: роль нарушений дыхания во сне.....	38
1.2.1. Влияние расстройств дыхания во сне на клиническое течение и прогноз СНсФВ	38
1.2.2. Особенности структурного ремоделирования сердца на фоне СОАС	43
1.2.3. Патогенетические механизмы ремоделирования сердца при СОАС. Роль отдельных биохимических маркеров.....	54
1.2.4. Генетические детерминанты СОАС.....	63
1.3. Современные подходы к лечению и профилактики сердечно- сосудистых осложнений СОАС.....	67
1.3.1. Влияние СРАР-терапии на риски сердечно-сосудистых осложнений СОАС.....	67
1.3.2. Проблема приверженности СРАР-терапии. Фенотипы пациентов с СОАС.....	76

1.3.3. Медикаментозные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений СОАС.....	80
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	84
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	84
2.2. Критерии включения и невключения в исследование	85
2.3. Дизайн исследования	86
2.4. Клинические методы исследования	90
2.4.1. Сбор анамнеза и жалоб.....	90
2.4.2. Определение антропометрических показателей.....	91
2.4.3. Оценка функционального статуса, проведение теста шестиминутной ходьбы	92
2.5. Лабораторные методы исследования.....	92
2.6. Инструментальные методы	94
2.6.1. Полисомнография	94
2.6.2. Эхокардиография	95
2.6.3. Суточное мониторирование ЭКГ	97
2.6.4. Велоэргометрия	97
2.6.5. Селективная коронароангиография	98
2.6.6. Генетические исследования	98
2.6.7. Методика проводимой аппаратной СРАР-терапии.....	99
2.7. Статистический анализ.....	100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	103
3.1. Клинико-патофизиологические особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС	103
3.1.1. Клиническая характеристика групп пациентов с различными вариантами клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС....	103

3.1.2. Особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна	103
3.2. Динамика эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна	114
3.3. Прогностическое значение исследуемых генетических маркеров в отношении характера клинического течения СНсФВ, ассоциированного с СОАС.....	117
3.4. Структурное ремоделирование сердца и роль эхокардиографических маркеров при оценке клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС.....	126
3.5. Прогностическое значение биохимических маркеров при прогрессировании СНсФВ , ассоциированной с СОАС	141
3.6. Влияние аппаратной СРАР-терапии на клиническое течение СНсФВ, ассоциированной с СОАС	148
3.6.1. Оценка клинических исходов и динамики эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, на фоне проводимой СРАР-терапии	148
3.6.2. Исследование предикторов эффективности аппаратной СРАР-терапии при СНсФВ, ассоциированной с СОАС	167
3.7. Оценка клинической эффективности медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.....	173
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	278
ВЫВОДЫ	275
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	278

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	279
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	284
Приложение	353

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 сохраняет 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). По данным экспертов представленность СНсФВ в общей популяции пациентов с ХСН составляет не менее 50% [1].

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 [2]. Повышенный интерес в контексте коморбидности с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [3]. Это обусловлено достаточно большой распространенностью этого синдрома с отчетливой тенденцией к ее увеличению с возрастом, а также общностью ряда патогенетических механизмов с сердечно-сосудистой патологией, в частности, с дисфункцией правых отделов сердца на фоне развивающейся легочной артериальной гипертензии, часто протекающих латентно.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является одним из распространенных нарушений сна, которым страдают от 5 до 10 % всех взрослых [4]. Распространенность данного заболевания закономерно увеличивается с возрастом, достигая 20% в возрастной группе старше 60 лет. Основным этиологическим фактором заболевания считают ожирение, которое является в 70% случаях главной причиной развития обструктивных нарушений дыхания во сне. СОАС ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т. ч. ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда,

сердечной недостаточности, легочной артериальной гипертензии, внезапной сердечной смерти, инсульта и высокой частоты смерти от любых причин [5].

Учитывая отчетливую тенденцию к росту распространенности избыточного веса и ожирения в современной российской популяции, логично прогнозировать и дальнейший рост ассоциированных с ожирением обструктивных нарушений дыхания во сне. В последние годы СОАС рассматривают как независимую причину увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений, а также как важнейший этиологический фактор развития вторичной артериальной гипертензии [6]. Публикации последних лет свидетельствуют о значительном увеличении риска нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС, а также сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС [7]. Однако данные о корреляции с сердечно-сосудистыми исходами конкретных функциональных параметров, характеризующих дыхательные расстройства при СОАС, пока достаточно противоречивы. Так, в литературных источниках появляется все больше указаний на то, что общепринятый на данный момент критерий тяжести СОАС – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – не коррелирует с сердечно-сосудистыми осложнениями при СОАС [8] в отличие от других параметров: средней сатурации (SpO_2 cp), индекса десатурации (ИД), количества пробуждений (arousals), демонстрирующих более значимые ассоциации с сердечно-сосудистыми исходами в последних исследованиях [9]. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о существенной неоднородности популяции пациентов с СОАС в отношении имеющих кардиоваскулярных рисков [10]. Как следует из опубликованных данных, после статистической обработки с устранением влияния таких факторов, как возраст и избыточная масса тела, распространенность наиболее частого сердечно-сосудистого осложнения СОАС - системной артериальной гипертензии - составляет среди пациентов с СОАС около 50% [6], что подчеркивает необходимость поиска других предикторов сердечно-сосудистых рисков в этой когорте. Авторы ряда исследований указывают также 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 [8]. При этом непосредственные механизмы формирования подобных ассоциаций пока окончательно не определены и требуют уточнения.

К наиболее изученным механизмам сердечно-сосудистых осложнений СОАС относят колебания внутригрудного давления, транзиторную артериальную гипоксемию, ассоциирующиеся с гиперактивацией симпатического отдела нервной системы, гиперпродукцией катехоламинов, с выраженным гормональным дисбалансом в период ночного сна [11]. Продолжительная избыточная симпатическая гиперактивация в условиях циклической гипоксемии-реоксигенации и гиперпродукции катехоламинов создаёт фон для повышенной нестабильности системного артериального давления, развития легочной артериальной гипертензии, вызывает эндотелиальную дисфункцию и повреждение сосудистой стенки, в конечном итоге способствуя более раннему развитию атеросклероза и выступая в роли провоцирующих факторов развития ишемии миокарда. Перечисленные патогенетические механизмы способствуют также электрической нестабильности миокарда как причине нарушений сердечного ритма и проводимости в ночной период времени, в том числе и жизнеугрожающих [12]. СОАС является мощным фактором развития и прогрессирования метаболического синдрома, формирования инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена [13]. Эндотелиальная дисфункция, вызванная транзиторной гипоксией, сопровождается повышенной экспрессией вазоконстрикторов эндотелина-1, тромбоксана А2, ингибированием продукции вазодилататоров – оксида азота и простациклина. Циклические процессы гипоксии-реоксигенации при СОАС запускают оксидативный стресс и свободнорадикальное окисление [14].

Перечисленные патогенные факторы также инициируют появление и прогрессирование глобальной дисфункции правого желудочка и легочной артериальной гипертензии [15]. В условиях персистирующей, часто рефрактерной

к медикаментозному лечению артериальной гипертензии, формируется гипертрофия и дилатация левых камер сердца. Одновременное патогенетическое воздействие на правые и левые отделы сердца приводит к специфическому, характерному для данного синдрома ремоделированию сердца, отличному от изменений при изолированной системной артериальной гипертензии или при хроническом легочном сердце, с постепенным формированием ХСН, причем в течение продолжительного периода времени это преимущественно ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [16]. Несмотря на активное изучение данной проблемы [17], детали патогенеза формирования ХСН при СОАС, а также формирование характерных структурных изменений – ремоделирования правых и левых отделов сердца на фоне СОАС, требуют дальнейшего исследования. Окончательно неясно, какой из патогенетических механизмов (гипоксемия, колебания внутрибрюшного давления, гиперактивация симпатической нервной системы) является ключевым на наиболее ранних этапах сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС. Четко не определены и начальные, наиболее ранние структурные изменения сердца на фоне обструктивных нарушений дыхания во сне [18].

Современные эхокардиографические методики (тканевой доплер, оценка глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка) позволяют зафиксировать начальные признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца до появления явных нарушений сократимости миокарда и могут потенциально быть полезны для более ранней и точной оценки насосной функции сердца до снижения глобальной сократимости миокарда правых и левых камер сердца и прогнозирования сердечно-сосудистых рисков при СНсФВ [19]. По данным литературы, использование указанных эхокардиографических методик в качестве инструмента прогнозирования течения ХСН на фоне СОАС проводилось лишь в единичных работах и полученные результаты исследований весьма противоречивы [20].

В последние годы активно исследуется роль процессов воспаления в патогенезе СОАС [21]. В отдельных работах авторы указывают на повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и ряда

провоспалительных медиаторов при СОАС - фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (IL-6) [22]. Патогенетическая роль воспалительных механизмов усиливается при развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии и формировании сердечной недостаточности. В последние годы отмечается рост интереса исследователей к медиатору ST2 – растворимой форме рецептора подавления онкогенеза к интерлейкину-33 (IL-33) (soluble isoform of suppression of tumorigenesis 2 – ST2). Содержание растворимого ST2 в сыворотке отражает, по мнению большинства исследователей, активность цитокинового пути воспаления, ассоциированного с IL-33, и, по имеющимся данным, ассоциирует с неблагоприятными клиническими исходами при ХСН со сниженной ФВ, остром инфаркте миокарда, хронической бронхолегочной патологией [23, 24]. В этой связи ST-2 рассматривается как перспективный независимый биомаркер при хронической сердечной недостаточности [25]. Необходимо отметить, что в литературе представлены данные о прогностическом значении ST2 как при ХСН со сниженной ФВ, так и с сохраненной ФВ ЛЖ [26]. В отдельных исследованиях выявлены достоверные корреляции уровня ST2 с эхокардиографическими маркерами диастолической дисфункции левого желудочка [27], что может косвенно указывать на активное участие этого медиатора в патогенезе диастолической дисфункции и формировании ХСН с сохраненной ФВ. Патогенетическая роль ST2 в развитии СОАС пока не ясна, объем информации в имеющихся литературных источниках по этому вопросу весьма ограничен. О возможном участии ST2 в патогенетических механизмах СОАС говорится в отдельных работах, указывающих на опосредованные ST2 нарушения функции эндотелия легочных артериол при СОАС [28].

Дополнительной перспективной стратегией стратификации риска СОАС и оптимизации патогенетической терапии в настоящее время является проведение генетических исследований. В работах последних лет активно ведется поиск возможных генетических предикторов нарушений дыхания во сне, различных фенотипических вариантов СОАС, а также генетических предикторов активности отдельных патогенетических механизмов СОАС [29, 30]. Проводятся

исследования возможных генетических маркеров наиболее значимых коморбидных ассоциаций СОАС с другими заболеваниями. [31]. Исследования генома человека сделали реальной раннюю, доклиническую диагностику не только генных, но и многих мультифакториальных заболеваний. На практике это может быть достигнуто, в частности, путем молекулярного тестирования генов-кандидатов. И если к настоящему времени уже изучено значительное количество генов, участвующих в формировании ХСН (гены альдостеронсинтетазы, ФНО- α , мозгового натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы и др.) [32, 33], то информации о генетических маркерах СОАС пока значительно меньше, а полученные результаты исследований противоречивы [34]. В этой связи представляет интерес изучение генов, экспрессия которых определяет активность биомолекул, играющих ключевую роль в процессах гипоксии-реоксигенации и эндотелиальной дисфункции – основных патогенетических механизмах сердечно-сосудистых осложнений СОАС: глутатионпероксидазы-1, NADPH-оксидазы, фактора роста, индуцируемого гипоксией (HIF-1), матриксных металлопротеиназ (ММП-9, ММП-2), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3). В литературных источниках последних лет появляются данные об активном участии данных биомолекул на ранних этапах сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС [35,36], однако исследования экспрессирующих данные молекулы генов представлены пока единичными работами [37], а полученные в них результаты носят предварительный характер. В качестве другого потенциального генетического биомаркера коморбидности СОАС и ХСН рассматриваются генетические полиморфизмы β_1 и β_2 -адренэргических рецепторов. Помимо участия в формировании важнейшего как для СОАС, так и для ХСН патогенного фактора – гиперсимпатикотонии, экспрессия данных генов играет важную роль также в развитии ожирения и инсулинорезистентности – ведущих факторов риска прогрессирования СОАС.

Существенное практическое значение имеет разработка методов эффективного лечения синдрома апноэ сна и предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений. На данный момент доказательная база по влиянию

аппаратной CPAP-терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений синдрома обструктивного апноэ сна представлена ограниченным количеством исследований, выводы которых весьма неоднозначны, особенно при длительном использовании данного метода лечения [38]. Аппаратная CPAP-терапия эффективно устраняет непосредственно обструкцию дыхательных путей, но доказательная база по снижению сердечно-сосудистых рисков СОАС пока далека от совершенства. При наличии убедительных данных по улучшению качества жизни пациентов с СОАС, а также при положительном влиянии на отдельные факторы сердечно-сосудистого риска – артериальную гипертензию, избыточный вес, дислипидемию и сахарный диабет [39, 40, 41], эффект CPAP-терапии в отношении конечных точек – сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов и инсультов – пока окончательно не определен. Результаты одного из наиболее крупных и продолжительных клинических рандомизированных исследований CPAP-терапии - SAVE - не продемонстрировали положительное влияние аппаратной CPAP-терапии на сердечно-сосудистые исходы [38]. Дополнительные проблемы связаны также с низкой доступностью аппаратной CPAP-терапии для обширной популяции пациентов, страдающих СОАС, и неадекватной комплаентностью: по данным литературных источников приверженность к CPAP-терапии не превышает 80% [42]. Принимая во внимание достаточно ограниченную доказательную базу CPAP-терапии (по сравнению с доказательной базой по медикаментозному лечению) в отношении долгосрочного влияния этого метода на сердечно-сосудистую систему, представленную небольшим количеством крупных клинических рандомизированных исследований, фактически нельзя полностью исключить и определенные отдаленные негативные сердечно-сосудистые эффекты CPAP-терапии. Поводом для подобных сомнений может быть печальный опыт исследования SERV-HF, в котором был продемонстрирован рост сердечно-сосудистой смертности при использовании другого варианта респираторной поддержки - адаптивной сервовентиляции при коррекции центрального апноэ у пациентов с ХСН со сниженной ФВ [43]. Кроме того, рассматривая непосредственный механизм

воздействия повышенного давления в верхних дыхательных путях на сердечно-сосудистую систему, его трудно назвать полностью физиологичным. Известным негативным гемодинамическим эффектом при титрации положительного давления в верхних дыхательных путях является снижение венозного возврата и даже сердечного выброса, что может иметь особое значение для пациентов с ХСН. Все это и определяет важность разработки дополнительных неаппаратных методов лечения данной коморбидности, которые должны быть патогенетически оправданы и направлены на снижение имеющихся сердечно-сосудистых рисков. В этой связи дополнительные терапевтические возможности могут быть связаны с появлением новых, высокоэффективных лекарственных препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз у пациентов с ХСН: ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, обладающих потенциальным эффектом обратного ремоделирования как левых, так и правых отделов сердца [44], что имеет особое значение для курации рассматриваемой нами коморбидности.

С целью разработки более эффективных лечебных стратегий при СНсФВ ассоциированной с СОАС, включающих как аппаратное, так и медикаментозное лечение, необходима дополнительная индивидуальная стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений с оценкой новых высокочувствительных предикторов неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний при СОАС. Необходимо также определение возможных предикторов эффективности аппаратной СРАР-терапии синдрома апноэ во сне с последующей возможностью выделения среди популяции пациентов с СОАС фенотипа «респондеров» при проведении СРАР-терапии и с выработкой стратегии более целенаправленной и персонифицированной терапии при этом заболевании. Не менее важна также разработка концепции комплексного лечения СОАС и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ с использованием наиболее эффективной и безопасной для этой когорты пациентов патогенетической медикаментозной терапии. Более тщательная 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.

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 ХСН с сохраненной ФВ.

2. Оценить прогностическую значимость биомаркера ST2 для стратификации кардиоваскулярных рисков и характера клинического течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна при их длительном наблюдении.

3. Провести анализ распространенности и клинических проявлений ремоделирования миокарда левого и правого желудочков на фоне проведения аппаратной СРАР-терапии в течение длительного (24-месячного) проспективного наблюдения с идентификацией особых когорт пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ.

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 синдромом апноэ сна.

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 кардиоваскулярных 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 во сне 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 гипотеза

Характер клинического течения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, 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.

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 сна.

Впервые выявлены 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. Впервые выявлена взаимосвязь 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 значимые ассоциации отдельных полиморфизмов генов, ответственных за экспрессию HIF-1 α и MMP-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 -Е/А.

По результатам исследования выработана новая персонифицированная стратегия раннего прогнозирования развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС с возможностью построения индивидуальных лечебных алгоритмов.

Практическая и теоретическая значимость работы

Выявленные в ходе 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 практическую значимость полученных в результате выполненной исследовательской работы данных. Выявленные 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 СРАР-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 НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН.

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 научно-практических мероприятиях.

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 (207 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 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 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.

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, 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 – отечественные и 437 – зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы

1.1.1. Эпидемиология, фенотипические особенности клинического течения и прогноз при СНсФВ

Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в последние годы являются одним из приоритетных направлений развития отечественной практической кардиологии и актуальной темой научных исследований.

Согласно результатам крупного популяционного исследования ЭПОХА, распространенность ХСН в России составляет около 7% [45], при этом за период 1998 по 2014 гг. был отмечен статистически значимый рост заболеваемости ХСН с 4,9% до 8,5% [46]. Обращает на себя внимание высокая распространенность ХСН среди работоспособного населения – 35% пациентов с ХСН в возрасте до 60 лет [47]. Несмотря на стремительное развитие диагностических технологий и появление современных лечебных стратегий, общая смертность пациентов с ХСН составляет по данным последних эпидемиологических исследований около 6% в год [2]. Существенной проблемой являются повторные госпитализации пациентов с ХСН. В европейских странах доля ХСН составляет 1-4% всех госпитализаций [2]. В России этот показатель достигает 16,8% [47]. Повторные госпитализации, связанные с обострением ХСН, способствуют ее прогрессированию и существенно ухудшают прогноз, а также сопряжены со значительными дополнительными экономическими затратами. На оказание медицинской помощи пациентам с ХСН приходится до 2-3% всех средств системы здравоохранения, из них 70-80 % это затраты на стационарный этап лечения [48]. К основным этиологическим факторам развития ХСН относят артериальную гипертензию (АГ) (более 90% пациентов с ХСН) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) (более 60% случаев) [2, 47]. Существенно ухудшает тяжесть клинических симптомов и

прогноз у пациентов с ХСН появление нарушений сердечного ритма, наиболее распространенным из которых является фибрилляция предсердий. Результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют 10-кратное увеличение риска развития ХСН у пациентов с персистирующей или пароксизмальной фибрилляцией предсердий, а развитие пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с уже диагностированной ХСН ассоциируется с худшим клиническим прогнозом [49].

Широкое внедрение в клиническую практику в последние годы получила классификация ХСН с выделением фенотипов в соответствии со значением фракции выброса левого желудочка: ХСН с сохраненной, сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Данные фенотипы различаются по ведущим этиопатогенетическим механизмам, структурно-функциональным особенностям ремоделирования сердца и принципиальным подходам к лечению. При этом наименее определенными и четкими с позиции доказательной медицины выглядят вопросы диагностики и лечения пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). В отличие от остальных форм, данный вариант ХСН требует в настоящий момент от кардиолога использования более сложного диагностического алгоритма на этапе установке диагноза. Другой важной особенностью являются сложности курации пациентов с СНсФВ, связанные с тем, что на данный момент для этой формы ХСН, в отличие от других, практически не представлены медикаментозные стратегии лечения, имеющие высокий класс доказательности.

Распространенность СНсФВ составляет по последним данным не менее 50% всех случаев ХСН и имеет отчетливую тенденцию к росту, при этом прогноз для пациентов с данной формой ХСН вполне сопоставим с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) и практически не уступает по показателям летальности и по частоте повторных госпитализаций [50]. Пациенты с этим вариантом ХСН старше (по данным метаанализа J. Lauristein и соавт. средний возраст в этой группе составил $77,6 \pm 7,2$ лет, а в группе с СНнФВ $72,6 \pm 9,8$ лет), с чем, вероятно, также связана и большая распространенность коморбидной

патологии [51]. В качестве коморбидной патологии пациентов с СНсФВ чаще всего встречается сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, бронхообструктивная патология, хроническая болезнь почек, анемия, ожирение, сосудистая патология головного мозга и нижних конечностей [52]. Основной причиной развития этого фенотипа ХСН в подавляющем большинстве случаев является артериальная гипертензия. Вклад ИБС в этиопатогенез СНсФВ существенно меньше, чем при СНнФВ [53]. Дестабилизация артериального давления также является наиболее частой причиной декомпенсации СНсФВ [54].

1.1.2. Патогенез и биохимические биомаркеры СНсФВ

В качестве главного патогенетического механизма прогрессирования сердечной недостаточности независимо от фенотипа в течение последних нескольких десятилетий рассматривается нарушение нейрогуморального баланса с гиперактивацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и несостоятельностью системы натриуретических пептидов. Длительная активация данных патогенных механизмов ведет к постепенному росту давления наполнения левого желудочка с последующей гипертрофией миокарда и дилатацией камер сердца с формированием сначала диастолической, а потом и систолической дисфункции левого желудочка. Изучение развития ХСН через призму нейрогуморальных расстройств привело к открытию высокочувствительных диагностических и прогностических биомаркеров, «золотым стандартом» среди которых уже многие годы является натриуретический пептид В-типа (BNP) и его N-терминальный пептид (NT-proBNP). Еще в 90-х годах прошлого века было убедительно показано увеличение уровня BNP, начиная с доклинической стадии ХСН, а в 1998 г в работе McDonagh T.A. и соавт. [55] было установлено, что данный маркер с высокой чувствительностью и специфичностью может быть использован для диагностики ХСН. Позднее в исследовании Cheng V. и соавт. было продемонстрировано достоверное увеличение уровня BNP у умерших впоследствии пациентов, а содержание BNP более 430 пг/мл значимо коррелировало с частотой повторных

госпитализаций и летальностью в течение 30 суток [56]. Однако в ходе последующих исследований и широкого внедрения в клиническую практику были выявлены и определенные слабые стороны данного биомаркера, связанные с существенной вариабельностью в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и сопутствующей патологии [57].

Для СНсФВ выделяют некоторые характерные особенности ремоделирования сердца и детали патогенеза, отличающие данный фенотип от остальных. Традиционно в качестве основного паттерна структурно-функционального ремоделирования сердца при СНсФВ в рассматривается формирование концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне растущего конечно-диастолического давления левого желудочка и постепенного развития преимущественно диастолической дисфункции левого желудочка. Роль непосредственных патоморфологических процессов на тканевом и клеточном уровне, ответственных за появление этих изменений, зависит от конкретного этиологического варианта ХСН. И если в случае ишемической природы формирования ХСН основную роль играют ишемия и некроз кардиомиоцитов с последующим локальным фиброзированием миокарда, то в основе современной концепции формирования гипертонического сердца, по мнению большинства исследователей, лежит хроническое системное воспаление, инициирующее и поддерживающее процессы фиброзирования и гипертрофии миокарда левого желудочка. Согласно научным публикациям последних лет определяющее значение в этих процессах принадлежит активации провоспалительных медиаторов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, модулирующих уровень апоптоза, которому, в свою очередь, отводится ключевая роль в современной концепции прогрессирования СНсФВ [58]. Авторы публикаций приводят данные о значимой ассоциации повышенного уровня IL-6 и высокочувствительного С-реактивного белка с эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [59]. При этом в литературе приводятся данные и о возможной прогностической роли провоспалительных медиаторов в отношении

клинического течения СНсФВ: есть указания на положительную корреляцию уровня СРБ с классом ХСН по NYHA и корреляцию IL-6 с частотой повторных госпитализаций и смертностью в течение года у больных СНсФВ [60]. Существенную роль в патогенетических воспалительных реакциях, ответственных за remodelирование миокарда, играют также биомолекулы, обладающие противовоспалительными свойствами. К наиболее активным противовоспалительным медиаторам относят IL-10, описывается подавление при его участии инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками, экспрессии провоспалительных цитокинов и ряд других эффектов. Вместе с тем в отдельных исследованиях обнаружен рост IL-10 при ХСН неишемической этиологии и положительная корреляция его уровня с тяжестью клинического течения ХСН [61]. Есть также указания на активное участие этого цитокина в патогенетических механизмах при ХСН. Так, в частности, упоминается активация процессов фиброобразования в миокарде под влиянием IL-10 при ХСН с сФВ [60]. Среди противовоспалительных молекул необходимо отметить фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), играющий важную роль в регуляции ангиогенеза и пролиферации эндотелия сосудов. VEGF относят к ключевым молекулам, контролирующим как нормальную, так и патологическую неоваскуляризацию. В свою очередь, активация VEGF происходит под воздействием целого ряда воспалительных медиаторов: основного фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, интерлейкина 1 β . Ангиогенез, стимулируемый VEGF, реализуется посредством митогенного эффекта в отношении сосудистого эндотелия, деградации экстрацеллюлярного матрикса на фоне активации металлопротеиназ, миграции клеток, необходимых для образования новых сосудистых структур. Установлен рост содержания данного фактора в условиях ишемии миокарда, опухолевого роста на фоне различных воспалительных процессов [62]. Согласно литературным данным, VEGF играет существенную роль в remodelировании сердца при ХСН; авторы публикаций указывают на увеличение активности ростового фактора и стимуляции эритропоэтин-индуцированной неоваскуляризации при прогрессировании сердечной

недостаточности в рубцовую стадию инфаркта миокарда [63]. По мнению Awada Н.К. и соавт., VEGF также оказывает важное регуляторное влияние на сосудистый эндотелий при прогрессировании хронической сердечной недостаточности [63].

VEGF может обладать и потенциально протективными свойствами при сердечной недостаточности. В отдельных публикациях приводятся данные об ингибировании апоптоза под воздействием VEGF в исследованиях на животных и *in vitro* [64]. Другие авторы рассматривают VEGF в качестве потенциально полезного фактора при разработке метода трансплантации в миокард стволовых клеток для лечения ИБС, объясняя данный эффект инициацией процессов неоваскуляризации [65]. Вместе с тем данные о прогностической роли этого медиатора противоречивы и требуют дополнительных исследований [66].

К основным регуляторам и непосредственным участникам апоптоза относят белки семейства каспаз, цитохром С, эндонуклеазы, апоптозиндуцирующий фактор и ряд других [67]. Установлено также активное участие в формировании гипертрофии миокарда при СНсФВ и ряда других сигнальных путей и молекулярных факторов: митоген-активируемых протеинкиназ, фосфоинозитид-3-киназы и ряда других молекул [68]. Опосредуемая провоспалительными системными сдвигами активация фиброза миокарда в значительной степени по современным представлениям поддерживается дисбалансом между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их эндогенными тканевыми ингибиторами [69]. К числу наиболее активных в этом отношении относят матриксные металлопротеиназы-9 и -2 (ММП-9, ММП-2), основной функцией которых, по мнению большинства исследователей, является протеолиз белков межклеточного матрикса и обеспечение ремоделирования ткани, а также поддержание ее архитектоники и гомеостаза [70]. В экспериментах на животных были обнаружены ассоциации ММП-9 с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов, есть данные об индукции кардиального фиброза у крыс, ассоциированного с ростом ММП-9 [71]. Оценка уровня ММП-9 в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также лабораторные

исследования на животных демонстрируют наибольший рост активности ММП-9 на фоне процессов, связанных с гипоксией и реоксигенацией [72]. В качестве одного из универсальных медиаторов гипоксии в последние годы рассматривается фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factor — HIF). При этом HIFs отводят ключевую роль в контролетранскрипции генов, ответственных за переключение метаболизма с аэробного на анаэробный [73]. По данным последних исследований, гипоксия провоцирует системную воспалительную реакцию, увеличивая содержание в крови основных провоспалительных цитокинов: IL-6, ФНО- α , С-реактивного белка [74]. HIF оказывает непосредственное влияние на иммунный ответ: усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, предотвращает их апоптоз и увеличивает продолжительность жизни нейтрофилов в тканях, подверженных гипоксии [75].

Важнейшим этапом патоморфологических изменений при СНсФВ является кардиальный фиброз. Ведущую роль в фиброзировании миокарда, а также в формировании гипертрофии миокарда, принадлежит миофибробластам. Эти клетки сочетают в себе свойства как фибробластов (способны синтезировать коллагены, фибронектин, периостин), так и гладкомышечных клеток (синтезируют α -актин и трансгелин). Миофибробласты активируются посредством провоспалительных медиаторов и, в свою очередь, способны вырабатывать некоторые из них (IL-1 β , IL-6, IL-10, ФНО- α) [76]. В качестве одного из ключевых молекулярных регуляторов фиброза рассматривается трансформирующий фактор роста- β (ТГФ- β), стимулирующий выработку миофибробластов, пролиферацию фибробластов, избыточную продукцию компонентов межклеточного матрикса [77]. ТГФ- β продуцируется фибробластами, макрофагами, тромбоцитами, кардиомиоцитами. Также происходит активация его неактивной формы, локализованной во внутриклеточном матриксе под влиянием ММП-2, ММП-9 и активных форм кислорода, образуемых в избытке в условиях оксидативного стресса. Модулирующее действие на ТГФ- β также оказывают тромбоцитарные и эндотелиальные факторы роста (PDGF, VEGF), помимо профибротического

обладающие также проангиогенным потенциалом. В качестве одного из вероятных первичных механизмов активации фиброза рассматривают активацию мембранных интегринов в ответ на механическую повышенную нагрузку на систему кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса с последующей стимуляцией ТГФ- β и запуском «программы фиброза» [78]. Важнейшим модулирующим действием на процессы фиброза, как опосредованные ТГФ- β , так и альтернативные, обладают ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламины и эндотелин-1 [79]. В литературе описывают стимуляцию продукции ТГФ- β и инициацию фиброобразования активированным предшественником ренина посредством ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) [80], а также ангиотензином II через активацию PDGF, ламинина, фибронектина, KLF-5 (Kruppel-подобный фактор 5) за счет увеличения синтеза ТГФ- β , плацентарного фактора роста, галектина-3, остеопонтина [81]. Активация β -2-адренорецепторов посредством p38MAPK (mitogen-activated protein kinase) стимулирует функцию фибробластов, макрофагов, выработку факторов роста, в качестве вероятного посредника этих процессов рассматривается галектин-3 [82].

Наряду с профибротическими агентами выделяют ряд биомолекул, обладающих отчетливым антифибротическим действием. Прежде всего это, конечно, натриуретические пептиды, проявляющие также антигипертрофический и противовоспалительный эффекты, реализуемые по данным литературы посредством подавления митоген-активированных протеинкиназ (MAP-киназ – ERK, p38MARK), препятствуя также свободнорадикальному окислению и перегрузке кардиомиоцитов кальцием [83]. Другим значимым антифибротическим агентом является интерлейкин ИЛ-33, реализующий этот эффект через рецептор ST2 (growth expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2), входящий в семейство интерлейкина - [84]. Помимо мембран-связанной формы рецептора ST2, эта биомолекула имеет растворимую изоформу, циркулирующую в крови – sST2, которая блокирует указанные выше протективные эффекты ИЛ-33, усиливая таким образом кардиофиброз и поддерживая в дальнейшем процессы патологического

ремоделирования сердца. В целом ряде исследований [85, 86] были выявлены ассоциации sST2 со степенью тяжести ХСН и выраженностью диастолической дисфункции. В более поздних работах было выявлена прогностическая значимость этой биомолекулы в отношении развития неблагоприятных клинических событий и смертности при ХСН [87]. В последние годы sST2 рассматривается в качестве перспективного биомаркера, обладающего большим диагностическим и прогностическим потенциалом при ХСН [88].

Существенными преимуществами данной молекулы является значительно меньшая зависимость от возраста, пола, индекса массы тела, коморбидной патологии, по сравнению с таким «классическим» биомаркером, как BNP. В исследовании Lupon J. и соавт. sST2 единственный из всех исследуемых биомаркеров (изучались также NTproBNP, высокочувствительный тропонин, галектин-3) продемонстрировал независимую ассоциацию с ремоделированием сердца [89]. По данным Ojji D. и соавт., выявлены значимые корреляции уровня sST2 с такими эхокардиографическими параметрами, как толщина межжелудочковой перегородки задней стенки левого желудочка в диастолу, конечносистолический и конечнодиастолический диаметры левого желудочка, индекс массы миокарда и фракция выброса левого желудочка [90]. В работе Pascho C. и соавт. [91] была продемонстрирована связь высокого уровня sST2 с риском повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Отечественные авторы (Полянская Е.А., Козиолова Н.А и др., 2020) продемонстрировали высокую диагностическую значимость sST2 у пациентов с ХСН и пароксизмальной фибрилляцией предсердий, в том числе в межприступный период – вне пароксизма [92]. Большую практическую ценность данного маркера имеет свойство динамично реагировать на изменение тяжести течения заболевания при краткосрочном и более продолжительном наблюдении, что может быть использовано для оценки ответа на проводимую терапию. Уже появились публикации [93], указывающие, что на фоне проведения адекватной медикаментозной терапии с использованием целевых дозировок β -блокаторов отмечается быстрое значимое снижение активности sST2. Все это позволяет

рассматривать sST2 как весьма перспективный высокочувствительный биомаркер для пациентов с ХСН. Данный биомаркер уже успел зарекомендовать себя и в больших клинических рандомизированных исследованиях. Так, в крупном международном многоцентровом исследовании PARADIGM-HF sST2 показал себя в качестве независимого значимого предиктора наступления конечных точек для пациентов с ХСН: сердечно-сосудистой смерти, повторной госпитализации и их комбинации [60]. Однако, являясь относительно новым биомаркером, sST2 пока еще не успел занять прочные позиции в клинических рекомендациях. sST2 пока упоминается лишь в одной из версий американских клинических рекомендаций по ХСН ACCF/AHA [94], где экспертами ему была определена роль второго плана с не самым высоким уровнем доказательности.

1.1.3. Генетические аспекты СНсФВ

Активность биомолекул, задействованных в патогенетических механизмах развития сердечной недостаточности определяется экспрессией контролируемых их генов. Наследственность является важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе тех, которые приводят к формированию ХСН. При этом моногенный вариант наследования при сердечно-сосудистой патологии встречается относительно нечасто, более распространен полигенный характер наследования. Длительное изучение большого объема ассоциаций генов-кандидатов на больших популяционных выборках выявило многообразие однонуклеотидных полиморфизмов локусов генов, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ИБС и АГ, являющихся основными причинами формирования ХСН [95]. При достаточно большой распространенности данной группы полиморфизмов среди популяции пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота встречаемости каждого отдельного полиморфизма среди больных недостаточно высока, чтобы рассматривать их по отдельности в виде специфичных генетических маркеров. Учитывая полигенный характер наследования при ХСН, в последние годы оценка генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям для

конкретного пациента все чаще осуществляется с помощью целого набора полиморфизмов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми рисками. Наиболее распространенными практическими подходами к решению данной проблемы в последние годы являются полногеномный поиск ассоциаций (*genome-wide association studies*, -GWAS) и ресеквенирование кандидатного гена [96]. Метод GWAS основан на применении современных технологий генотипирования со сканированием всего генома пациентов, имеющих соответствующее заболевание, целиком для определения частоты распространения исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов. Другим распространенным направлением генетических исследований у этой категории пациентов является методика ресеквенирования кандидатного гена, основанная на оценке полиморфизмов генов, ответственных за экспрессию патогенетически важных белков, актуальных для данного заболевания. В этой связи у пациентов с ХСН исследуются гены, экспрессирующие белки, участвующие в развитии эндотелиальной дисфункции: NO-синтазу, NADPH-оксидазу, рецепторы эндотелина-1; ренин-ангиотензин-альдостероновой системы- ген ангиотензиногена и его рецепторов (AGT, AGTR1, AGTR2), бета-1 и 2-адренорецепторов (ADRB1,2) [97, 98]. Учитывая возрастающее внимание исследователей к процессам системного латентного воспаления, гипоксии, оксидативного стресса и фиброзированию в качестве начальных механизмов ремоделирования при ХСН, предметом генетических исследований в последнее время становятся полиморфизмы генов, экспрессирующих фактор роста, индуцируемого гипоксией (HIF-1), матриксные металлопротеиназы (ММП-9, ММП-2), провоспалительные и профибротические цитокины (TGF- α , IL-6 и др.) [99]. Далеко не все исследуемые генетические ассоциации с ХСН отражают непосредственную причину развития данного заболевания, значительная их часть, по-видимому, будет являться просто генетическими маркерами, не связанными напрямую с патогенезом ХСН, но наследуемыми совместно с другими патогенетически значимыми генами.

Исходя из определяющей роли нарушений сердечного ритма - прежде всего, фибрилляции предсердий - в развитии и прогрессировании сердечной

недостаточности, выявление генетических маркеров аритмий и изучение их прогностического значения в этой когорте пациентов имеет особое значение.

Фрамингемское исследование, а также более поздние крупные популяционные исследования показали, что наследственный фактор при фибрилляции предсердий не ограничивается редкимимоногенными типами наследования, ассоциированными главным образом с белками ионных каналов и выявляемыми при достаточно редких семейных формах фибрилляции предсердий [100]. Внедрение современных направлений генетического исследования, таких, как полноэкзомное секвенирование, привело к накоплению значительного объема данных о многофакторной природе наследования при фибрилляции предсердий. При этом, помимо полиморфизмов генов белков ионных калиевых и натриевых каналов, активно исследуются гены, кодирующие гормоны и рецепторные белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [101], а также различные медиаторы воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, матриксные металлопротеиназы) [102]. Генетический контроль системных воспалительных реакций и процессов кардиального фиброобразования, а также возможности модуляции этих процессов привлекают повышенный интерес исследователей. В последние годы накапливается все больше фактов о важной роли эпигенетической регуляции генов при хронической сердечной недостаточности и развитии фибрилляции предсердий в этой группе пациентов [103]. К наиболее существенным и в большей степени изученным механизмам эпигенетической регуляции относят метилирование ДНК и модификации белков-гистонов и микроРНК [104]. Есть данные, свидетельствующие, что метилирование ДНК играет важную роль при формировании кардиального фиброза, способствуя в конечном итоге развитию фибрилляции предсердий [105]. Прогрессирование сердечной недостаточности запускает избыточное метилирование генетического материала в миокарде посредством ферментов метилтрансфераз, которые, воздействуя на промоторные участки генов, способны значительно изменять их экспрессию [106]. В модификации белков – гистонов, помимо метилирования, участвуют также процессы ацетилирования, фосфорилирования и сумоилирования, приводя в

дальнейшем к важным посттрансляционным модификациям генетического материала и являясь по современным представлениям значимыми механизмами эпигенетического регулирования при фибрилляции предсердий. Дополнительный ощутимый вклад в предсердное ремоделирование и инициацию фибрилляции предсердий могут вносить также мутации генов факторов транскрипции, о чем свидетельствуют результаты последних экспериментов с трансгенными животными [107]. В контексте прогностического значения генотипа у пациентов с сердечной недостаточностью, безусловно, отдельного внимания заслуживают работы по изучению генетических полиморфизмов и мутаций, ассоциированных с внезапной сердечной смертью. Фатальные аритмии и внезапная сердечная смерть играют определяющую роль в структуре клинических исходов пациентов с ХСН. На данный момент уже установлено значительное количество генов, связанных с увеличением риска фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти, однако непосредственные внутриклеточные механизмы реализации их патогенной роли пока неясны [108]. Оценка роли отдельных однонуклеотидных генетических локусов в качестве генетических маркеров внезапной сердечной смерти на данном этапе затруднительна, более перспективными по данным литературы являются методы изучения полигеномного наследования, в том числе с использованием метода полногеномного метилирования [109]. Таким образом, регуляция экспрессии генов, участвующих в инициации и активации патогенетических механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности, является сложным многофакторным процессом и требует дальнейшего изучения.

1.1.4. Патологическое структурное ремоделирование при СНсФВ и его эхокардиографические маркеры

Формирование сердечной недостаточности на определенном этапе ведет к появлению характерных структурно-функциональных изменений сердца, которым соответствуют специфические эхокардиографические параметры ремоделирования, имеющие самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Для фенотипа СНсФВ среди неблагоприятных в прогностическом плане

эхокардиографических паттернов в литературе чаще всего упоминаются изменения характерные для концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка: увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, конечно-диастолического и конечносистолического объемов, индексированного объема левого предсердия [110]. Эти закономерности были убедительно продемонстрированы еще во Фрамингемском исследовании [111], результаты которого показали 4-х кратный рост риска смерти от всех причин и 8-кратный рост сердечно-сосудистой смерти при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка с наибольшей частотой осложнений при формировании концентрической гипертрофии. Эти данные были неоднократно подтверждены и результатами более поздних исследований [112]. В работе Жерко О.М. (2020) была установлена значимая ассоциация с уровнем NT-proBNP и высокая прогностическая значимость при ХСНсФВ таких эхокардиографических параметров, как индекс массы миокарда левого желудочка, конечно-систолический объем левого желудочка и индексированный объем левого предсердия [113]. При СНсФВ, наряду с изменением толщины стенок миокарда объема камер сердца, важнейшим показателем патологического ремоделирования сердца является формирование диастолической дисфункции. К основным факторам, определяющим диастолическую функцию, относят атриовентрикулярный градиент в фазу диастолы, площадь митрального отверстия, жесткость миокарда и его способность к активной релаксации [114]. На изменение жесткости и релаксационных свойств миокарда, играющих ключевую роль в развитии диастолической дисфункции, существенное влияние оказывает прогрессирование кардиального фиброза в условиях персистирующего системного воспаления и нейрогуморального дисбаланса [115].

Возможности оценки диастолической функции левого желудочка существенно увеличились с включением в протокол трансторакального эхокардиографического исследования методов импульсноволновой тканевой доплерографии с оценкой пиковых скоростей раннего диастолического и систолического движения септальной и латеральной частей митрального

фиброзного кольца (e' и s'). Оценка данных параметров, наряду с исследованием трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах импульсно-волновым доплеровским методом, систолической скорости трикуспидальной регургитации в режиме непрерывно-волновой доплерографии и оценка индексированного конечно-систолического объема левого предсердия, стала в настоящее время основой для оценки диастолической функции левого желудочка [116]. Прогностическое значение данных параметров активно исследовалось в последние годы. Так, в работе Kuznetsova T. и соавт. было установлено, что снижение скорости пиков движения митрального фиброзного кольца e' является предиктором сердечно-сосудистой смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий [117]. В другой работе [118] были показаны значимые ассоциации показателей раннего диастолического наполнения левого желудочка с сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием сердечной недостаточности и повторными госпитализациями. Другие авторы указывают на существенную прогностическую роль объема левого предсердия в отношении прогрессирования СНсФВ [119].

Наличие сохраненной ФВ ЛЖ по заключению стандартного эхокардиографического протокола не может в полной мере исключить нарушение систолической функции, поскольку данный параметр зависит от множества других факторов: объема желудочка, пред- и постнагрузки, состояния клапанного аппарата - и далеко не во всех клинических случаях отражает истинное состояние сократимости ЛЖ. Известно, что несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, для пациентов с СНсФВ характерно нарушение длинноосевой систолической функции, оцениваемой с помощью митральной кольцевой систолической экскурсии или глобальной продольной деформации ЛЖ [120]. Корректная оценка данных параметров стала возможна во многом благодаря появлению и активному практическому внедрению в последние годы принципиально новой методики оценки механики миокарда – технологии «отслеживания пятен серой шкалы» (speckle tracking echocardiography - STE). STE — метод оценки сердечной функции, позволяющий визуализировать выделенную область миокарда как

определенную, относительно стабильную структуру с четкой дифференцировкой ее от других областей миокарда на протяжении всего сердечного цикла. Основными количественными параметрами, оцениваемыми при использовании данного метода, имеющими наибольшее практическое значение, являются деформация и скорость деформации, которые определяют систолическую и диастолическую функции миокарда в трех взаимоперпендикулярных плоскостях. STE обладает высоким пространственным и временным разрешением, а также хорошей воспроизводимостью [121]. На качество визуализации в значительно меньшей степени, чем при стандартной эхокардиографии влияет угол сканирования и ограничения ультразвукового окна, а также поступательные движения сердца [122]. Все это свидетельствует о высокой чувствительности и перспективности данного метода. Ключевым параметром, позволяющим оценить систолическую функцию сердца с помощью методики STE, является продольная деформация (global longitudinal strain - GLS), отражающая укорочение мышечных волокон в направлении от основания к верхушке сердца в систолу. Продольная деформация измеряется стандартно в двухкамерной и четырехкамерной позиции по длинной оси [123]. Учитывая, что продольное укорочение миокарда осуществляется, главным образом, благодаря сокращению субэндокардиальных волокон, в наибольшей степени подверженным перегрузкам давлением, ишемии и гипоксии, то наиболее ранние функциональные нарушения проявляются именно в продольном направлении, значительно опережая нарушения деформации радиального и циркулярного направления, а также снижение ФВЛЖ.

Ряд авторов указывает на снижение величины продольной деформации на самых ранних этапах ремоделирования сердца, в начальной стадии формирования концентрической гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией [124]. Это позволяет рассматривать экспертам GLS в качестве раннего и чувствительного диагностического ЭХОКГ-маркера сердечной недостаточности [125]. Другие исследователи [126] в работе указывают на выявленную ассоциацию снижения величины GLS с выраженностью интерстициального фибрирования эндокардиальных слоев левого желудочка,

отражающую, таким образом, начальные патогенетические механизмы формирования сердечной недостаточности еще на доклинической стадии.

Несмотря на относительно недавнее появление GLS в арсенале инструментальных диагностических методов исследования сердца, эта методика уже успела продемонстрировать свою не только диагностическую, но и прогностическую значимость у пациентов с сердечной недостаточностью. Отдельно необходимо отметить использование GLS при СНсФВ. Так, в крупных международных клинических исследованиях PARAMOUNT и TOPCAT среди всех исследуемых эхокардиографических параметров именно GLS проявил себя в качестве наиболее значимого предиктора сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СНсФВ [127]. По мнению некоторых экспертов, по своему прогностическому значению GLS превосходит даже ФВЛЖ [128]. Результаты проведенных исследований показали значимые повышение сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных госпитализаций при $GLS \leq -15\%$. В других публикациях авторы характеризуют GLS как предиктор сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и развития желудочковых аритмий [129]. В литературе также описывается значимая ассоциация GLS с уровнем NT-proBNP у пациентов с СНсФВ, которая сохранялась, что необходимо особо отметить, даже после корректировки данных и учета влияния на них значений ФВЛЖ и степени диастолической дисфункции [128].

1.2. Значение коморбидной патологии при СНсФВ: роль нарушений дыхания во сне

1.2.1. Влияние расстройств дыхания во сне на клиническое течение и прогноз СНсФВ

Высокая распространенность сопутствующей патологии среди пациентов с СНсФВ и недостаточная разработанность медикаментозных стратегий лечения для данного фенотипа ХСН определяют принципиальную важность эффективного контроля коморбидности у этой категории пациентов. Надежный контроль

коморбидной патологии – обязательное условие лечения пациентов с СНсФВ, данный аспект терапии имеет, по-мнению европейских экспертов, наивысший класс доказательности в последней редакции клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН в разделе СНсФВ.

Особый интерес в контексте коморбидности с ХСН в последние годы представляет когорта пациентов с ХСН и расстройствами дыхания во сне. Исторически длительное время в качестве нарушений дыхания во сне, ассоциированных с ХСН, рассматривались преимущественно расстройства дыхания по типу Чейна-Стокса - центральное апноэ во сне [130]. Данный вариант дыхательных расстройств характеризуется постепенным снижением амплитуды дыхательных движений, сменяющимся эпизодом апноэ с последующим нарастанием дыхательной активности с формированием специфической веретенообразной формы кривой скорости дыхательного потока. Особенностью механизма этого вида дыхательных расстройств является выраженное нарушение регуляции цикла дыхания с периодическим полным отсутствием инициации вдоха. Центральное апноэ регистрируется в подавляющем большинстве случаев при СНсФВ. Распространенность этого вида дыхательных расстройств при СНсФВ достигает, по различным данным [131], до 40% случаев. Патогенетическая роль центрального апноэ во сне в отношении пациентов с сердечной недостаточностью окончательно не определена. С одной стороны в целом ряде исследований нарушения дыхания по центральному типу проявили себя как независимый предиктор неблагоприятных клинических исходов [132, 133]. В качестве одного из основных неблагоприятных эффектов центрального апноэ, способствующего ухудшению прогноза, рассматривается при этом симпатическая гиперактивация, которая развивается на фоне многочисленных остановок дыхания. Данный патогенетический механизм, вероятно, играет ключевую роль и в увеличении частоты ассоциированных с центральным апноэ жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. Напротив, ряд других исследований корреляции центрального апноэ с неблагоприятным прогнозом не подтвердили. Так, в работе Røebuk T. и

соавт. с участием 78 пациентов из листа ожидания на трансплантацию сердца с выраженной ХСН дыхание Чейна-Стокса фиксировалось почти у половины участников, однако это не сопровождалось увеличением смертности [134]. А в публикации Naughton M.T. [135] данный дыхательный паттерн рассматривается вообще как компенсаторный механизм при тяжелых формах ХСН за счет периодического отдыха дыхательной мускулатуры и дополнительного увеличения сердечного выброса, отмечаемых в различные фазы дыхательного цикла при дыхании Чейна-Стокса. В пользу определенной компенсаторной роли центральных нарушений дыхания во сне могут свидетельствовать и результаты исследования SERV-HF, в котором был получен рост сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ при попытке устранить регистрируемые у них центральные расстройства дыхания во сне с помощью аппаратной респираторной поддержки [43]. Таким образом, эксперты расходятся при оценке значения центрального апноэ во сне у пациентов с ХСН: наряду с точкой зрения о патогенной роли апноэ как одного из осложнений сердечной недостаточности, существенно ухудшающей прогноз пациентов, все чаще высказываются мнения о том, что дыхание Чейна-Стокса является просто клиническим «сопровождением» СНнФВ и даже имеет определенное компенсаторное значение. Необходимо отметить, что синдром центрального апноэ во сне при фенотипе СНсФВ, в отличие от СНнФВ, по данным проведенных эпидемиологических исследований встречается существенно реже [131].

Другим вариантом дыхательных нарушений во сне, который все больше привлекает в последние годы внимание кардиологов и имеет существенно большую распространенность по сравнению с центральным апноэ, является синдром обструктивного апноэ во сне.

Синдром обструктивного апноэ во сне по определению, представленному в клинических рекомендациях Российского общества сомнологов (2018) [136], – это нарушение дыхания во сне, характеризующееся полным или частичным прекращением дыхания во сне, сопровождающееся ночной гипоксемией, нарушением структуры сна и проявляющееся дневной сонливостью. СОАС

является наиболее распространенным респираторным расстройством во сне. СОАС имеет тесную ассоциацию с ожирением, пожилым возрастом, мужским полом и метаболическим синдромом. Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению роли данных факторов во взрослой популяции в ближайшие десятилетия, эксперты прогнозируют дальнейший рост распространенности и данного синдрома [6]. В связи с наличием множества общих патогенетических механизмов встречаемость СОАС у пациентов с сердечно-сосудистой патологией значительно превышает общепопуляционный уровень. Так, по данным крупных популяционных исследований распространенность СОАС среди пациентов с артериальной гипертензией составляет не менее 30%, а при рефрактерной к лечению артериальной гипертензии (при которой СОАС является одной из ее непосредственных причин) – более 80%, при хронической форме фибрилляции предсердий – до 50%. В свою очередь, у 90% пациентов с СОАС диагностируется артериальная гипертензия, являясь самым частым сердечно-сосудистым осложнением при данном синдроме [9]. Распространенность СОАС среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью по различным данным достигает 18% [17]. Причем при сочетании ХСН и СОАС значительно чаще отмечается именно диастолическая дисфункция левого желудочка и соответствующий фенотип СНсФВ [18]. Существенный вклад в развитие сердечной недостаточности при СОАС вносят нарушения сердечного ритма и, прежде всего, фибрилляция предсердий. На данный момент накоплена солидная база данных, указывающая на то, что СОАС является независимым фактором риска развития пароксизмальной и хронической фибрилляции предсердий, а распространенность СОАС у лиц с фибрилляцией предсердий, по имеющимся данным, достигает 80% [137]. К другим часто встречаем при СОАС аритмиям относят синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, желудочковые нарушения ритма, в том числе и фатальные [12]. Ночные брадиаритмии, ассоциированные с СОАС, являются серьезной клинической проблемой, так, по данным литературных источников, атриовентрикулярные блокады и асистолии

встречаются приблизительно у 10% пациентов с СОАС, а более 50% пациентов с уже имплантированными кардиостимуляторами, страдают СОАС [138].

СОАС сопровождается значимым увеличением риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. В соответствии с результатами крупного популяционного исследования Gami S. и соавт. (2005) у пациентов с СОАС был значимо повышен риск внезапной сердечной смерти во временном суточном интервале между полуночью и 6 часами утра по сравнению с общей популяцией [139].

Неблагоприятное влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему неизбежно способствует росту риска сердечно-сосудистых катастроф и смертности в этой группе пациентов. Так, в работе Marin J.M. и соавт. было продемонстрировано увеличение при СОАС частоты нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, потребности в реваскуляризации миокарда в 4-5 раз, а также частоты фатальных инфарктов и инсультов в 3 раза [140]. В масштабном исследовании Rich. J. и соавт. с наблюдением более 77 000 пациентов с СОАС было показано увеличение смертности от всех причин в возрастной категории менее 50 лет [141]. В другом крупном североамериканском популяционном исследовании – Wisconsin Sleep Cohort Study, в котором осуществлялось наблюдение более 1500 пациентов на протяжении 18 лет, было продемонстрировано увеличение при СОАС риска сердечно-сосудистой смертности в 5,2 раза [142]. Австралийское исследование Busselton Health Study с наблюдением 380 пациентов с СОАС в течение 14 лет показало увеличение общей смертности при среднетяжелой и тяжелой форме СОАС более чем в 6 раз [143], сохраняющееся с учетом влияния возраста, пола, ИМТ, наличия ИБС, артериальной гипертензии сахарного диабета и других классических факторов риска.

В литературных источниках появляется все больше данных о существенном ухудшении клинического прогноза ХСН при сочетании с СОАС. В 2015 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа японских исследователей [144], включившего данные 11 исследований с общим количеством почти 2000

пациентов, по результатам которого было установлено достоверное увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с СОАС по сравнению с пациентами без дыхательных расстройств во сне – относительный риск OR 1,66 (1,19-2,31) и 1,79 (1,21-2,86), соответственно. По данным проведенного субанализа, наибольший рост смертности при этом был отмечен при тяжелой форме СОАС с индексом апноэ/гипопноэ ≥ 30 в час ($p=0,002$). Важность своевременной диагностики и последующего лечения СОАС у пациентов с ХСН была продемонстрирована в другом крупном популяционном исследовании, в которое было вовлечено более 30000 пациентов с ХСН [145] и которое показало достоверное улучшение двухлетней выживаемости в случае своевременной диагностики и лечения обструктивных нарушений дыхания во сне по сравнению с пациентами, которым такая диагностика не проводилась (OR=0,33; 95% доверительный интервал – ДИ=0,21-0,51). В другом часто цитируемом масштабном исследовании «The Heart Health Study» с участием 1927 мужчин и 2495 женщин, не имеющих ИБС и ХСН на момент включения, оценивалась частота манифестации коронарных событий и ХСН. Медиана наблюдения при этом составила 8,7 лет. По результатам этого исследования, наличие СОАС ассоциировалось со значимым увеличением на 58% риска манифестации сердечной недостаточности при ИАГ ≥ 30 в час по сравнению с участниками без СОАС. Однако это касалось лишь мужчин до 70 лет, на женщин и мужчин более старшего возраста данные ассоциации не распространялись (OR=1,13 [95% ДИ=1,02-1,26]) [147].

1.2.2. Особенности структурного ремоделирования сердца на фоне СОАС

В основе сердечно-сосудистых осложнений СОАС лежат специфические процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. На данный момент среди экспертов окончательно не сформирована четкая концепция ремоделирования левых и правых отделов сердца при артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС. Попытки обобщить данные в недавно проведенных мета-анализах [147] продемонстрировали выраженную гетерогенность вариантов структурно-

функциональной перестройки сердца при СОАС. Анализ эхокардиографических параметров ремоделирования сердца в рамках одного из наиболее масштабных и продолжительных популяционных исследований по СОАС - The Wisconsin Sleep Cohort Study с включением в субанализ более 600 пациентов и их наблюдением в среднем в течение 18 лет - показал наличие значимых положительных корреляций ИАГ с величиной таких параметров, как масса левого желудочка, толщина стенок левого желудочка, объем левого предсердия, сердечный выброс, соотношение трансмитральных потоков E/e' , конечнодиастолический объем правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии и отрицательные корреляции с показателям TAPSE и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). При этом ФВЛЖ была значимо ниже у пациентов с исходно высокими значениями ИАГ ($r=-0,099$, $p=0,017$) [148].

Патологические изменения левых камер сердца развиваются в условиях формирования характерной для СОАС вторичной артериальной гипертензии, которая, как правило, принимает при сохранении ночной гипоксии стойкий неконтролируемый характер и рефрактерна к проводимому медикаментозному лечению. Большинство авторов сходятся во мнении, что гипертрофия миокарда является наиболее распространенным вариантом ремоделирования левых отделов сердца при СОАС [149]. Особого внимания заслуживают исследования, указывающие на развитие гипертрофии миокарда на фоне СОАС при отсутствии у этих пациентов других значимых патогенетических факторов: артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения [150]. По данным метаанализа, 39 исследований, включающих 5550 пациентов с СОАС и 2329 пациентов группы контроля [151], риск развития гипертрофии миокарда левого желудочка увеличивался при СОАС на 70%. Однако мнения экспертов расходятся в отношении геометрического варианта гипертрофии. В одном из крупнейших популяционных исследований по данной проблеме Sleep Heart Health Study (с наблюдением более чем 1600 пациентов на протяжении 13 лет) в качестве ведущего варианта ремоделирования левого желудочка была указана эксцентрическая гипертрофия миокарда [152], ассоциация ММЛЖ с тяжестью

СОАС при этом была выявлена по неуточненным причинам лишь для пациентов женского пола. В других исследованиях [153, 154], напротив, сообщается о формировании первично концентрического варианта гипертрофии миокарда ЛЖ. По данным Кляшева С.М. и соавт., у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с СОАС признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка регистрируются значительно чаще и носят более выраженный характер, чем у пациентов не имеющих дыхательных расстройств во сне [155]. В литературных источниках упоминаются главным образом корреляции массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне при отсутствии значимых ассоциаций с выраженностью дыхательных расстройств линейных размеров полости левого желудочка – конечнодиастолического и конечносистолического размеров левого желудочка [156]. Результаты субанализа Wisconsin Sleep Cohort Study продемонстрировали также, что независимым предиктором гипертрофии миокарда левого желудочка при СОАС является средняя ночная сатурация (SpO_2 cp). При снижении SpO_2 cp на 1% при этом отмечалось увеличение ММЛЖ в среднем на 4,38 г и толщины стенки МЖП на 0,14 см [148]

Процессы структурного ремоделирования левых камер сердца у пациентов с СОАС на определенном этапе закономерно приводят к появлению функциональных расстройств, которые проявляются преимущественно в виде диастолической дисфункции.

В последнее время активно ведутся работы по исследованию формирования диастолической дисфункции сердца при СОАС. В соответствии с результатами последних эпидемиологических исследований данный вариант функциональных нарушений миокарда преобладает при СОАС и регистрируется значительно быстрее, чем нарушения сократимости. По опубликованным данным, у 44% пациентов СОАС при этом были отмечены признаки диастолической дисфункции при отсутствии каких-либо нарушений сократимости миокарда левого желудочка [157]. Признаки диастолической дисфункции при СОАС выявлялись независимо от выбранной для ее оценки диагностической методики. Fung J.W. и соавт.

выявили диастолическую дисфункцию сердца у 37 % с СОАС с при использовании импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального кровотока [157]. В другой работе сопоставимые значения были получены с помощью тканевого Допплера [158]. Необходимо отметить, что для фенотипа СНсФВ преобладающим вариантом расстройств дыхания во сне являются нарушения дыхания по обструктивному типу, в отличие от СНнФВ, где чаще встречались нарушения дыхания в виде центрального апноэ во сне. Так, по данным Bitter и соавт. [159], при исследовании 244 пациентов с ХСНсФВ у 40 % был диагностирован СОАС, а центральное апноэ во сне регистрировалось лишь у 29% участников исследования. В связи с этим особое значение имеет использование при обследовании дыхания во сне у пациентов с сердечной недостаточностью диагностических методик, позволяющих точно дифференцировать обструктивные и центральные эпизоды апноэ. Наибольшей чувствительностью, по мнению большинства экспертов, при этом обладает «золотой стандарт» диагностики нарушений сна – полноформатное полисомнографическое исследование [160].

Диастолическая дисфункция левого желудочка на фоне СОАС формируется, по-видимому, значительно быстрее, чем появляются нарушения его систолической функции. Ранее проведенные опыты на животных продемонстрировали появление признаков диастолической дисфункции у собак непосредственно после эпизодов гипоксии, в то время как нарушения сократимости миокарда регистрировались только через 3 месяца наблюдения [161]. Наблюдения за пациентами с СОАС в длительных популяционных исследованиях показали также более раннее формирование диастолической дисфункции, отдельные эхокардиографические признаки которой регистрировались практически сразу после установления диагноза, нарушение систолической функции левого желудочка отмечалось на значительно более позднем этапе наблюдения – в среднем через 10 лет и более [154]. Исследование механизмов диастолической дисфункции при СОАС усложняется в связи с фенотипическим разнообразием этой группы пациентов и выраженностью

коморбидной патологии. Частая ассоциация синдрома апноэ с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, течение которых также характеризуется формированием диастолической дисфункции, существенно затрудняет исследование процессов ремоделирования сердца на фоне расстройств дыхания во сне. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследований, дизайн которых предусматривал в качестве критериев исключения коморбидную патологию, оказывающую значимое влияние на диастолическую функцию левого желудочка. Так, в исследовании Papanicolaou J. и соавт., в котором приняли участие пациенты с СОАС, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и исходных нарушений общей и локальной сократимости миокарда по ЭХОКГ, было показано, что основные эхокардиографические признаки диастолической дисфункции встречались достоверно чаще у пациентов с ИАГ >30 в час по сравнению с группой контроля [162]. Многообразие критериев диагностики диастолической дисфункции требует оценки отдельно каждого из них. Так, в работе Dursunoglu D. и соавт. [163] указывается на выявленную прямую корреляционную связь ИАГ с амплитудой волны А на митральном клапане и обратную корреляционную связь с волной Е. В других исследованиях [164] было выявлено значимое увеличение времени замедления волны Е (E wave deceleration time) и времени изоволюметрического расслабления миокарда (isovolumic relaxation time) левого желудочка, которые также являются важными параметрами диастолической дисфункции. Динамика данных показателей при этом коррелировала с выраженностью обструктивных нарушений дыхания – ИАГ [163]. В работе Vural M.G. и соавт. [165] была показана корреляция ($r=0,202$, $p=0,014$) с тяжестью дыхательных расстройств во сне другого важного показателя диастолической функции - E/e' . По данным других авторов [166], выявленные у пациентов с СОАС эхокардиографические признаки диастолической дисфункции в покое становились еще более отчетливыми на пике теста с физической нагрузкой. Так, по представленным авторами данным, показатель E/e' в покое у пациентов с тяжелой формой СОАС и группой контроля составил соответственно

8,2±3,1 и 5,9±2,8 ($p<0,01$), а на пике нагрузке – 15,4±4,1 и 7,4±2,8 ($p<0,001$). В качестве распространенного эхокардиографического признака диастолической дисфункции у пациентов с СОАС в литературных источниках также неоднократно упоминается увеличение объема левого предсердия [167]. Расширение левого предсердия, по данным популяционных исследований, встречается у 18% пациентов с установленным диагнозом СОАС [168]. В отдельных исследованиях были продемонстрированы значимые ассоциации выраженности обструктивных дыхательных расстройств во сне как с индексированным объемом левого предсердия, так и с площадью левого предсердия [169]. Дилатация левого предсердия как один из этапов ремоделирования сердца при СОАС, по-видимому, играет важную самостоятельную роль в реализации сердечно-сосудистых осложнений данного синдрома, являясь патоморфологическим субстратом развития нарушений сердечного ритма, прежде всего – фибрилляции предсердий. На увеличение частоты фибрилляции предсердий при СОАС указывают целый ряд публикаций последних лет [170]. СОАС рассматривается как независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий в последней версии клинических рекомендаций ЕОК [171]. Развитие фибрилляции предсердий, в свою очередь, неизбежно ускоряет дальнейшие темпы прогрессирования сердечной недостаточности, способствуя формированию диастолической и систолической дисфункции сердца.

Систолическая дисфункция миокарда не характерна для ранних этапов сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС и встречается, как правило, значительно позже, часто на фоне прогрессирования других ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, сахарного диабета, дегенеративных пороков сердца. В связи с этим такие классические эхокардиографические параметры, характеризующие систолическую функцию, как фракция выброса левого желудочка, фракция укорочения, ударный объем левого желудочка, не могут рассматриваться в качестве ранних маркеров ремоделирования сердца при СОАС. Более перспективным в этом качестве

представляется использование показателей продольной деформации миокарда, полученных с помощью методики speckle tracking, отражающих наиболее ранние признаки дисфункции миокарда. Результаты исследований последних лет демонстрируют значительное снижение величины продольной деформации миокарда, что наиболее отчетливо проявляется при тяжелой форме СОАС [149]. Авторы указывают в своих публикациях на наиболее значимые корреляции с ИАГ при СОАС именно для продольной глобальной деформации миокарда, в отличие, например, от циркулярной деформации миокарда, для которой такие закономерности выявлены не были [172]. Результаты проведенных исследований демонстрируют также отчетливую сегментарную неоднородность изменений продольной деформации миокарда левого желудочка при СОАС; прежде всего, отмечается снижение деформации в апикальных и средних сегментах левого желудочка, деформация базальных сегментов при этом подвергается минимальным изменениям. Varghese M. и соавт. [172] в работе также показали, что корреляция с тяжестью СОАС (по ИАГ) определялась лишь при оценке продольной деформации апикальных и средних сегментов левого желудочка и данная закономерность не распространялась на базальные сегменты. Данная структурно-функциональная неоднородность миокарда левого желудочка при оценке GLS, а также отсутствие значимого влияния на торсионную и радиальную деформацию миокарда, отражают по мнению большинства авторов механизм гипоксического воздействия на миокард левого желудочка на фоне дыхательных нарушений во сне. В условиях рецидивирующей гипоксии при СОАС с учетом характерных структурно-функциональных особенностей кровоснабжения миокарда левого желудочка наиболее уязвимыми в первую очередь становятся именно эндокардиальные отделы апикальных сегментов, что и проявляется на ранних стадиях при оценке GLS апикальных отделов. Авторы [172] указывают также на значимые корреляции ИАГ у пациентов с тяжелым СОАС не только с уменьшением глобальной продольной деформации миокарда, но и со снижением скорости продольной деформации апикальных сегментов, оцениваемой по времени достижения пика деформации миокарда в исследуемом сегменте

($p=0,02$). Скорость деформации миокарда, по мнению экспертов, является важным чувствительным маркером дисфункции миокарда при ХСНсФВ, возможно, еще более ранним, чем амплитудные значения деформации [173]. О значимости выявленных ассоциаций GLS с тяжестью СОАС свидетельствует и тот факт, что значение ИАГ оставалось, по результатам уже упомянутого исследования Varghese M.J. соавт. [172], единственным значимым предиктором снижения GLS при проведении многофакторного регрессионного анализа с учетом влияния возраста, массы тела, ИММЛЖ, уровня артериального давления, наличия сахарного диабета.

В последние годы предпринимаются активные попытки оценить прогностическую роль показателя продольной деформации миокарда при заболеваниях, связанных с различными дыхательными расстройствами, чаще это были исследования пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В этой связи заслуживает внимания исследование Schoos M.M. и соавт., в котором GLS левого желудочка, единственный из всех исследуемых эхокардиографических параметров, проявил себя в качестве независимого предиктора наступления неблагоприятных клинических исходов и общей смертности у пациентов с ХОБЛ [174]. В другом исследовании [175] оценивалось значение GLS у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС (синдром «перекреста») и сохранной ФВЛЖ. Результаты этого исследования продемонстрировали существенное снижение значений GLS при данной коморбидности, но при этом значение данного параметра в большей степени коррелировало с тяжестью ХОБЛ, чем с выраженностью СОАС. О диагностической чувствительности определения GLS у пациентов с СОАС свидетельствует и то, что выявленное значимое снижение этого параметра у пациентов с СОАС становилось еще более выраженным при проведении теста с физической нагрузкой. Так, в работе D'Andrea A. и соавт. [166], помимо более низких значений GLS у пациентов с СОАС в покое, был существенно меньший прирост этого показателя на высоте нагрузки по сравнению с группой контроля ($-15,8\% \pm 2,6$ и $-23,4\% \pm 4,4$; $p < 0,001$).

Ремоделирование правых отделов сердца также имеет существенное значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений СОАС, является предметом целого ряда клинических исследований и в большинстве случаев ассоциировано с формирующейся предварительно легочной гипертензией. По различным данным, распространенность легочной гипертензии при СОАС колеблется 17 до 70% [176]. Широта диапазона этих значений обусловлена различием используемых для определения легочной гипертензии диагностических методик. Инвазивная оценка с прямым измерением давления в правом желудочке использовалась в ограниченном количестве исследований. В работе Chaouat A. и соавт. [177] применялся метод катетеризации правых камер сердца с прямой оценкой давления, при этом легочная гипертензия была выявлена у 37 из 220 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС (17%). В большинстве работ давление в легочной артерии определялось расчетным методом при проведении ЭхоКГ. Так, Zhou N.W. и соавт. в работе [178] описывают значимые отличия ($32,8 \pm 6,7$ мм. рт. ст. и $16,7 \pm 6,2$ мм. рт. ст., $p < 0,001$) по уровню систолического давления в легочной артерии у пациентов с тяжелой формой СОАС по сравнению с группой контроля. По данным популяционных исследований, легочная гипертензия при СОАС редко достигает тяжелой степени и преимущественно ограничивается легкой и средней степенью тяжести, но при этом в большинстве случаев имеет неблагоприятное прогностическое значение. Легочная гипертензия выявлялась значительно чаще и была более выраженной при сочетании СОАС с другими заболеваниями, способствующими ее развитию: бронхолегочными заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью. По данным исследований пациентов с СОАС, в которых не включали пациентов, имеющих данную коморбидную патологию, легочная гипертензия соответствовала преимущественно легкой и умеренно выраженной степени тяжести [179]. Дополнительным диагностическим и прогностическим значением у пациентов с СОАС обладает оценка выраженности легочной гипертензии на высоте физической нагрузки. По данным Myers J. и соавт. [180], толерантность к физической нагрузке, оцениваемая с помощью

кардиореспираторного нагрузочного теста, являлась мощным предиктором неблагоприятных клинических исходов у пациентов СОАС. Однако Jena R. и соавт. в своей работе не выявили значимой ассоциации выраженности легочной гипертензии с тяжестью СОАС после проведения нагрузочного теста при наличии отчетливой корреляции степени тяжести СОАС, оцениваемой по ИАГ, непосредственно с толерантностью к физической нагрузке [181]

Наряду с этим, в литературе описывается патологическое ремоделирование правых камер сердца и без формирования легочной гипертензии. На это, в частности, указывают наблюдения Sanner В.М. и соавт. [182], исследовавшие пациентов с СОАС с применением радионуклидной вентрикулографии. При исследовании ремоделирования правых камер сердца на фоне СОАС в литературных источниках чаще упоминается оценка следующих параметров: диаметр правого желудочка, толщина стенки правого желудочка, индекс работы правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, скорость систолического движения трехстворчатого кольца при проведении тканевого Допплера (RV'S) и систолическое смещение трикуспидального клапана (TAPSE). Правые отделы сердца при СОАС подвергаются выраженному патогенному воздействию в условиях персистирующей ночной гипоксемии и избыточного возрастания внутригрудного и внутрибрюшного давления. Однако опубликованные результаты исследования ремоделирования правых отделов сердца при СОАС носят достаточно противоречивый характер. Так, по данным Фрамингемского исследования [183] не было выявлено значимых отличий размеров правого предсердия и правого желудочка у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля. В определенной степени это может быть обусловлено трудностью визуализации правых камер сердца и их более сложной геометрией. Более определенной выглядит позиция экспертов в отношении прогрессирования функциональных нарушений правого желудочка на фоне СОАС. По данным метаанализа Maripov A. и соавт., выполненного в 2017 г. [184], включающего 25 исследований и более 1500 пациентов, было продемонстрировано значимое увеличение индекса работы правого желудочка

(95% ДИ 0,08 [0,06; 0,10], $p=0,001$) и RV'S (95% ДИ -0,95 [-1,59; -0,32], $p=0,00$) по сравнению с группой контроля. Кроме того, данный метаанализ показал значимое снижение величины TAPSE (95%ДИ -1,76 [-2,73; -0,78], $p=0,000$) и фракционного изменения площади правого желудочка (95% ДИ -3,16 [-5,16; -0,73] $p=0,011$). В отдельных работах были выявлены также значимые корреляции ИАГ у пациентов с СОАС с индексом работы правого желудочка, толщиной стенок ПЖ и TAPSE [185], Другие авторы указывают на корреляции ИАГ с фракционным изменением площади правого желудочка и индексом работы ПЖ [186].

В последние годы отмечается рост интереса исследователей и к другому показателю функции правого желудочка - систолическому смещению кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Результаты проведенных исследований указывают на важную прогностическую роль данного параметра в отношении пациентов с легочной гипертензией [187]. Данные литературы о взаимосвязи TAPSE с тяжестью СОАС противоречивы. В работе Narańczyk M. и соавт. (2021) демонстрируется значимое снижение величины TAPSE при развитии СОАС [188], а в метаанализе, выполненном Tadić M. и соавт. (2022), не выявлено значимой разницы величины TAPSE между пациентами с различной степенью тяжести СОАС [189].

Данные литературы в отношении продольной деформации правого желудочка при СОАС достаточно противоречивы и, в отличие от GLS левого желудочка, не отражают единую позицию экспертов [190]. По данным метаанализа из 8 исследований, данные которого были опубликованы Tadić M. и соавт. в 2022 г. [189], было выявлено значимое снижение показателей глобальной продольной деформации правого желудочка у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля ($0,79 \pm 0,10$; 95% ДИ 0,61-0,98; $p < 0,001$), а также продольной деформации свободной стенки правого желудочка при отсутствии существенных различий между группами по величине TAPSE. Кроме того, оба показателя продольной деформации правого желудочка, в отличие от TAPSE, значимо зависели от степени тяжести СОАС: значение деформации было значимо меньше при тяжелой степени СОАС по сравнению со средней тяжестью, а при

среднетяжелой - значимо меньше, чем при легкой. В качестве другой перспективной диагностической методики оценки правого желудочка при СОАС в литературе упоминается также использование 3D-технологии ЭХО КГ. Так, в работе Vitarelli A. и соавт. было показано, что наиболее сильными предикторами тяжести СОАС из всех исследуемых эхокардиографических параметров являются ФВПЖ, оцениваемая по 3D-технологии, и глобальная продольная деформация ПЖ, которые значительно превосходят в этом отношении TAPSE и фракционное изменение площади ПЖ [191].

1.2.3. Патогенетические механизмы ремоделирования сердца при СОАС.

Роль отдельных биохимических маркеров

Описанные выше процессы патогенетического ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с СОАС по современным представлениям инициируются и поддерживаются гиперсимпатикотонией, длительно персистирующим оксидативным стрессом и продолжительной, принимающей хронический характер, субклинической системной воспалительной реакцией. Исследования последних лет демонстрируют, что именно активация множества клеточных и цитокиновых воспалительных механизмов при СОАС способствует формированию эндотелиальной дисфункции, запускает процессы фиброобразования и гипертрофии миокарда, играющие ключевую роль в развитии СНсФВ [192]. В соответствии с данной концепцией в последнее время активно исследуется роль различных воспалительных цитокинов и медиаторов в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений СОАС, оценивается их прогностическое значение, изучаются возможные варианты таргетной терапии. Повторяющиеся циклически в течение всего ночного сна при СОАС эпизоды гипоксии-реоксигенации запускают механизм оксидативного стресса с гиперпродукцией свободных радикалов кислорода и неконтролируемой активацией перекисного окисления липидов. Об этом свидетельствует регистрируемый в отдельных исследованиях [193] рост экспрессии фермента НАДФН-оксидазы лейкоцитов у пациентов с СОАС, а также накопление в плазме

характерных продуктов перекисного окисления липидов - метаболитов тиобарбитуровой кислоты и малонового диальдегида, концентрация которых по данным отдельных работ коррелировала с тяжестью дыхательных нарушений у пациентов [194]. На активацию свободнорадикального окисления при СОАС указывает и описываемое другими авторами повышение внеклеточного содержания при СОАС продуктов окисления фрагментов нуклеиновых кислот, в частности 8-гидрокси-2-диоксигуанозина [195]. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем при СОАС, вероятно, зависит не только от тяжести обструктивных дыхательных расстройств, но и от стажа заболевания. В работе И.М. Мадаевой и соавт. (2009) было выявлено выраженное истощение как антиоксидантного, так и прооксидантного звеньев данной системы у мужчин, страдающих тяжелой формой СОАС на протяжении длительного периода времени - около 10 лет [196]. Персистирующая ночная гипоксемия и оксидативный стресс при СОАС способствуют качественному росту воспалительного потенциала лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия. Это достигается, по мнению большинства авторов, опосредованно, через модуляцию множества сигнальных путей и транскрипционных факторов, из которых наиболее часто упоминаются в литературе гипоксией индуцированный фактор-1 альфа (HIF-1альфа), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ b), белок активатор -1 (AP-1) и ряд других медиаторов [197]. В результате происходит функциональная трансформация клеточных элементов с увеличением продукции и секреции ими множества различных воспалительных цитокинов. В литературных источниках в качестве биомолекул, активность которых значимо изменяется у больных с СОАС, наиболее изучены С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1альфа (IL-1 α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), опухоль-некротизирующий фактор альфа (ФНО- α) [198]. Данные цитокины, как известно, играют, в свою очередь, важную роль в инициации воспалительных сигнальных каскадов, поддерживающих системную воспалительную реакцию, ответственную за развитие и прогрессирование метаболического синдрома, системного атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования. В этом аспекте уже

многие годы предметом клинических исследований является содержание С-реактивного белка, традиционно рассматриваемого в качестве универсального маркера системной воспалительной реакции организма. По данным проведенных метаанализов, уровень СРБ у пациентов с СОАС был значимо выше в группе контроля со здоровыми пациентами и коррелировал при этом с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне – ИАГ [199]. Еще более выраженные корреляции были продемонстрированы в ряде исследований пациентов с СОАС в отношении уровня СРБ и индекса массы тела [200]. Учитывая тесную ассоциацию СОАС и ожирения, избирательно оценить роль дыхательных расстройств в динамике содержания данного воспалительного маркера в этих исследованиях весьма проблематично, на это указывают и сами авторы публикаций [201]. Более того, другие исследователи в своих работах вообще не выявили значимых ассоциаций концентрации СРБ в плазме пациентов с СОАС со значением ИАГ. Так, в Sharma S.K. и соавт. своей работе указывают на выявленную значимую корреляцию уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) именно с ИМТ, а не с ИАГ [202], при этом существенный рост вч-СРБ в этом исследовании отмечался в группе пациентов с ожирением, вообще не имеющих нарушений дыхания во сне. В данном исследовании после проведенного авторами множественного регрессионного анализа именно ИМТ был определен в качестве единственного предиктора концентрации вч-СРБ в плазме крови. Barselo A. и соавт. в проведенном исследовании также показали, что уровень вч-СРБ в группе пациентов с СОАС и ожирением существенно выше, чем в группе пациентов с СОАС без ожирения [203]. Таким образом, имеющаяся на данный момент в литературе информация о роли СРБ в патогенезе СОАС достаточно противоречива, не позволяет пока рассматривать эту молекулу в качестве основного медиатора воспаления при данном синдроме и требует уточнения при проведении новых исследований.

Не менее важное место в регуляции системной воспалительной реакции при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний занимает другой воспалительный медиатор – ИЛ-6. В литературе описывается увеличение

концентрации этой биомолекулы в крови в условиях интермиттирующей гипоксемии и нарушения нормальной структуры сна, характерных для СОАС [7]. В другом исследовании [204] был продемонстрирован повышенный уровень IL-6 в крови у пациентов с СОАС и его значимые корреляции с ИАГ. Maniaci A. и соавт. в исследовании также отмечают повышенный уровень этого маркера у пациентов с СОАС, однако при этом какой-либо значимой корреляции IL-6 со значением ИАГ в этой работе обнаружено не было, значимые корреляции при этом определялись с другим показателем дыхания – со средним уровнем ночной сатурации пациентов с СОАС [205]. Известно, что IL-6 активно продуцируется адипоцитами висцеральной жировой ткани [201]. В связи с этим, вполне закономерна его выраженная ассоциация с ИМТ и величиной висцерального жира у пациентов. Возможно, именно разнообразие источников и условий для образования IL-6 в организме, а также его многофункциональность с проявлением его активности в нескольких сигнальных цепочках одновременно, являются причиной того, что многофакторный регрессионный анализ в проведенных ранее исследованиях не выявлял какого-либо определенного предиктора повышения его уровня у больных с СОАС [206]. Данные обстоятельства оставляют ряд вопросов в отношении роли данного воспалительного медиатора при СОАС открытыми и указывают на необходимость проведения дополнительных исследований.

Представленная в литературных источниках информация о патогенетическом значении при СОАС другого ключевого воспалительного медиатора – ФНО- α , также весьма неоднозначна. В ряде работ было показано увеличение концентрации этого биомаркера при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне [7, 207]. В исследовании McNicholas W.T. и соавт. была выявлена значимая ассоциация уровня ФНО- α со значением индекса десатурации у пациентов с СОАС [207]. Напротив, Fornadi K. и соавт. в исследовании не обнаружили какой-либо значимой корреляции между содержанием ФНО- α и значением ИАГ [208].

Особого внимания заслуживают выявленные в работе Ciccone M.M. и соавт. [209] значительные корреляции уровня воспалительных цитокинов С-реактивного белка, IL-6 и ФНО- α у пациентов с СОАС с толщиной интима-медиа сонной артерии, отражающие возможные патогенетические механизмы развития системного атеросклероза и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне СОАС.

По данным литературных источников, при развитии СОАС изменяется содержание в крови не только перечисленных выше провоспалительных цитокинов, но и противовоспалительных, в частности IL-10. Так, в работе Е.Л.Полонского и соавт. (2022) была выявлена тенденция к снижению концентрации IL-10 в сыворотке крови в группе пациентов с СОАС и ночной гипоксемией (средней ночной сатурацией менее 90%), которая не достигала уровня статистической значимости ($p=0,05$) [210]. Jiang H. и соавт. в исследовании продемонстрировали значимое снижение концентрации IL-10 ($5,68 \pm 4,02$ нг/л и $8,76 \pm 5,25$ нг/л; $p < 0,001$) у пациентов с СОАС, в отличие от группы контроля, а также значимое увеличение соотношения ФНО- α /IL-10 ($134,82 \pm 15,93$ и $26,51 \pm 6,01$; $p < 0,001$) [211].

Одной из важных функций активируемых у пациентов с СОАС в условиях персистирующей гипоксемии воспалительных медиаторов IL-6 и ФНО- α является формирование эндотелиальной дисфункции и инициация процессов ангиогенеза, соответствующих ранним этапам ремоделирования сердечно-сосудистой системы при данном синдроме. Изучение этих процессов важно с точки зрения своевременности начала патогенетической терапии. Активация окислительного стресса и системного воспаления приводит у пациентов с СОАС к выраженному дисбалансу между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. В ряде исследовательских работ при СОАС было отмечено снижение содержания основного вазодилататора сосудистого эндотелия – NO [212, 213].

В исследовании Zhang D. и соавт. было выявлено значимое снижение содержания NO в выдыхаемом воздухе в группе пациентов с СОАС, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), причем данный показатель также

значимо снижался в динамике после сна у пациентов с СОАС ($p=0,001$), и данное снижение коррелировало с ИАГ [214]. В работе Е.К.Юшкевич и соавт. оценивался уровень NO с помощью спектрофотометрического измерения концентрации нитрит-иона в сыворотке крови, основанного на реакции диазотинирования. В результате уровень NO в группе со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС был достоверно ниже, чем в группе контроля (14,0 [8,5-19,00] мкмоль/л по сравнению с 25,6 [20,07-40,82] мкмоль/л; $p<0,01$) [215]. Chung S. и соавт. в исследовании показали значимое нарушение функции эндотелия, оцениваемой по тесту реактивной гиперемии и ультразвуковой методике оценки потоковой дилатации ($p<0.05$) в группе пациентов с СОАС, по сравнению с группой контроля [216]. Сопряженные с эндотелиальной дисфункцией процессы патологического ангиогенеза, в свою очередь, стимулируют фиброзирование и гипертрофию миокарда, являющихся ведущими механизмами ремоделирования сердца. К ключевым регуляторам неангиогенеза в настоящее время относят фактор роста фибробластов (FGF), пентраксин-3 (PTX-3), трансформирующий фактор роста бета ($TGF-\beta$), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor - VEGF) [217]. По данным исследования Siervo M. и соавт. [218], содержание VEGF в крови статистически значимо было ассоциировано с основными составляющими метаболического синдрома: ИМТ, окружностью талии и уровнем АД, которые, как известно, в свою очередь, сильно коррелируют с тяжестью дыхательных расстройств при СОАС. A Castaneda A. и соавт. в работе показали значимое повышение у пациентов с СОАС другого цитокина - РТХ-3 [219].

Авторы отдельных публикаций указывают на выявленные ассоциации уровня VEGF с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Gordon O. и соавт. в исследовании рассматривают данную биомолекулу в качестве раннего биомаркера необратимого ремоделирования миокарда и прогрессирования сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца [65]. В последнее время опубликован ряд исследований и даже данные метаанализа, свидетельствующие об увеличении активности VEGF наряду с другими

цитокинами в крови у пациентов с выраженным СОАС [220]. В другом метаанализе этих же авторов демонстрируется снижение избыточного уровня VEGF у пациентов с СОАС при устранении дыхательных расстройств на фоне CPAP-терапии [221].

Еще более отчетливый рост активности VEGF и ряда других воспалительных цитокинов был отмечен у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ (синдром «перекреста» - overlap syndrome), что, вероятно, обусловлено значительным увеличением роли гипоксии при данной комбинации. Так, в исследовании Цеймах И.Я. и соавт. было выявлено повышение уровня VEGF, эндотелина-1, С-реактивного белка, IL-6 и IL-8 в группе пациентов с синдромом «перекреста» по сравнению с группой контроля [222]. Обращает на себя внимание выявленное в данном исследовании существенное статистически значимое снижение исходно повышенного уровня VEGF у пациентов с синдромом «перекреста» после 6-недельного курса аппаратной CPAP-терапии с эффективной коррекцией дыхательных расстройств (на $121,52 \pm 71,43$ и $17,46 \pm 3,49$ пг/мл, соответственно; $p < 0,001$).

В последнее время также активно исследуется патогенетическая роль у пациентов с СОАС sST2 (растворимой формы рецептора подавления онкогенеза), принимающего активное участие в сигнальном пути IL-33, который, в свою очередь, принадлежит семейству IL-1. Данный цитокин уже проявил себя в качестве перспективного биомаркера сердечной недостаточности [25]. Данная молекула рассматривается также большинством экспертов как один из ключевых триггеров патологического фиброзирования различных тканей в условиях гипоксии [223]. В литературных источниках описывается значимое увеличение содержания IL-33 в крови и слюне у пациентов с СОАС [21]. Авторы публикаций указывают на ведущую роль адипоцитов жировой ткани и фактора интермиттирующей гипоксии в гиперпродукции данного воспалительного медиатора медиатора при СОАС [224]. Тесные патогенетические связи СОАС и абдоминального ожирения существенно усиливают значение данных механизмов, приводя к стойкому и продолжительному росту содержания указанного цитокина

в крови. Помимо избыточных отложений жировой ткани при СОАС, активация воспалительного комплекса IL-33/sST2 может поддерживаться и другими механизмами. В исследовании Zhang Z. и соавт. были выявлены статистически значимые корреляции экспрессии IL-33 и sST2 с диаметром увеличенных аденоидов у детей с выраженным СОАС (коэффициент Спирмена 0,6989; $p < 0,0001$) [225]. Определяющее значение гипоксии в активации IL-33 наиболее отчетливо проявляется при бронхолегочной патологии. Ряд исследований последних лет демонстрирует важную роль данного медиатора в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [226]. По данным отдельных исследований, стимулирующее влияние гипоксии на активность IL-33 в еще большей степени возрастает при сочетании ХОБЛ и СОАС – синдроме «перекреста» [227].

IL-33, обладая выраженной мультимодальностью, оказывает влияние на целый ряд клеточных элементов и молекулярных цитокинов, модифицируя процессы эндотелиальной дисфункции и фиброобразования тканей. На уровне миокарда эти процессы играют ключевую роль в ранних механизмах его патологического ремоделирования [228]. С учетом особенностей сигнальных путей, активируемых IL-33, sST2, в значительной степени отражающий их активность, вызывает большой интерес для исследователей в качестве потенциального биомаркера прогрессирования СОАС и риска развития его осложнений, в том числе сердечно-сосудистых.

С учетом тесных патогенетических взаимосвязей СОАС и абдоминального ожирения, в качестве потенциальных маркеров тяжести обструктивных дыхательных расстройств, а возможно, и предикторов неблагоприятного клинического прогноза при данном синдроме, в последние годы в ряде исследований рассматривались биомолекулы, продуцируемые жировой тканью – адипокины [229]. Результаты более ранних исследований свидетельствуют об активной роли адипокинов в реализации сердечно-сосудистых рисков. Так, в исследовании Lawlor D.A. и соавт. (2007) лептин проявил себя в качестве независимого фактора неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС [230]. Для

другого адипокина – резистина – в ранее проведенных исследованиях были отчетливо продемонстрированы провоспалительный и атерогенный эффекты [231]. Применительно к адипонектину, исследователи, напротив, преимущественно указывают на его кардиопротективные и антиатеросклеротические свойства [232]. В последнее время активно изучается роль адипокинов в прогрессировании СОАС и развитии сердечно-сосудистых осложнений данного синдрома [233]. В отдельных исследованиях установлена связь концентрации резистина и адипонектина с развитием инсулинорезистентности при СОАС [234]. По данным исследования Sleep Heart Health Study, распространенность инсулинорезистентности при СОАС значительно выше, чем в общей популяции [235]. В отдельных ранее опубликованных работах авторами были выявлены значимые корреляции уровня исследуемых адипокинов со степенью выраженности дыхательных расстройств при СОАС [236]. В работе белорусских авторов Лойко О.В. и соавт. у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой СОАС и ИБС было определено статистически значимое повышение уровня лептина и снижение концентрации адипонектина, по сравнению с группой пациентов с ИБС, не имевших дыхательных расстройств во сне [237]. Проведенные ранее экспериментальные исследования [238] продемонстрировали стимулирующее действие гипоксии на продукцию лептина жировой тканью. В литературных источниках также есть указания на высокую вероятность определенной генетической детерминированности между метаболизмом лептина и наличием СОАС, а также возможным активным участием данного адипокина в процессах регуляции сна и дыхания во сне [239]. Лептин, продуцируемый в избыточном количестве при СОАС, в свою очередь, может запускать в дальнейшем целый ряд патогенетических цепочек, способствующих сердечно-сосудистому ремоделированию: стимулировать выработку других воспалительных цитокинов, активировать оксидативный стресс и процессы эндотелиальной дисфункции. С учетом столь активного участия в ключевых патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений, адипокины, безусловно, также представляют интерес в качестве

предмета дальнейших исследований у пациентов с СОАС и сердечной недостаточностью.

1.2.4. Генетические детерминанты СОАС

Безусловно, важнейшей составляющей исследования этиологии, патогенеза, а также реализации сердечно-сосудистых осложнений СОАС, является изучение генетических факторов и маркеров, играющих существенную роль при данном синдроме. Анализ доступной литературы свидетельствует о возрастающем количестве публикаций по данной тематике. Этому способствует активное внедрение новых высокотехнологичных эффективных лабораторных методик.

О значимом росте вероятности фенотипических признаков СОАС среди первой линии родства пациентов с уже установленным соответствующим диагнозом известно достаточно давно. Отношение рисков наличия СОАС, по данным исследований [240], составляет 2,0 для родителей и 1,9 для родных братьев и сестер. Авторы другого исследования указывают на значимое увеличение заболеваемости СОАС у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [241]. По результатам североамериканского исследования The Cleveland Family study, распространенность СОАС среди пробандов первой линии родства колебалась от 21 до 84% [242]. Результаты этого исследования также выявили двукратное преобладание СОАС у афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы, впоследствии эксперты связали это с расовыми особенностями анатомии верхних дыхательных путей [243]. В другом исследовании в ходе полногеномного сканирования генетического материала среди афроамериканской популяции были получены ассоциации ИАГ и ИМТ с определенным генетическим кодом, локализованным в локусе хромосомы 8q [244]. Роли генетических факторов в развитии ожирения, имеющего определяющее значение в этиопатогенезе СОАС, посвящено значительное количество исследований. По данным Маес Н. и соавт. до 70% случаев ожирения в общей популяции генетически обусловлено [245]. Существенная часть

генетических исследований ожирения была связана с изучением генов кандидатов ответственных за экспрессию лептина, а также ряда нейромедиаторов и их рецепторов, в частности рецепторов меланокортина-4, участвующего в регуляции пищевого поведения [246]. В ряде более поздних исследований на животных было продемонстрировано активное участие данных медиаторов и экспрессирующих их генов в регуляции дыхания и структурной организации сна [247].

Однако наследуемые факторы риска развития СОАС, по-видимому, не ограничиваются исключительно генетическими предикторами ожирения. В 2020 г. были опубликованы результаты масштабного генетического исследования, основанного на изучении более 400 000 образцов генетического материала из Биобанка Великобритании [248]. При проведении генетического анализа использовалась методика общегеномного ассоциативного исследования (GWA study, или GWAS). Наиболее выраженные ассоциации с храпом и СОАС были определены для генов DLEU7 и MSRB3. По результатам выполненного анализа, выявленные генетические ассоциации с храпом и СОАС оставались высокими и после устранения влияния ИМТ ($r_G=0,923$, $SE=0,003$, $p\text{-value}=1*10^{-300}$).

Среди основных современных направлений генетических исследований при СОАС можно выделить поиск вероятных одноклеотидных мутаций, ассоциированных с главными фенотипическими характеристиками СОАС, а также исследование полиморфизмов генов, кодирующих значимые для патогенеза СОАС биомолекулы: различные воспалительные цитокины, белки, участвующие в оксидативном стрессе и нейромедиаторы.

Повышенный интерес исследователей в последние годы вызывает изучение генов, экспрессирующих серотониновые рецепторы, а также белок – транспортер серотонина [249]. Это обусловлено активным участием данного нейротрансмиттера в регуляции дыхания и тонуса мышц верхних дыхательных путей и диафрагмы. В настоящее время выявлено 2 полиморфизма гена транспортера серотонина, ассоциированных с СОАС - 5-HTTVNTR и 5-HTTLR [250]. При этом, по данным ряда исследований, результаты которых были суммированы в обзоре Maiergean A.D. (2021), L/L генотип данных полиморфизмов

был ассоциирован с увеличением вероятности развития СОАС у мужской части исследуемой популяции и коррелировал с его тяжестью, напротив, наличие аллеля S имело определенное протективное значение в отношении развития СОАС [251].

Учитывая ключевую роль гипоксии и системного воспаления в современной концепции патогенеза СОАС и его сердечно-сосудистых осложнений, гены, определяющие экспрессию участвующих в этих процессах биомолекул, также в последнее время все чаще становятся предметом генетических исследований. В этой связи представляется весьма перспективным изучение генетических детерминант активности одного из основных триггеров раннего этапа воспалительных реакций в условиях гипоксии – гипоксией индуцированного фактора (HIF-1).

В последнее время появляются публикации работ по изучению генов, участвующих в экспрессии белков данной биомолекулы и при СНсФВ [252], которые направлены на поиски генетических предикторов наиболее ранних стадий развития ХСН. Учитывая ключевую роль гипоксии в патогенезе СОАС, в последние годы предпринимаются активные попытки уточнить роль HIF-1 α в развитии данного синдрома [253]. Однако информация об исследовании распространенности различных генотипов HIF-1 α у пациентов с СНсФВ и СОАС представлена в доступных литературных источниках в весьма ограниченном виде. А между тем генетические исследования у данной когорты пациентов потенциально могли бы выявить возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений СОАС на самых ранних стадиях.

Другой не менее важный механизм сопряжения гипоксии-реоксигенации с процессами системного воспаления, фиброза и эндотелиальной дисфункции при СОАС опосредуется активностью белков семейства металлопротеиназ, что, в свою очередь, вызвало в последние годы интерес исследователей к генам экспрессирующим данные биомолекулы.

В литературных источниках описываются достоверные положительные корреляции активности металлопротеиназы -9 (ММП-9) с выраженностью ночной

гипоксемии при СОАС [254]. По данным ряда исследований, активность ММП-9 у пациентов с СОАС ассоциировалась также с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [35]. В экспериментах на животных были обнаружены ассоциации ММП-9 с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов при СОАС, есть данные об индукции кардиального фиброза у крыс, ассоциированного с ростом ММП-9 [72].

Активность металлопротеиназ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, ассоциированной с СОАС, а также ее генетические детерминанты, по данным литературы, еще малоизучены.

Учитывая активное вовлечение воспалительных цитокинов в основные сигнальные пути, запускаемые при СОАС гипоксией, несомненно, требует уточнения и роль кодирующих их генов с оценкой их регуляторного потенциала и вероятного прогностического значения. На данный момент опубликованы немногочисленные данные о выявленных полиморфизмах генов, характеризующихся ростом экспрессии для наиболее изученных при СОАС воспалительных медиаторов - ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка [255].

В работе Zhang X. и соавт. был выявлен ответственный за экспрессию ИЛ-6 полиморфизм (-G174C) в участке – промотере соответствующего гена [256]. В этой же работе авторам удалось выделить полиморфизм (-G308A) в участке промотере ДНК, стимулирующего экспрессию гена ФНО- α . Наличие аллеля А сопровождалось существенным увеличением экспрессии этого гена и увеличением продукции ФНО- α адипоцитами. Jones J. и соавт. в исследовании выделили специфический генотип (CRP 1444C/T), который ассоциировался с увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке у пациентов с СОАС [257]. Популяционное исследование выполненное Kaditis A.G. и соавт. продемонстрировало наличие ассоциаций полиморфизмов (1444C/T и 1919A/T) С-реактивного белка и (174G/C) ИЛ-6 с увеличением риска развития СОАС среди взрослых жителей Греции [258]. Существенно затрудняет интерпретацию полученных данных тесная связь выявленных генетических

маркеров и ассоциированных с ними воспалительных цитокинов с ожирением, что требует проведения дополнительных исследований.

Широкое внедрение современных лабораторных методик привело к появлению научных работ по изучению эпигенетической регуляции генов у пациентов с СОАС. В работе Kim J. и соавт. было показано изменение активности лимфоцитов Т у пациентов с СОАС на фоне метилирования соответствующего гена-промотера ДНК [259]. А Jiang P. и соавт. продемонстрировали опосредованный микроРНК дополнительный рост экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6 и ФНО- α на фоне интермиттирующей гипоксии при СОАС [260].

На фоне возрастающего интереса исследователей к генетическим аспектам СОАС в целом, проведенный анализ доступных литературных источников указывает на отсутствие на данный момент у экспертов единого понимания роли наследственных факторов при данном синдроме, что по-видимому, обусловлено его выраженной фенотипической неоднородностью и высокой коморбидностью.

1.3. Современные подходы к лечению и профилактики сердечно-сосудистых осложнений СОАС

1.3.1. Влияние СРАР-терапии на риски сердечно-сосудистых осложнений СОАС

Существенное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и негативные социальные последствия, связанные с развитием дневной сонливости, определяют важность своевременной эффективной коррекции обструктивных нарушений дыхания во сне. Единая универсальная стратегия лечения СОАС на данный момент не выработана и определяется в значительной степени тяжестью дыхательных расстройств и особенностями фенотипа конкретного пациента и представляет собой комплексный подход, включающий мероприятия по коррекции образа жизни, хирургические методы лечения и использование специальных приспособлений и оборудования. Наиболее эффективным методом коррекции дыхательных нарушений во сне при выраженном СОАС (средней и тяжелой степени), по мнению большинства экспертов [261], является метод

аппаратной респираторной поддержки с поддержанием постоянного повышенного давления в верхних дыхательных путях - continuous positive airway pressure (CPAP-терапия). Использование данного аппаратного метода позволяет быстро улучшить качество жизни пациентов – устранить ночную гипоксемию, нормализовать сон, уменьшить дневную сонливость [262]. Важными достоинствами CPAP-терапии являются возможность объективного контроля эффективности терапии и приверженности пациента лечению, что достигается анализом архивных данных, выгружаемых при необходимости из оперативной памяти устройства лечащим врачом, а также минимум побочных эффектов и безопасность методики. Широкое внедрение аппаратных методов лечения дыхательных расстройств во сне в клиническую практику сопровождалось постепенным формированием доказательной базы данных по их эффективности и безопасности. На данный момент опубликованы результаты множества исследований, демонстрирующих положительное влияние CPAP-терапии на ключевые факторы сердечно-сосудистого риска и клиническое течение заболеваний, ответственных в последующем за развитие сердечной недостаточности, – артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца.

Стабилизация артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с СОАС, на фоне эффективной CPAP-терапии неоднократно демонстрировалась ранее в различных исследованиях [39]. Так, в работе Kartali N. и соавт. [263] после 3-х месячного курса аппаратной CPAP-терапии было отмечено снижение уровня систолического давления с $141,5 \pm 12,1$ мм рт ст до $133,5 \pm 9,7$ мм рт ст ($p=0,007$) в ночной период и диастолического с $87,8 \pm 6,8$ мм. рт. ст. до $83 \pm 1,4$ мм. рт. ст. ($p=0,004$) независимо от времени суток. Антигипертензивный эффект CPAP-терапии в наибольшей степени проявлялся, по данным публикаций, в случаях резистентной артериальной гипертензии, а также преимущественно «ночного» ее характера [264]. Ключевыми механизмами CPAP-терапии при АГ, ассоциированной с СОАС, по мнению большинства экспертов, являются подавление гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и

симпатической систем. Так, в метаанализе Labarca G. и соавт. [265] описывают снижение гиперпродукции альдостерона на фоне СРАР-терапии по данным сразу нескольких исследований. Данный эффект, наряду с выявленным другими авторами снижением гиперсимпатикотонии на фоне СРАР-терапии [266], безусловно, патогенетически важен и при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с СОАС.

Наряду с коррекцией артериальной гипертензии, появляется все больше доказательств положительного влияния СРАР-терапии и на другие составляющие метаболического синдрома, ассоциированного с СОАС, - инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. В небольшом по масштабу исследовании Pleva R. и соавт. было выявлено более выраженное снижение ИМТ у пациентов с тяжелой формой СОАС, получавших в течение 6 месяцев в дополнение к низкокалорийной диете эффективную СРАР-терапию, по сравнению с группой контроля ($1,4 \pm 3,5$ кг/м² по сравнению с $1,6 \pm 2,5$ кг/м², $p=0,006$) [267]. Результаты более крупных исследований демонстрируют неоднозначное и достаточно гетерогенное влияние СРАР-терапии на массу тела пациентов. Так, по результатам Европейского регистра пациентов с СОАС [268] с привлечением данных 1415 пациентов, выявлено отсутствие значимого снижения ИМТ и окружности шеи у пациентов с ожирением и тяжелой формой СОАС после 12-месячного курса эффективной СРАР-терапии, а в подгруппе пациентов, не имеющих ожирения на момент включения в исследование ($ИМТ \leq 30$ кг/м²), было отмечено даже значимое увеличение ИМТ окружности шеи на фоне проводимой СРАР ($0,4$ [0,3–0,5] кг/м² и $0,8$ [0,4–1,2] см, соответственно; $p < 0,05$). При этом значимое и наиболее выраженное снижение массы тела ($-0,3$ [–0,5 до –0,1] кг/м², $p < 0,05$) отмечалось в соответствии с данными регистра исключительно в подгруппе пациентов СОАС со значимым уменьшением дневной сонливости по шкале Эпворта на фоне СРАР-терапии. К наиболее вероятным механизмам коррекции избыточного веса на фоне СРАР-терапии относят рост резистентности к лептину и снижение уровня грелина, сопровождавшееся восстановлением регуляции баланса центров аппетита и насыщения, а также увеличение физической активности вследствие

уменьшения дневной сонливости, что подтверждается в том числе и приведенными выше данными европейского регистра. В исследовании Chin K. и соавт. (1999) [269] было выявлено снижение уровня лептина в крови уже через 3-4 сеанса СРАР-терапии, а через 6 месяцев регистрировалось значимое снижение подкожной и висцеральной жировой ткани по данным МСКТ. Патофизиологические и биохимические процессы, запускаемые при висцеральном ожирении тесно связаны с формированием инсулинорезистентности и увеличивают в перспективе риски развития сахарного диабета. Влияние СРАР-терапии на эти механизмы также активно изучаются в последнее время. При этом представленные в публикациях результаты достаточно противоречивы. Результаты наблюдения 70 пациентов с тяжелой степенью СОАС, получающих СРАР-терапию в течение 6 месяцев, которые представлены в работе Чижовой О.Ю. (2019), продемонстрировали значимое снижение на фоне лечения количества пациентов с нарушением толерантности к углеводам [270]. Напротив, в работе Garcia J.M. и соавт. снижение избыточной массы тела после 6 месяцев эффективной СРАР-терапии не сопровождалось снижением концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА [271]. Другие авторы также не выявили стойкого снижения инсулинорезистентности на фоне СРАР-терапии, либо положительная динамика показателей углеводного обмена отмечалась только в период ночного сна [272].

Нет пока единого мнения экспертов и в отношении улучшения на фоне СРАР-терапии углеводного обмена у пациентов, уже имеющих сахарный диабет в сочетании с СОАС. По результатам метанализа Labarca G. и соавт., основанного на результатах 6 рандомизированных контролируемых исследований, включивших в общей сложности 581 пациента, не показано значимой динамики уровня гликированного гемоглобина после курса эффективной СРАР-терапии продолжительностью 12-24 месяцев у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и СОАС [40].

Представленная в литературе информация о влиянии СРАР-терапии на течение ишемической болезни сердца также достаточно неоднородна и

противоречива. В отдельных обсервационных исследованиях были получены обнадеживающие данные о положительном влиянии этого вида респираторной поддержки на клинические исходы ИБС у пациентов с СОАС [273]. Однако результаты клинических рандомизированных исследований указывают на менее убедительный эффект CPAP-терапии. В метаанализе Cheh Y. и соавт. (2021), основанном на результатах 6 исследований с участием 1928 пациентов, проведение CPAP-терапии ассоциировалось с уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,495; 95% ДИ [0,92 - 0,838]; $p=0,838$) при отсутствии значимого влияния на частоту развития нелетального инфаркта миокарда (0,845; 95% ДИ [0,451-1,582]). Риски развития мозгового инсульта, а также необходимости повторных реваскуляризаций миокарда, тоже значимо не изменялись на фоне CPAP-терапии [274]. При этом наибольший положительный эффект CPAP-терапии в отношении комбинированной конечной точки и сердечно-сосудистой смертности, по данным субанализа, проявлялся у пациентов с менее выраженной степенью обструктивных дыхательных расстройств (с ИАГ \leq 30 в час) (ОР 0,43; 95% ДИ [0,22-0,84]), а наименьший – в подгруппе пациентов СОАС, не имеющих дневной сонливости (ОШ 0,80, 95% ДИ [0,46-1,41]). В другом масштабном и часто цитируемом клиническом рандомизируемом исследовании SAVE с участием более 2500 пациентов и средним периодом наблюдения 3,7 лет значимое положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы было выявлено лишь в подгруппе пациентов с хорошей приверженностью CPAP-терапии (с использованием аппарата не менее 4 часов за ночь) [275]. У большинства пациентов, получавших CPAP-терапию, при этом не было выявлено значимого изменения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, несмотря на отчетливое уменьшение дневной сонливости, стабилизацию артериального давления, а также улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью валидизированных опросников.

Еще более неоднозначна доказательная база в отношении влияния аппаратного лечения дыхательных расстройств во сне на течение сердечной недостаточности. Настоящим разочарованием для исследователей и клиницистов,

занимающихся данной проблемой, стали результаты исследования SERV-HF, показавшие рост сердечно-сосудистой смертности при использовании аппаратной респираторной поддержки у пациентов с ХСН [43]. Однако в этом исследовании принимали участие исключительно пациенты с ФВ<40%, нарушения дыхания во сне были представлены преимущественно не обструктивным, а центральным апноэ, и в качестве респираторной поддержки применялась не CPAP-терапия а адаптивная сервентиляция. В связи с этим полученные результаты не могут быть интерполированы на всю популяцию пациентов с СОАС и сердечной недостаточностью, получающих респираторную поддержку. Данные о влиянии CPAP-терапии на клинические исходы СНсФВ, основанные на крупных клинических рандомизированных исследованиях, в настоящее время отсутствуют. В литературе также практически не представлена доказательная база по влиянию CPAP-терапии на отдельные промежуточные клинические показатели при ХСН, в частности на такой прогностически важный для этой когорты показатель, как частота повторных госпитализаций, а также на функциональный статус и качество жизни пациентов с СНсФВ. При этом на данный момент уже накоплен солидный объем информации о положительном влиянии CPAP-терапии на ключевые для пациентов с ХСН эхокардиографические и биохимические параметры. Чаще всего авторы в качестве предмета исследования использовали определяющий для пациентов с ХСН эхокардиографический параметр – ФВ левого желудочка. Целый ряд различных по масштабу и дизайну клинических исследований демонстрирует увеличение ФВ у пациентов с СОАС и ХСН на фоне эффективной CPAP-терапии. Метаанализ 10 РКИ с участием 256 пациентов с СОАС и ХСН, выполненный Sun H. и соавт. (2013), показал увеличение показателя ФВ ЛЖ на 5,18% при проведении эффективной CPAP-терапии продолжительностью не менее 4 недель [276]. Отчетливая тенденция к увеличению глобальной сократимости миокарда левого желудочка на фоне CPAP-терапии была продемонстрирована и в другом крупном метанализе, основанном на данных 8 РКИ с участием 5817 пациентов, проведенном Labarca G. и соавт. (2020) [277] при отсутствии значимой динамики комбинированной конечной

точки в этой когорте [ОР 0,92 (ДИ 0,68–1,23)]. В работе Hammerstingle С. и соавт. (2013) также было показано увеличение ФВ ЛЖ на фоне проводимой в течение 6 месяцев СРАР-терапии более чем на 3% ($p < 0.001$), причем наибольшая эффективность отмечалась у пациентов с более тяжелыми формами СОАС (ИАГ ≥ 30 в час) – в этой подгруппе был отмечен прирост ФВ ЛЖ с $54,1 \pm 12,4\%$ до $68,2 \pm 13,6\%$ ($p = 0,0001$) [278]. Обращает на себя внимание, что наиболее значимый прирост ФВЛЖ отмечался преимущественно у пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ (с базовыми значениями ФВ в интервале 30-45%). Для категории пациентов с фенотипом ХСНсФВ эти изменения были менее выражены. В данной группе пациентов описывается значимое улучшение диастолической функции на фоне СРАР-терапии, так, в работе Viral M.G. и соавт. было показано значимое уменьшение исходно увеличенного объема левого предсердия, а также снижение показателя E/e' [279]. Но, пожалуй, наиболее существенные позитивные изменения на фоне эффективной компенсации дыхательных расстройств у пациентов с СОАС большинство исследователей отмечают в отношении показателей продольной деформации миокарда левого желудочка. В исследовании Kim D. и соавт. было показано значимое увеличение величины GLS после проведения эффективной СРАР-терапии в течение 3 месяцев [280]. Результаты метаанализа по данным из 6 исследований, выполненного группой Tadic M. и соавт., также показали значимое увеличение величины GLS после курса эффективной СРАР-терапии, продолжительность которой составляла от 2 до 24 месяцев в различных исследованиях: значения от -14,1% до -18,6% (ДИ 95%) до лечения и от -16,9% до 20,9% (ДИ 95%) после курса СРАР-терапии [281]. С учетом представленных данных, показатель GLS рассматривается в настоящее время в качестве потенциально значимого предиктора эффективности лечения пациентов с СОАС. В настоящий момент в литературе есть указания не только на улучшение функциональных эхокардиографических параметров, но и на возможность обратного структурного ремоделирования на фоне проводимой СРАР-терапии, в частности, на уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка. Так, в исследовании Butt M. И соавт. с участием 37 пациентов с

исходным ИАГ >15 в час и средним временем проведения СРАР-терапии 26 недель было выявлено значимое уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (с $1,1\pm 0,2$ см до $0,99\pm 0,2$ см, $p<0,0001$) и толщины задней стенки левого желудочка (с $1,2\pm 0,2$ см до $1,1\pm 0,2$ см; $p=0,02$) [150].

Патологическое структурное ремоделирование левых камер сердца при СОАС играет существенную роль в формировании электрической нестабильности миокарда и провокации различных аритмий, среди которых особое место занимает фибрилляция предсердий вследствие большой распространенности и неблагоприятного влияния на прогноз. В последние годы целый ряд публикаций был посвящен исследованию влияния СРАР-терапии на вероятность развития и характер клинического течения фибрилляции предсердий, отдельно в этих работах оценивалась эффективность других медикаментозных и хирургических методов лечения этого варианта аритмии в сочетании с СРАР-терапией. Результаты этих работ весьма неоднозначны. В отдельных исследованиях демонстрируется улучшение клинических исходов на фоне СРАР-терапии. Так, в метаанализе, выполненном китайскими исследователями Li L. и соавт. (2014) с использованием данных 5 РКИ и включением 3743 пациентов, было выявлено увеличение риска рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с СОАС после выполнения РЧА на 57% при отсутствии СРАР-терапии ($OR=1,57$; $p=0,001$). При этом риски рецидива аритмии при СРАР-терапии были сопоставимы с аналогичными рисками у пациентов, не страдающих СОАС ($OR=1,25$, $p=0,37$) [282]. Вошедшие в данный метаанализ исследования характеризовались относительно непродолжительным периодом проведения респираторной поддержки – от 3 недель до 6 месяцев. В недавно опубликованных результатах отечественного исследования Хачатрян Н.Т. и соавт. (2020) с участием 39 пациентов с СОАС и фибрилляцией предсердий, получающих эффективную СРАР-терапию более 12 месяцев, напротив, значимого влияния этого вида лечения на частоту рецидивов и характер клинического течения фибрилляции предсердий выявлено не было [283].

Данные о возможном влиянии аппаратной CPAP-терапии на эхокардиографические параметры ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с СОАС достаточно противоречивы. Так, в исследовании Hammerstingl С. и соавт. у пациентов с тяжелым СОАС после эффективной аппаратной CPAP – терапии в течение 6 месяцев было выявлено значимое возрастание значений продольной деформации верхушечных сегментов правого желудочка ($-11,3\pm\%$ и $-15,0\pm 6,8$; $p<0,001$) при отсутствии значимой динамики TAPSE, индекса работы правого желудочка и толщины МЖППЖ [278]. По результатам проведенного на основании 9 исследований метаанализа Tadic M. и соавт [281], было показано значимое повышение показателей продольной деформации правого желудочка после курса эффективной CPAP-терапии при отсутствии значимой динамики значений TAPSE у этих пациентов до и после лечения.

Влияние CPAP-терапии на ключевые патогенетически значимые биохимические маркеры сердечной недостаточности также находится в фокусе современных научных исследований. Наиболее активно в этом аспекте исследуется динамика уровня «золотого диагностического стандарта ХСН» - мозгового натриуретического пептида. По данным исследования Msaad S. и соавт. (2016), уровень BNP значимо снижался на фоне 6 месяцев CPAP-терапии (с $36\pm 16,10$ до $29,7\pm 14,29$ пг/мл, $p<0,001$). При этом наибольшее снижение концентрации BNP отмечалось у гипертензивных пациентов с исходно более высокими его значениями ($p=0,015$, $r=0,72$ у гипертензивных и $p=0,03$, $r=0,62$ у нормотензивных пациентов), а также у пациентов с более тяжелой степенью исходных дыхательных расстройств и гипоксемией ($p=0,001$, $r=0,65$) [284]. Помимо динамики BNP, в последние годы активно исследуется влияние CPAP-терапии на содержание воспалительных биомаркеров, играющих по современным представлениям существенную роль в патогенезе сердечной недостаточности, в особенности СНсФВ. Так, в работе Frišćić T. и соавт. (2022) при использовании CPAP-терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым СОАС в течение 6 месяцев, помимо значимого снижения уровня NT-proBNP (с $45,27$ [28,33-93,81] пг/л до 35 [30,99-59,88] пг/л; $p=0,047$), было выявлено также значимое снижение

нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения ($2,122 \pm 0,745$ до лечения, $1,888 \pm 0,735$ после; $p=0,0008$), а также отношения фибриноген/альбумин ($86,445 \pm 18,763$ до и $77,321 \pm 19,133$ после терапии; $p=0,0007$) [285]. Ранее в крупном метаанализе, проведенном Baessler A. и соавт. на основе 23 исследований с участием более 1000 пациентов (с ИАГ ≥ 5 в час), было показано значимое снижение на фоне СРАР-терапии, проводимой не менее 4 недель, С-реактивного белка, IL-6 и ФНО- α [286]. Приведенные выше данные безусловно представляют интерес и могут быть полезны при изучении вероятных механизмов реализации положительных эффектов СРАР-терапии, однако требуют более детального сопоставления с влиянием этого вида лечения на клиническую картину и исходы, что отражено далеко не во всех проведенных исследованиях.

В исследовании Zota I.M. и соавт., помимо динамики уровня отдельных воспалительных маркеров на фоне СРАР-терапии, была установлена их прогностическая значимость в отношении эффекта СРАР-терапии. По результатам исследования, было выявлено, что исходно повышенные значения С-реактивного белка ($AUC=0,083$; $p=0,001$), тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения ($AUC=0,800$; $p=0,018$), а также отношения лимфоциты/С-реактивный белок ($AUC=0,825$; $p=0,01$), являются предикторами лучшей приверженности пациентов к этому виду лечения [287]. Выявленные ассоциации имеют особое значение, поскольку авторы, по сути, предприняли попытку обоснования дифференцированного подхода к назначению аппаратной СРАР-терапии.

1.3.2. Проблема приверженности СРАР-терапии. Фенотипы пациентов с СОАС

Персонализированный подход, основанный на учете наличия предикторов приверженности и эффективности аппаратной терапии дыхательных расстройств, безусловно важен с учетом низкой доступности оборудования и неоптимальной приверженности значительного числа пациентов с СОАС к этому виду лечения. По данным литературных источников, приверженность к СРАР-терапии не превышает 80% [42]. Более того, оценивая непосредственный механизм

воздействия повышенного давления в верхних дыхательных путях на сердечно-сосудистую систему, его трудно назвать полностью физиологичным. Известным негативным гемодинамическим эффектом при титрации положительного давления в верхних дыхательных путях является снижение венозного возврата, что может иметь особое значение для пациентов с ХСН. Все эти обстоятельства в сочетании с выраженной неоднородностью популяции пациентов с СОАС определяют практическую важность выявления в когорте пациентов с СОАС и ХСН клинических, эхокардиографических и биохимических характеристик фенотипа-респондера СРАР-терапии. Критически важным условием эффективности СРАР-терапии является оптимальная приверженность пациентов к лечению. По данным российского исследования О.О.Михайловой и соавт. (2020) с участием 119 пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, приверженность СРАР-терапии составила 63,4% и была выше у пациентов с большей тяжестью СОАС и у пациентов более пожилого возраста [288]. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на приверженность к СРАР по-разному оценивается в различных исследованиях. Budhiraya R. и соавт. в работе с участием 1105 пациентов с СОАС указывают на лучшую приверженность к СРАР-терапии при наличии сердечно-сосудистой патологии: средняя продолжительность использования СРАР аппарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составила $5,1 \pm 2,0$ ч за ночь против $4,6 \pm 2,0$ ч при их отсутствии [289]. Напротив, исследование Wickwire E. и соавт. (n=3229) показало, что в подгруппе приверженных к СРАР-терапии пациенты были старше ($79,2 \pm 5,5$ лет против $72,5 \pm 5,8$ лет, $p < 0.001$) и имели менее выраженную коморбидность [290]. С этими данными согласуются и результаты отечественного исследования О.О. Михайловой и соавт., которые продемонстрировали снижение приверженности к СРАР-терапии у пациентов артериальной гипертензии III стадии по сравнению с пациентами соответствующими I-II стадии [288].

Попытки исследования различных фенотипов пациентов с СОАС с целью персонализации лечебных стратегий неоднократно предпринимались различными авторами. Весьма интересный взгляд на эту проблему представлен в

опубликованном обзоре Н.А. Шнайдер и соавт. (2016) [291]. Авторы приводят данные об ассоциации наиболее распространенных патогенетически значимых фенотипов СОАС (ожирения, черепно-лицевого дисморфизма, нарушения регуляции дыхания и нарушения циркадных ритмов) с определенными генетическими детерминантами. При этом для фенотипа с ожирением указываются гены-кандидаты, локализованные на хромосомах 2p и 19p, для фенотипа с челюстно-лицевым дисморфизмом – принадлежность к азиатской расе, а также семейный характер наследования, для фенотипа с нарушенным вентиляционным контролем – гены-кандидаты, определяющие чувствительность хеморецепторов к гипоксии (HIF1, 5ht), и, наконец, для фенотипа, характеризующегося нарушениями циклов сон/бодрствование, – ассоциации с генами, ответственными за активность рецепторов к орексину и транспорт серотонина. Предлагаемое авторами фенотипирование пациентов может быть полезно при планировании дифференцированного лечения. В качестве первой линии терапии СОАС на фоне ожирения будет предпочтительна стратегия снижения веса и CPAP-терапия, для пациентов с челюстно-лицевым дисморфизмом – подбор внутриротового аппликатора либо хирургическая коррекция, при наличии циркадных нарушений – соответствующая фармакотерапия.

В отдельных исследованиях последних лет авторы также особо выделяют фенотип пациентов СОАС, характеризующийся повышенной дневной сонливостью. Сразу в нескольких работах была продемонстрирована ассоциация данного фенотипа с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Так, в ходе анализа данных 1207 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС (ИАГ \geq 15 в час), участвовавших в исследовании Sleep Heart Health, группой Mazzotti D.R. и соавт. был выявлен существенный рост сердечно-сосудистых рисков при фенотипе с выраженной сонливостью [8]. ОР в отношении новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний для фенотипа с выраженной сонливостью по сравнению с фенотипом «с минимально выраженной симптоматикой» составил 2.28 (95% ДИ 1,53-3,40; p=0,0001), а в отношении

развития ХСН – 2,22 (95% ДИ 1,17-2,93; $p < 0,009$). Выявленные особенности данного фенотипа при этом сохранялись независимо от степени тяжести дыхательных расстройств. В другом более раннем исследовании Lindberg E. и соавт. показали, что выраженная дневная сонливость даже у пациентов, имеющих только храп без установленного диагноза СОАС, является значимым предиктором развития у них артериальной гипертензии и сахарного диабета [292]. По данным субанализа исследования The Cardiovascular Health Study Research Group, фенотип «повышенной дневной сонливости» при СОАС был ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистой смертности [293]. Более того, согласно последним публикациям, именно пациенты с фенотипом «избыточной дневной сонливости» характеризуются наибольшей приверженностью к проведению CPAP-терапии [294]. Необходимо отметить, что выраженная дневная сонливость являлась критерием исключения при планировании дизайна ряда крупных клинических исследований по оценке эффективности CPAP-терапии, в частности, при отборе в исследование SAVE не включались пациенты с тяжелой дневной сонливостью. Это, безусловно, могло повлиять на полученные результаты, которые не продемонстрировали значимого положительного влияния CPAP-терапии на сердечно-сосудистые риски. С учетом уже накопленного фактического материала изучение фенотипа СОАС с повышенной сонливостью требует особого внимания при организации будущих исследований.

Сочетание СОАС с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с артериальной гипертензией, рассматривается рядом авторов также в качестве отдельного достаточно распространенного фенотипа [291]. В настоящее время активно ведется поиск генетических детерминант данного фенотипа. В качестве примера можно привести результаты исследования Bayazit Y.A. и соавт. (2009), в котором была выявлена ассоциация с заболеваемостью СОАС полиморфизма гена eNOS296 эндотелиальной синтазы оксида азота – фермента, играющего ключевую роль в патогенезе основных сердечно-сосудистых заболеваний [295]. Изучение данного фенотипа, безусловно, будет способствовать разработке эффективных патогенетически обоснованных лечебных стратегий, направленных на улучшение

как прогноза, так и качества жизни пациентов с СОАС и сердечно-сосудистой патологией.

1.3.3. Медикаментозные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений СОАС

Проблема приверженности СРАР-терапии и ее неоднозначное влияние на сердечно-сосудистые исходы определяют необходимость разработки альтернативных комбинированных, патогенетически оправданных лечебных стратегий при сочетании СОАС с сердечно-сосудистой патологией, в том числе медикаментозного лечения. В этом аспекте у пациентов с коморбидностью СОАС-СНсФВ особый интерес представляет исследование новых классов препаратов, уже доказавших свою эффективность для ХСН в крупных РКИ – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ингибиторы SGLT-2). К данному моменту уже опубликован ряд научных работ, в которых оценивалась эффективность АРНИ при сочетании СОАС и СНнФВ. Группа итальянских авторов Pellaia С. и соавт. (2022) представила результаты обсервационного исследования с участием 132 пациентов с СОАС и СНнФВ (ФВ<35%) с оценкой клинического течения, основных биохимических и эхокардиографических параметров на фоне проводимой СРАР-терапии в сочетании с медикаментозной терапией сакубитрилом-валсартаном в целевой дозировке с периодом наблюдения 6 месяцев [296]. Согласно полученным результатам, дополнительное назначение АРНИ сопровождалось улучшением функционального статуса пациентов (доля пациентов с III классом по NYHA снизилась ($p < 0,001$) с 68,9 до 22,0%), снижением уровня NTproBNP (с 1,840 [886,0-3,378] пг/мл до 970,0 [571,3-2,870] пг/мл; $p < 0,001$), уменьшением индексированного объема левого предсердия (с $49,8 \pm 13,7$ до $46,1 \pm 12,0$ мл/м², $p = 0,001$), ростом величины глобальной продольной деформации левого желудочка (с $-7,9 \pm 1,7$ до $-9,0 \pm 1,4\%$; $p < 0,0001$) и увеличением TAPSE (с $16,3 \pm 1,1$ до $17,3 \pm 1,7$ мм; $p < 0,0001$). Авторы другого исследования - ENTRESTO-SAS - указывают также на более значимую компенсацию

обструктивных дыхательных расстройств во сне, оцениваемых по ИАГ, при добавлении сакубитрила-валсартана к проводимой аппаратной CPAP-терапии [297]. Преобладание научных работ, направленных на изучение эффективности АРНИ при СОАС и СНФВ, очевидно, связано с наличием убедительной доказательной базы для пациентов с этим вариантом ХСН. При длительном течении и прогрессировании СОАС выраженный рост внутрибрюшного давления в фазу гипервентиляции, сопровождаемый увеличением диастолического давления наполнения правых отделов сердца, приводит к хронической гиперактивации системы натриуретических пептидов. Эти процессы могут дополнительно усугубляться негативными гемодинамическими эффектами CPAP-терапии, также способствующими перегрузке давлением правых отделов сердца. Учитывая регулярность и продолжительность воздействия этих факторов при СОАС, создаются реальные условия для постепенного истощения системы натриуретических пептидов. И использование препаратов класса АРНИ с этой точки зрения у пациентов с СОАС представляется вполне патогенетически оправданным. Данные об исследовании препаратов из группы АРНИ при сочетании СОАС и СНФВ в доступных литературных источниках практически не представлены. Однако публикации результатов последних крупных РКИ, свидетельствующих об эффективности АРНИ при СНФВ (в частности PARAGON-HF [298]) открывают новые перспективы для исследования этих, безусловно, эффективных препаратов и для данной когорты пациентов.

Использование ингибиторов SGLT-2 также представляется весьма многообещающим для пациентов с СОАС и СНФВ. К ключевым терапевтическим эффектам для этого уникального класса препаратов относят отчетливый антифибротический и противовоспалительный эффекты, а хроническое персистирующее воспаление и прогрессирующий кардиофиброз по современным представлениям являются ведущими механизмами формирования патологического сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС. Другим чрезвычайно полезным для пациентов с СОАС свойством NaGLT-2 является снижение избыточной массы тела. Известно, что у большинства пациентов СОАС

тесно ассоциирован с ожирением, а снижение избыточной массы тела сопровождается уменьшением выраженности дыхательных расстройств во сне и снижением сердечно-сосудистых рисков [299]. В связи с этим представляются вполне закономерными результаты ряда уже опубликованных исследований с участием пациентов, страдающих ожирением, сахарным диабетом и СОАС, демонстрирующие наряду с отчетливой положительной динамикой основных метаболических биохимических показателей также улучшение параметров дыхания во сне. Так, в работе японских исследователей Furukawa S. и соавт. 24-недельный курс лечения дапаглифлазином у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и СОАС, помимо значимого снижения уровней глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, общего холестерина и ЛПНП, сопровождался также снижением индекса ночной десатурации (количество десатураций на 3% и более за час сна) с $25,0 \pm 3,8$ до $18,5 \pm 6,1$ в час ($p=0,017$) и массы тела в среднем на 1,9 кг [300]. При этом столь значимый эффект проявлялся лишь у пациентов с СОАС среднетяжелой и тяжелой степени (с индексом десатурации – ИД >15 в час), у остальных пациентов подобная динамика не регистрировалась. В другом исследовании, также организованном японскими авторами, проведение комбинированного лечения СРАР-терапией и препаратами ингибиторами SGLT2 в течение 3-х месяцев у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и СОАС приводило к значимому снижению ИАГ и массы тела при отсутствии существенной динамики этих показателей в группе с изолированной СРАР-терапией [301]. В другом исследовании, выполненном китайскими авторами Tang Y. и соавт. [302] с участием 36 пациентов с СОАС и сахарным диабетом 2 типа, помимо более значимого снижения показателей гликемии, гликированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, в группе терапии дапаглифлозином было отмечено значимое снижение ИАГ, уровня ночной десатурации и степени дневной сонливости по шкале Эпворт, по сравнению с группой контроля. Однако оценка применения ингибиторов SGLT2 при СОАС до настоящего времени в доступных литературных источниках представлена в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа. Эффекты данной

группы препаратов в когорте пациентов с сочетанием СОАС и ХСН, в особенности СНсФВ, при этом предметно не исследовались. Обнадеживающие результаты исследования EMPEROR-Preserved [303] и современная концепция патогенеза СОАС создают предпосылки для активизации научных исследований по данной тематике в ближайшем будущем. Перспективы использования препаратов класса АРНИ и ингибиторов SGLT2 при СНсФВ, ассоциированной с СОАС, безусловно, определяются наличием в отличие от СРАР-терапии у этих препаратов убедительной доказательной базы, демонстрирующей улучшение прогноза и снижение сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и большая распространенность коморбидности СОАС-СНсФВ требует проведения дальнейших исследований и разработки персонализированного комплексного подхода к лечению с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных патогенетически направленных терапевтических стратегий, способствующих улучшению качества жизни и прогноза в этой когорте пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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.

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

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. Новосибирска, при наличии факторов риска обструктивных нарушений дыхания во сне (ИМТ ≥ 30 кг/м², артериальная гипертензия, храп) в рамках действующей с 2014 в лечебных учреждениях сети «РЖД-Медицина» комплексной программы по ранней профилактике и лечению метаболического синдрома. Всего за указанный период на этапе скрининга было вовлечено 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 имевшие критериев невключения. 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 антигипертензивной 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)	34 (80)
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]
Примечания. ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ФК - функциональный класс, ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, АГ-артериальная гипертензия, NT-proBNP - предшественник мозгового натрийуретического пептида.	

2.2. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения: 1. ИАГ \geq 15 в час; 2. ФВ ЛЖ \geq 50% по данным ЭХОКГ; 3. NT-proBNP \geq 125 пг/мл; 4. Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, при этом обязательно наличие как минимум 2 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 - $OT \geq 92$ см, $ИМТ \geq 30$ кг/м²) 7. мужской пол.

Критерии неключения: 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 $СКД-EP1 < 30$ мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность; 11) выраженное центральное апноэ во сне ($ИАГ_{ц} \geq 15$ в час) 12) отказ от участия в исследовании.

2.3. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В рамках протокола исследования на I этапе был осуществлен отбор пациентов в соответствии с критериями включения/неключения 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». 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 коронароангиография. С целью диагностики синдрома обструктивного апноэ сна, определения его степени выраженности и исключения центрального апноэ на первом этапе всем пациентам проводилась полисомнография. 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 был выполнен расширенный ЭХОКГ-протокол с оценкой ИММЛЖ, объема левого предсердия, толщины МЖП, ЗСЛЖ, основных показателей диастолической функции, параметров глобальной продольной деформации левого желудочка, показателя TAPSE, а также суточное мониторирование ЭКГ по стандартному протоколу. В рамках первого этапа также оценивался ряд лабораторных тестов – исследование липидного профиля (уровень в крови общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП), оценивался уровень в крови С-реактивного белка, лептина, резистина, адипонектина, NT-предшественника мозгового натриуретического пептида, а также были забраны пробы для проведения генетического исследования. Для оценки активности процессов воспаления, фиброобразования и сердечно-сосудистого ремоделирования миокарда на биохимическом уровне оценивалась концентрация цитокинов IL-6, IL-10, VEGF, ST2.

После включения в исследование части пациентов (n=80) со среднетяжелой и тяжелой формами синдрома апноэ во сне выполнен 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, пациентам со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС проводилась также базисная медикаментозная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами по лечению ХСН и артериальной гипертензии [304]. У части пациентов (n=46) медикаментозное лечение было дополнено терапией препаратом валсартан/сакубитрилом в суточной дозе 100 мг (51,4+48,6 мг) 2 р в сутки.

На II этапе осуществлялось 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 оценивались 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 (увеличение 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».

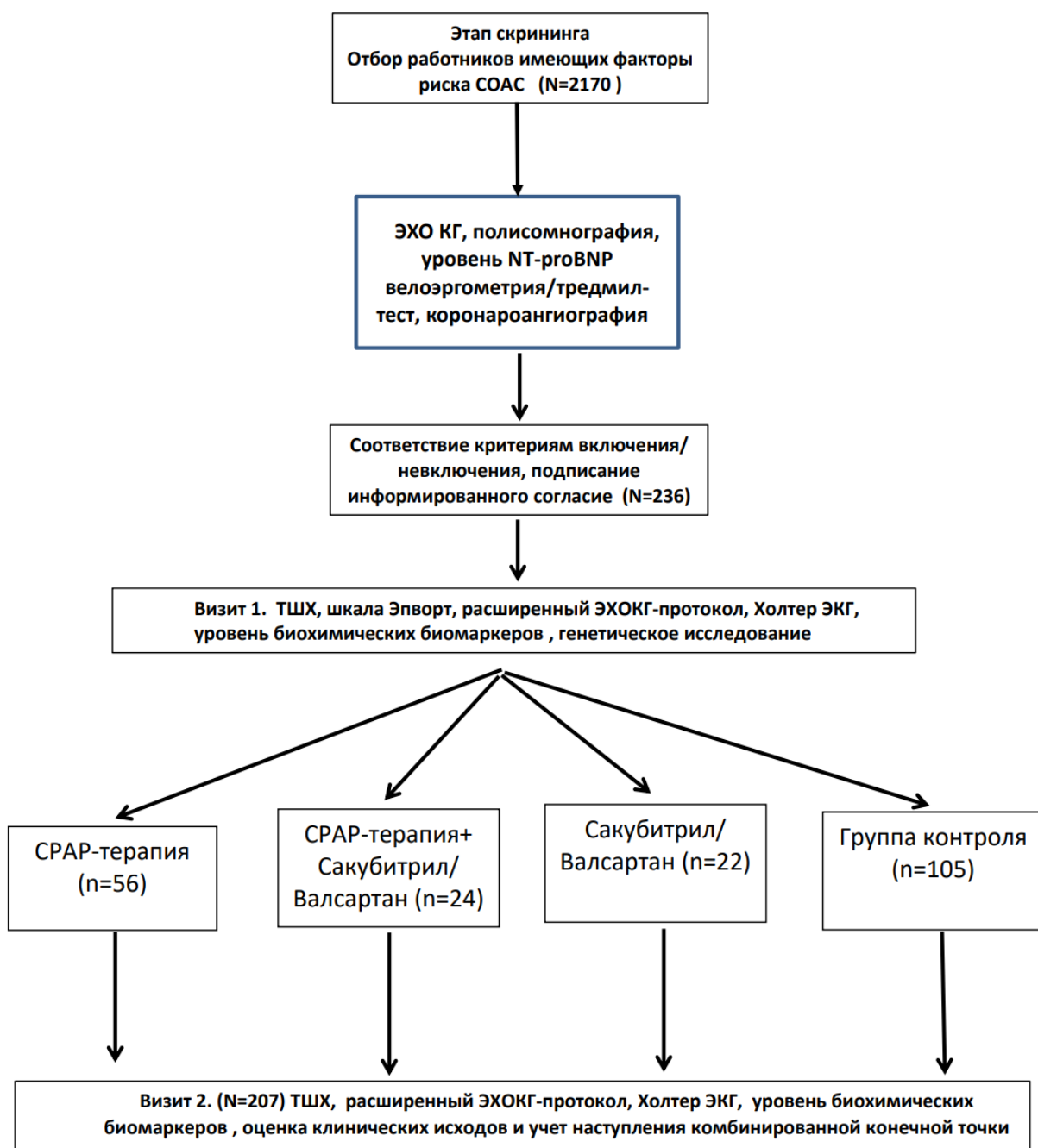


Рисунок 1 - Дизайн исследования

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

2.4. Клинические методы исследования

2.4.1. Сбор анамнеза и жалоб

Для определения факторов риска развития СОАС использовался валидизированный опросник «STOP BANG», риск наличия СОАС оценивался как «высокий» при наличии 3 и более ответов «да» (рисунок 2).

ШКАЛА «STOP BANG»

Клинические симптомы (жалобы)	Балл	Клинические маркеры (признаки)	Балл
Есть ли у вас громкий храп? (настолько громкий, что его слышно через закрытую дверь или храп раздражает окружающих)	ДА=1 НЕТ=0	Индекс массы тела (ИМТ) выше 28 кг/м ² ?	ДА=1 НЕТ=0
Часто ли вы испытываете усталость, слабость, сонливость в дневное время? (например, при вождении автомобиля или чтении)	ДА=1 НЕТ=0	Возраст пациента старше 50 лет?	ДА=1 НЕТ=0
Имеются ли у вас во сне дыхательные паузы, перехватывания дыхания или удушье?	ДА=1 НЕТ=0	У пациента большой охват шеи? (муж.>43 см; жен.>41 см)	ДА=1 НЕТ=0
Повышается ли у вас артериальное давление или вы принимаете антигипертензивную терапию?	ДА=1 НЕТ=0	Пациент мужского пола?	ДА=1 НЕТ=0

СУММА В БАЛАХ: _____

Рисунок 2 - Опросник «STOP BANG»

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.

Шкала сонливости Эпворта (ESS)

Для оценки по шкале необходимо оценить возможность уснуть в различных жизненных ситуациях и оценить вероятность этого в баллах (0- никогда, 1 - небольшая вероятность, 2 - умеренная вероятность, 3 - высокая вероятность).

Пациенту предлагали оценить вероятность заснуть в следующих ситуациях:

1. Чтение в положении сидя в отсутствие других дел
2. Просмотр телепередач в кресле
3. Пассивное сидение в общественных местах (театр, кино, концерт)
4. Поездка в качестве пассажира в машине продолжительностью не менее часа
5. Послеобеденный отдых в положении лежа
6. Разговор с кем-нибудь в положении сидя
7. Пребывание в тихой комнате после завтрака
8. Поездка за рулем автомобиля, при остановке в дорожной пробке

При синдроме обструктивного апноэ во сне количество баллов >12 , количество баллов >5 свидетельствует о повышенной дневной сонливости.

2.4.2. Определение антропометрических показателей

У всех участников измеряли рост и вес с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. 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 $\text{ОТ} \geq 92$ см.

2.4.3. Оценка функционального статуса, проведение теста шестиминутной ходьбы

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) выполнялся по стандартному протоколу [305]: 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. В течение 10 минут до проведения теста пациенту предлагали спокойно посидеть, в это время проводился подробный инструктаж по тестированию. Пациенту необходимо было пройти как можно большее расстояние. При возникновении одышки или слабости пациенту рекомендовали остановиться и отдохнуть. Во время проведения теста пациенту не сообщали информацию о пройденной дистанции и оставшемся времени. По истечении 6 минут пациента просили остановиться, пока не будет измерено пройденное расстояние с точностью до 1 метра. 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 ФК 151-300м, II – 301-425 м, I 426-550 м, 0 >550м [304] .

2.5. Лабораторные методы исследования

В качестве лабораторных биомаркеров в исследовании оценивались уровни NT-proBNP, вчСРБ и ST2, адипонектин, резистин и показатели липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), которые анализировали из одного и того же образца крови после включения пациента в исследование. Образцы крови были получены путем венепункции с 08:00 до 09:00, а соответствующие образцы сыворотки крови после центрифугирования хранили при -24°C с одним циклом замораживания-оттаивания.

Исследование содержания показателей липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), а также уровня высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови, выполнялись на

автоматическом биохимическом анализаторе прямого доступа серии Konelab, модель Konelab prime 60, производства Termo Fisher Scientific Oy, Финляндия. Использовались тест-системы производства Termo Fisher Scientific Oy (Финляндия), калибратор холестерина (HDL/LDL), калибратор для специфических белков (Specical), контроль Lipotrol, контроль для специфических белков (Specitrol). Эфиры холестерина ферментативно гидролизовались до холестерина и свободных жирных кислот. Свободный холестерин, включая изначально присутствующий в образце, затем с помощью холестериноксидазы окислялся до холест-4-ен-3-она и пероксида водорода. Пероксид водорода в дальнейшем вступал в реакцию с гидроксibenзойной кислотой и 4-аминоантипирином с образованием хромофора (хинониминного красителя), количественный анализ которого проводится фотометрическим методом при 500 - 550 нм.

Триглицериды подвергались гидролизу липазой до глицерина и жирных кислот. Глицерин фосфорилировался до глицерин-3-фосфата, который затем окислялся до дигидроксиацетонфосфата и пероксида водорода, вступавшего в реакцию с 4-аминоантипирином и 4-хлорфенолом с образованием хинониминового красителя. Светопоглощение образовавшегося красителя измерялось при 510 нм.

Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определялся с помощью гомогенного ферментного колориметрического анализа. Концентрация холестерина в содержащих холестерин ЛПВП определялась ферментативно с использованием холестериноксидазы. После растворения липидных фракций в среде, образованной неионным детергентом, проводилась ферментативная реакция с образованием красителя.

Содержание С-реактивного белка (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). Проводился двухступенчатый иммуноанализ в EDTA-плазме крови при использовании технологии CMIA (на микрочастицах).

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 sST2 проводилось с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (анализ Presage® ST2, Critical Diagnostics, США).

Уровни лептина (референсные значения для мужчин 2,0–5,6 нг/мл), резистина (референсные значения 4,1–12,1 нг/мл), адипонектина (референсные значения для мужчин 8,8–9,5 нг/мл) определяли иммуноферментным методом с использованием набора «ELISA» на полуавтоматическом фотометре «MARK i» производства «Biorad» (США).

2.6. Инструментальные методы

2.6.1. 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) [306]. 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. Регистрация данных параметров дополнялась синхронной видеофиксацией с помощью инфракрасной видеокамеры. При записи

ЭЭГ использовались 3 канала записи с лобного, затылочного и центрального отведений, электроды фиксировались к коже клеолом. Для оценки дыхательного потока использовались назальные канюли. Исследование сатурации осуществлялось методом неинвазивной динамической пульсоксиметрии. Регистрация ЭКГ проводилась в 1-канальном формате. При формировании отчета автоматический анализ стадий сна подвергался визуальной проверке и коррекции опытным специалистом. Для построения гипнограммы использовался протокол R&K [307]. Анализ регистрируемых параметров и формирование отчета выполнялись при продолжительности регистрации не менее 5 часов и отсутствии артефактов на протяжении не менее чем 90% времени регистрации. В отчете указывались следующие параметры: общее время сна (минут), латентность ко сну, эффективность сна – отношение времени сна ко времени пребывания в кровати (%), представленность REM-сна в общем времени сна (REM-сон, %), представленность отличных от REM-сна стадий в общем времени сна (nREM-сон, %), индекс обструктивного апноэ/гипопноэ за весь период сна (ИАГ обс.); индекс обструктивного апноэ/гипопноэ в REM-фазе сна (ИАГ обс.REM); индекс центрального апноэ/гипопноэ (ИАГ центр.); средняя ночная сатурация (SpO_2 ср.), индекс десатурации более 3% (ИД), индекс микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA - respiratory effort – related arousal), средняя частота сердечных сокращений (ЧСС ср.). Эпизод обструктивного апноэ регистрировался при отсутствии или значительном ($> 90\%$ от исходного) уменьшении носоротового воздушного потока в течение не менее 10 секунд на фоне сохраняющихся дыхательных усилий, гипопноэ - при уменьшении носоротового воздушного потока на 30% и более в сочетании со снижением сатурации кислорода не менее чем на 3% и/или реакцией активации [136].

2.6.2. Эхокардиография

ЭхоКГ проводил один опытный оператор, неосведомленный о клиническом профиле и данных обследования пациентов; 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. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась в соответствии с «Рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН» (2020) [306]. При этом оценивались следующие параметры: 1) соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A); 2) отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости смещения митрального кольца в раннюю диастолу (E/e'); 3) объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела (LAVI); 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TRV).

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 $\Delta\Pi\Pi\text{Ж}=100*(\text{КДП}-\text{КСП}/\text{КДП})$, где КДП – конечно-диастолическая площадь ПЖ; КСП – конечно-систолическая площадь ПЖ.

Индекс работы миокарда правого желудочка (ИРМПЖ - индекс функции миокарда правого желудочка, индекс Тея) рассчитывался как соотношение суммы времени изоволюмического расслабления (IVR) и изоволюмического сокращения (IVCT) ко времени выброса: $ИРМПЖ = (IVR + IVCT) / ET$ (в норме $0,28 \pm 0,04$).

2.6.3. 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. Отчет составлялся опытным специалистом после визуального анализа всего объема регистрируемой информации. Анализировались следующие параметры: средняя, максимальная и минимальная суточная ЧСС, циркадный индекс, наличие пароксизмальных суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмий, общее количество и плотность суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, наличие значимых асистолических пауз. При оценке желудочковой эктопической активности использовалась классификация M. Ryan в модификации W. McKenna [308].

2.6.4. Велоэргометрия

Для проведения нагрузочных проб использовалась стресс-система для снятия и анализа ЭКГ при нагрузках Cardiovit-104 с велоэргометром производства SCHILLER (Швейцария). У пациентов, предварительно принимающих антиаритмические препараты, их отменяли за 8-10 дней до проведения пробы, бета-блокаторы – за 2 суток. Использовался стандартизованный протокол с непрерывно возрастающей нагрузкой с начальной ступенью равной 150 кгм/мин (50 Вт) и продолжительностью каждой ступени 3 минуты со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту до субмаксимальных значений, составляющих 85% от возрастной нормы, рассчитываемой по формуле: ЧСС max

= 220 - возраст + 12 ударов, рекомендованной экспертами Американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца [309].

2.6.5. Селективная коронароангиография

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

2.6.6. Генетические исследования

В качестве генетических маркеров с помощью полимеразной цепной реакции оценивались 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-адренорецептор (rs1042714) - ADRB2rs1 (2); бета1-адренорецептор (rs1801253)- ADRB1rs1; эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) (rs1799983) - NOS3rs17.

В работе были использованы реактивы: Tween 20 (“Serva”, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы - KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl - были отечественного производства и имели категорию не ниже осч. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

ДНК выделяли из клеток буккального эпителия, используя метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование однонуклеотидных замен проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Основным учитываемым параметром являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Для анализа аллельных вариантов генов методом аллель-специфичной

амплификации в режиме Real-time применяли краситель SYBR Green I. Для индукции флюоресценции использовали праймеры. При генотипе А/А интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при генотипе С/С - в диапазоне R6G, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции увеличивалась в обоих диапазонах. Основным параметром, который мы учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 48 циклов, включающих денатурацию при 96°С-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°С-35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

2.6.7. Методика проводимой аппаратной CPAP-терапии

Для проведения аппаратной CPAP-терапии пациентами использовались аппараты Prisma 20a и Somnolance e 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. При этом пациент оценивался как получающий аппаратную CPAP-терапию при условии соблюдения указанных критериев ее эффективности и приверженности к ней.

2.7. Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0., а также в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп. При наличии трех и более групп сравнения применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными (post-hoc) попарными сравнениями групп критерием Данна. Производилась корректировка полученных Р-значений с помощью поправки на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициентов для непрерывных величин исходов. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень

значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. Качество прогностических моделей оценивалось стандартными диагностическими процедурами. Точность классификации, оптимальное пороговое значение определялись с помощью ROC-анализа. Для получения наивысшего качества модели производилась ее перестройка с пошаговым исключением статистически незначимых регрессоров.

Для оценки предиктивного влияния показателей сна на эхокардиографические параметры применялась множественная линейная регрессия. Базовые предположения приемлемости регрессионных моделей оценивались с помощью стандартных диагностических процедур. Наблюдения, расстояния Кука которых превышали значение " $4/n$ " (n - число наблюдений в модели) и/или имели студентизированные остатки (или стандартизированные предсказанные значения) вне диапазона $\pm 3SD$, рассматривались как выбросы и исключались из модели. Производилось построение модели для каждого показателя сна в качестве регрессора в отдельности с дополнением значений предсказываемого эхокардиографического параметра до лечения с целью контроля последнего. Общая статистическая значимость модели оценивалась с помощью F-статистики. Для всех статистических тестов различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки эффектов СРАР-терапии использовался ковариационный анализ (ANOVA). В качестве ковариаты применялись исходные исследуемые параметры до лечения, оцениваемого предиктора – факт проведения СРАР-терапии, переменной отклика – исследуемые параметры после лечения. Базовые предположения ковариационного анализа проверялись с использованием стандартных диагностических процедур. При построении регрессионных моделей подсчитывались суммы квадратов III типа. Значимость влияния СРАР-терапии оценивалась с помощью F-статистики с учетом поправки введенной ковариаты. Дополнительно выполнялся подсчет скорректированных средних значений переменной отклика с 95% доверительными интервалами по каждому из уровней влияющего фактора. С целью распределения пациентов по характеру ответа на

СРАР-терапию проводился кластерный анализ. Кластеризация проводилась методом разделения вокруг медоидов (РАМ) с использованием матрицы Евклидовых расстояний. Точность разделения на кластеры проверялась с помощью силуэтной меры. Визуализация кластеров в двумерном пространстве производилась с использованием главных компонент. Для выявления предикторов и вероятности попадания пациентов в тот или иной кластер использовался метод логистической регрессии. Общее качество модели оценивалось стандартными диагностическими процедурами. Точность классификации, оптимальное пороговое значение определялись с помощью ROC-анализа. Для получения наивысшего качества модели производилась ее перестройка с пошаговым исключением регрессоров, статистическая значимость которых превышала 0,1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-патофизиологические особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС

3.1.1. Клиническая характеристика групп пациентов с различными вариантами клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС

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 и 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 клинического течения сердечной недостаточности в соответствии с выбранными на этапе планирования исследования критериями был классифицирован как «неблагоприятный», остальные 98 пациентов составили группу с «благоприятным» клиническим течением. При этом, как следует из таблицы 2, пациенты групп с разным характером клинического течения значительно не отличались по основным клиническим, антропометрическим показателям, наличию сопутствующей патологии, а также характеру медикаментозной терапии артериальной гипертензии.

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

По результатам проведенного регрессионного анализа была установлена достоверная роль следующих полисомнографических параметров в качестве предикторов неблагоприятного характера клинического течения: ИАГ обс., индекс микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA); а представленность глубоких стадий и REM-сна (%) ассоциировалась с благоприятным клиническим течением (таблица 3). Уровень SPO₂ср., ArI, WASO

ИД, эффективность сна и степень дневной сонливости по шкале Эпворт не выявили значимых ассоциаций с характером клинического течения ().

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

Параметр	Неблагоприятное клиническое течение, n=109	Благоприятное клиническое 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
Число пациентов с эффективным медикаментозным контролем АД, n(%)	93 (86%)	85 (87%)	0,788
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
ант-ты 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
Железодефицитная анемия (легкая степень), n (%)	4(4)	3(3)	0,448
Примечание. n – число пациентов; p – критерий статистической значимости различия между группами			

Таблица 3 - Средние значения исследуемых параметров в зависимости от характера клинического течения ХСН (благоприятное/неблагоприятное)

Характеристики	Благоприятное клиническое течение, n=98†	Неблагоприятное клиническое течение, n=109†	p-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Индекс апноэ-гипопноэ	26,5 [21,75; 29,75]	37 [32; 42,5]	<0,001*** [-16; -7,1]	32 [26; 38]
Средняя сатурация (SpO2 %)	95 [94,75; 96]	94 [92; 94]	0,067 [2; 3]	94 [93; 95]
Индекс десатурации	31 [18; 28]	34 [37; 42]	0,058 [-20; -12]	34 [23; 38]
Время бодрствования после начала сна (WASO), мин	24 [19; 29]	28 [22; 34]	0,076 [-11; -8]	22 [18; 31]
Эффективность сна (%)	86 [72;94]	80 [66;91]	0,132 [4; 8]	83 [74; 92]
Индекс микроактиваций (ArI)	24 [19; 34]	37 [22,5; 40,5]	0,106 [-21; -14]	27 [20; 28]
Индекс микроактиваций, обусловленных респираторным усилием (RERA)	22 [17; 27]	36 [28,5; 38,5]	<0,001*** [-17; -10]	28 [22; 37,5]
Время фазы быстрого сна (REM %)	26 [24; 27]	22 [20; 24]	<0,001*** [2; 5]	24 [22; 26]
Время фазы глубокого сна (%)	73,5 [72; 77]	62 [58; 64]	<0,001*** [9; 15]	68 [60,5; 74]
Шкала Эпворта (балл)	3 [3; 4]	5 [4; 6]	0,274 [-2; -1]	4 [3; 5]

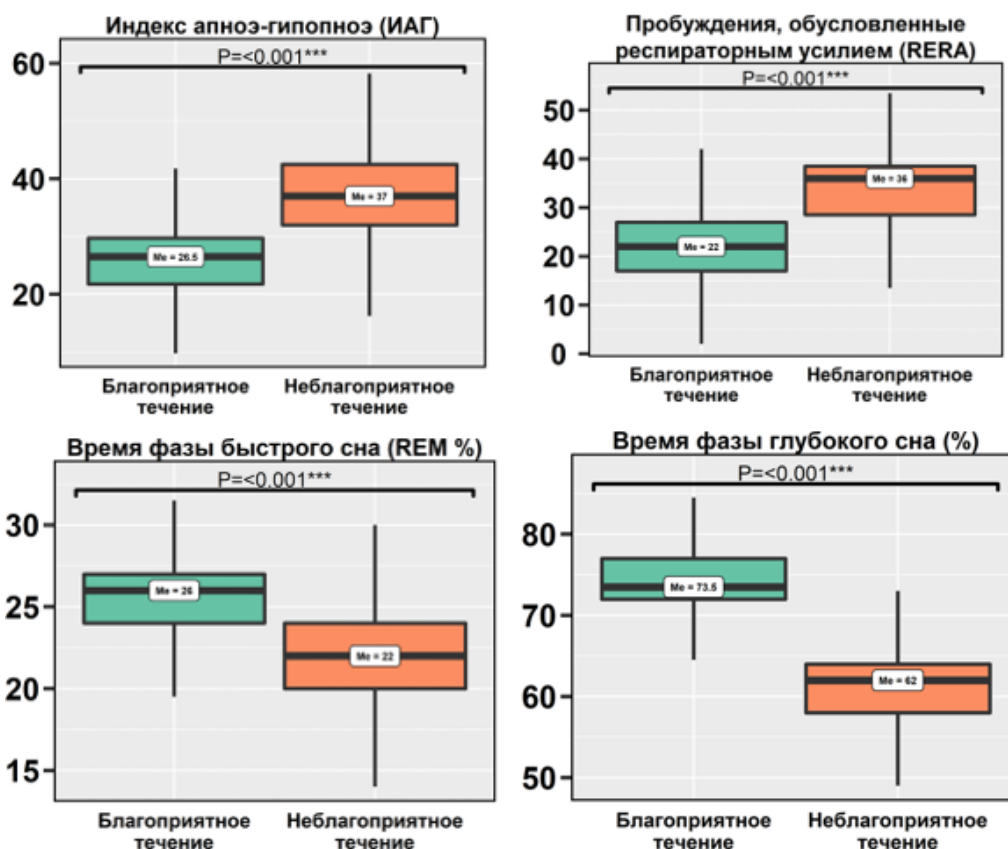


Рисунок 3 - Сравнение пациентов (благоприятное и неблагоприятное клиническое течение) по исследуемым показателям. Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия. Указаны р-значения U-критерия Манна-Уитни, медианы. Верхняя и нижняя границы ящика диаграммы размаха соответствуют 1-му и 3-му квартилям. Края выборки соответствуют минимальному и максимальному значениям.

При оценке ассоциации исследуемых параметров с наличием повторных госпитализаций за период наблюдения результаты проведенного логистического регрессионного анализа показали значимую роль следующих параметров (таблица 4): ИАГобс. и индекс микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA), тогда как показатели WASO, эффективности сна, ArI, SPO_2 ср, ИД и степень дневной сонливости по шкале Эпворт не продемонстрировали прогностическую значимость в отношении наличия госпитализаций, а представленность REM-сна и глубокого сна (%) ассоциировалась с лучшим прогнозом (рисунок 4).

Таблица 4 - Средние значения исследуемых параметров в зависимости от наличия или отсутствия госпитализаций

Характеристики	Есть госпитализации, n=52†	Нет госпитализаций, n=154†	P-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Индекс апноэ-гипопноэ	41 [36,5; 45.5]	28 [23;5, 36]	0;001** [6;3, 16]	32 [26; 38]
Средняя сатурация (SpO2 %)	93 [92; 94]	94;3 [94; 96]	0,055 [-3; -1]	94 [93; 95]
Индекс десатурации	33 [36,5; 42]	28 [21,25; 37,25]	0,068 [5; 18]	34 [23; 38]
Время бодрствования после начала сна (WASO), мин	29 [20; 32]	27 [19; 30]	0,084 [-14; -5]	26 [19; 32]
Эффективность сна (%)	81 [73; 89]	76 [68; 92]	0,089 [2; 6]	79 [73; 92]
Индекс микроактиваций (ArI)	38 [31; 41]	29 [18; 31,5]	0,066 [-17; -85]	32 [23; 29,5]
Индекс микроактиваций , обусловленных респираторным усилием (RERA)	34 [30; 38]	26,5 [20; 34,75]	0.027** [3; 13]	28 [22; 37,5]
Время фазы быстрого сна (REM %)	22 [20; 22]	25 [22; 27]	0,002** [-5; -2]	24 [22; 26]
Время фазы глубокого сна (%)	58 [57; 62]	72 [64; 76]	<0,001*** [-16; -7]	68 [60,5, 74]
Шкала Эпворта (балл)	5,5 [4,25; 6,75]	3 [3; 5]	0,356 [1, 3]	4 [3, 5]

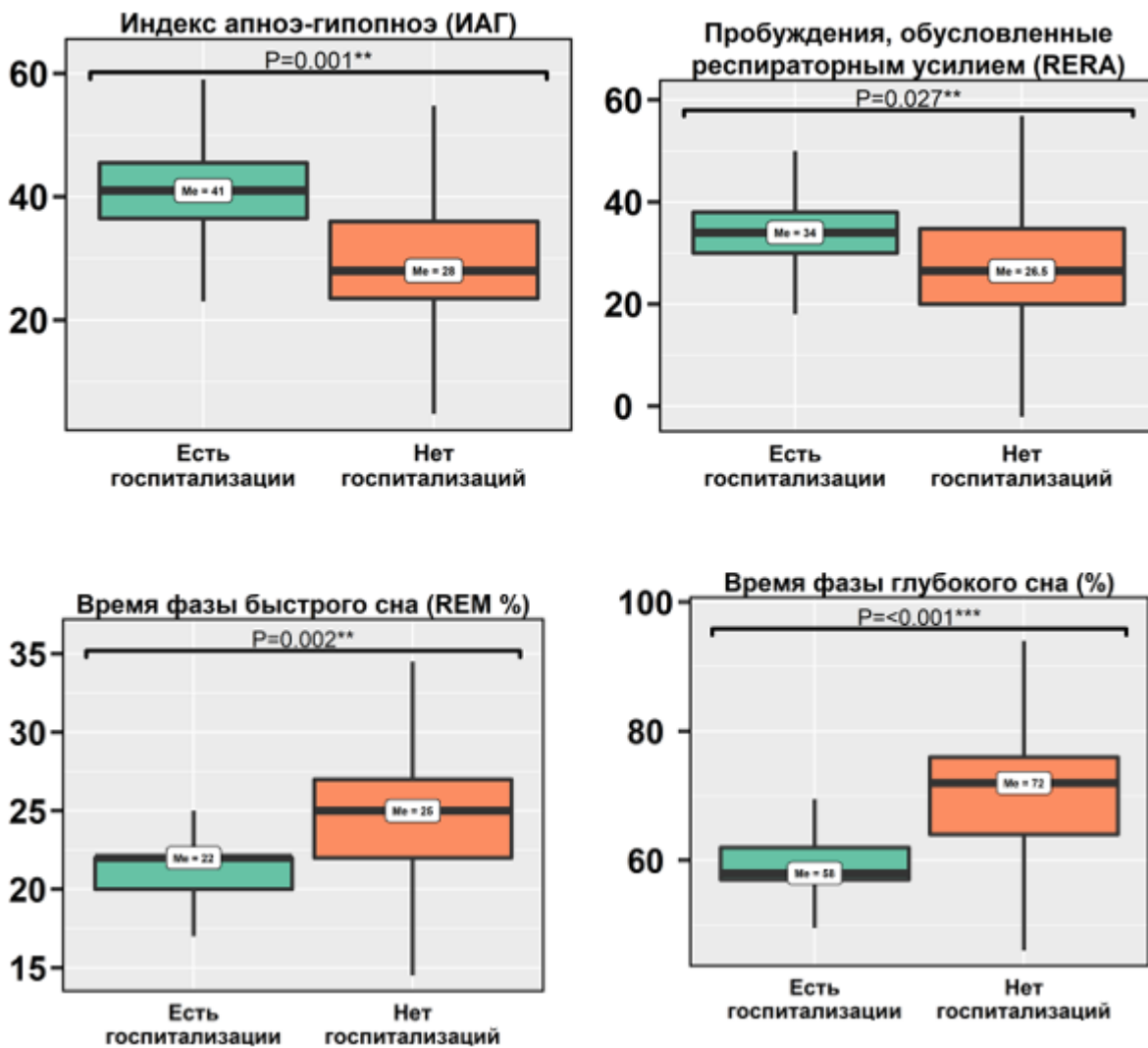


Рисунок 4. Сравнение пациентов (наличие и отсутствие госпитализаций за период наблюдения) по исследуемым показателям. Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия.

По результатам проведенного регрессионного анализа, в качестве предикторов ухудшения функционального статуса пациентов, оцениваемого по ТШХ, себя значимо проявили лишь ИД и индекс микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA), при этом выявленная для этих параметров тенденция к увеличению значений в подгруппе с ухудшением функционального статуса пациентов не достигла уровня статистической значимости (рисунок 5). Остальные полисомнографические параметры не выявили значимых ассоциаций (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение исследуемых показателей в зависимости от результатов контрольного теста 6-минутной ходьбы

Характеристики	Без динамики, n=52†	Увеличение дистанции, n=60†	Уменьшение дистанции, n=95†	p-value‡	Все наблюдения, n=207†
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	27 [25,6; 34]	29 [22; 37]	36 [29,05; 42]	0,172	32 [26; 38]
Средняя сатурация (SpO2 %)	94 [94; 95]	95 [94; 96]	94 [92; 94]	0,168	94 [93; 95]
Индекс десатурации (ИД)	32 [27,5; 37]	24 [18; 34]	38 [30, 38,5]	0,088*	34 [23; 38]
Время бодрствования после начала сна (WASO), мин	24 [19; 30]	26 [21; 33]	25 [20; 29]	0,076 [-10; -12]	28 [19; 33]
Эффективность сна (%)	24 [17; 28]	27 [21; 29]	26 [21; 31]	0,121 [1; 4]	24 [20; 29]
Индекс микроактиваций (ArI)	32 [24,5; 41]	25 [18; 28]	36 [26; 39]	0,092 [-11; -7]	31 [24; 39]
Индекс микроактиваций, обусловленных респираторным усилием (RERA)	28 [27,5; 38]	22 [17;26]	32 [24,5; 38]	0,088*	28 [22; 37,5]
Время фазы быстрого сна (REM %)	24 [22,5; 26]	25 [22; 26]	22 [20; 26]	0,579	24 [22; 26]
Время фазы глубокого сна (%)	68 [63; 73,5]	72 [66; 76]	64 [58; 72]	0,172	68 [60,5; 74]
Шкала Эпворта (балл)	3 [3; 5]	4 [3; 4]	7,5 [4,25; 8]	0,242	4 [3; 5]
Примечание. Значения исследуемых параметров указаны в виде средних величин, в скобках – ошибка средней					

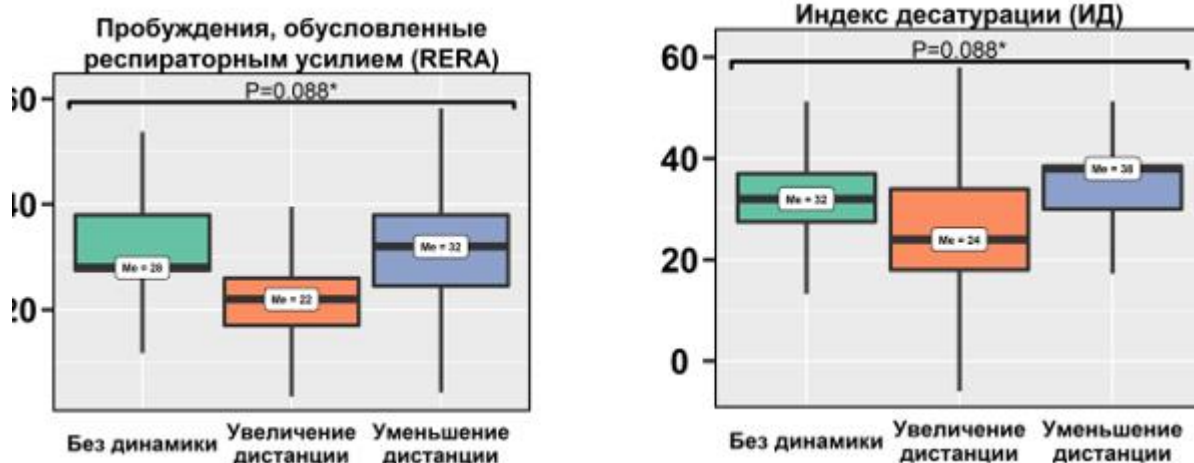


Рисунок 5 - Сравнение пациентов (по изменению дистанции ТШХ) по исследуемым показателям. Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия.

При проведении процедуры апостериорных попарных сравнений было обнаружено, что наибольший вклад в общую значимость различий вносит разница по индексу десатурации и пробуждениям, обусловленным респираторным усилием, в парах сравнения «увеличение дистанции – уменьшение дистанции» ($p=0,003$ [95% ДИ: 4, 20] и $p=0,003$ [95% ДИ: 1, 19] соответственно) и «без динамики – увеличение дистанции» ($p=0,005$ [95% ДИ: -19, -2] для пробуждений, обусловленных респираторным усилием), как показано на рисунках 6 и 7.

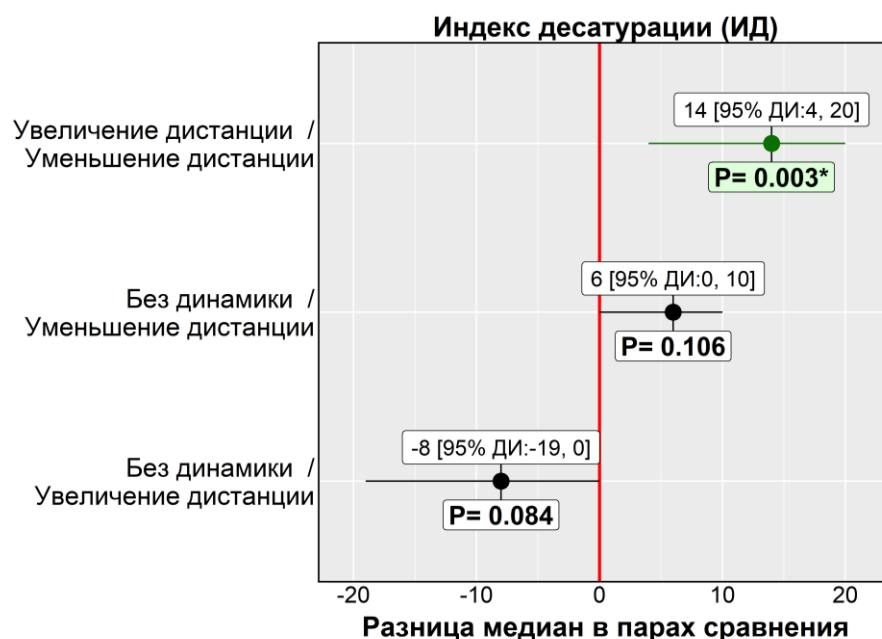


Рисунок 6 - Апостериорные (попарные сравнения) для переменных, по которым наблюдается тенденция к статистически значимым различиям. Указаны P-значения теста Данна, разница медиан с 95% доверительным интервалом. Точка соответствует разности медиан в паре сравнений, размах – границам 95% доверительного интервала.

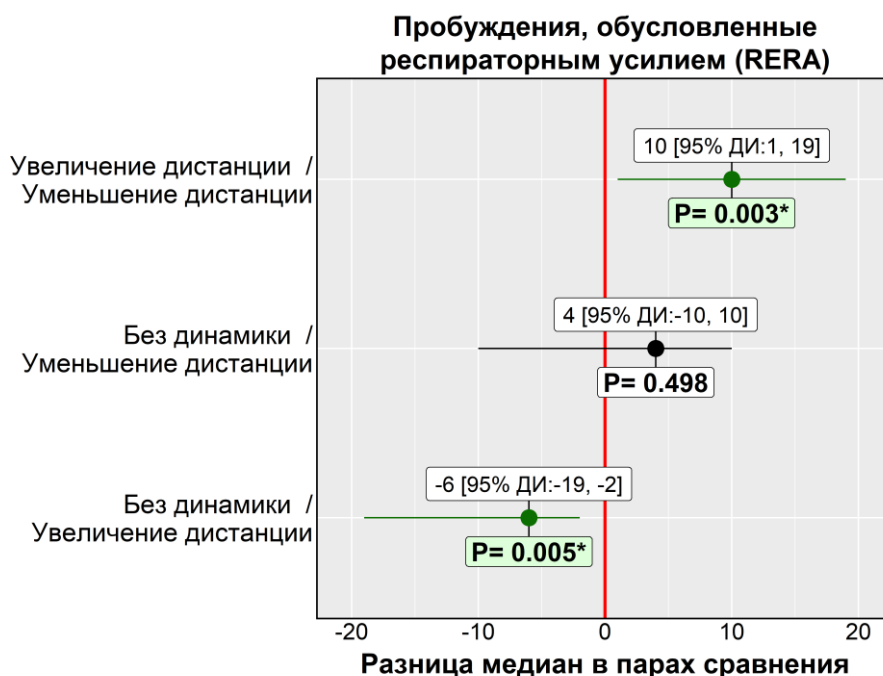


Рисунок 7 - Апостериорные (попарные сравнения) для переменных, по которым наблюдается тенденция к статистически значимым различиям. Указаны P-значения

теста Данна, разница медиан с 95% доверительным интервалом. Точка соответствует разности медиан в паре сравнений, размах – границам 95% доверительного интервала

Проведенный анализ выявил значимые ассоциации с риском развития фибрилляции предсердий у следующих полисомнографических параметров: ИАГ общ., SPO_2 ср., ИД, а также дневной сонливости по шкале Эпворт (таблица 6). Представленность REM-сна (%) и глубокого сна ассоциировалась с благоприятным клиническим течением (рисунок 8). Остальные полисомнографические параметры не выявили значимых ассоциаций с регистрацией фибрилляции предсердий.

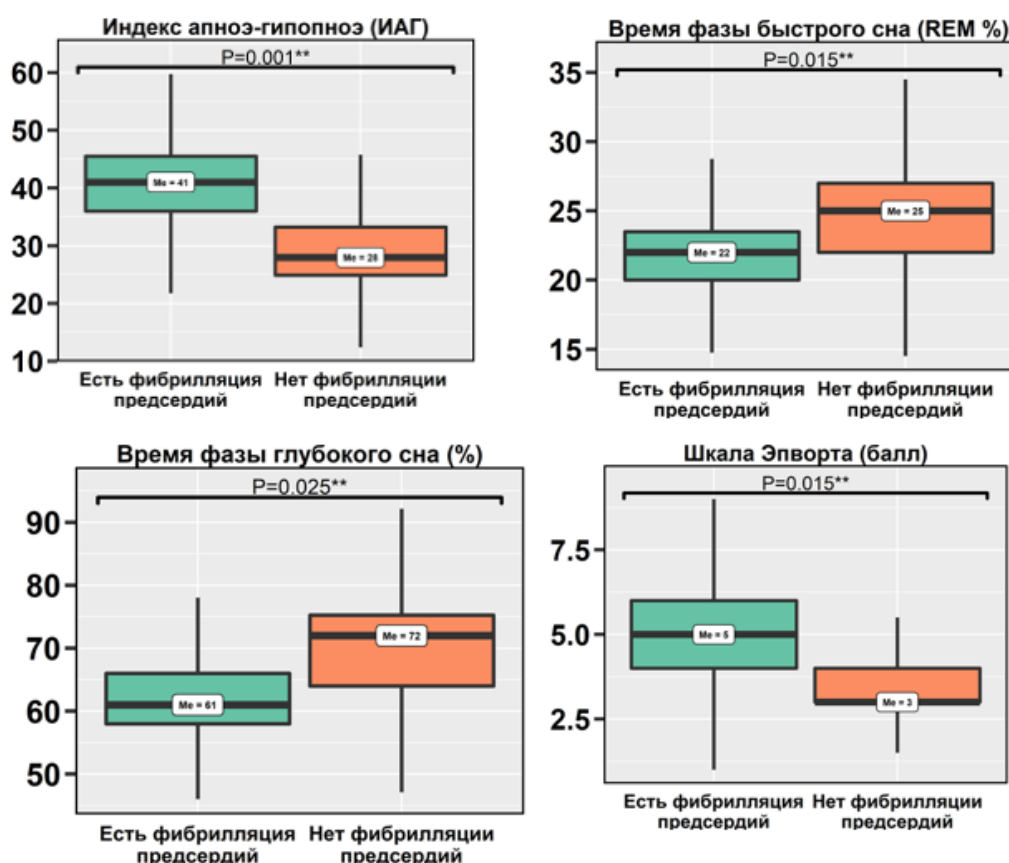


Рисунок 8 - Сравнение пациентов (по наличию фибрилляции предсердий за период наблюдения) по исследуемым показателям. Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия. Указаны P-значения U-критерия Манна-Уитни, медианы. Верхняя и нижняя границы ящика диаграммы размаха соответствуют 1-му и 3-му квартилям. Края выборок соответствуют минимальному и максимальному значениям.

Таблица 6 - Средние значения исследуемых показателей в зависимости от регистрации эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий

Характеристики	Есть фибрилляция предсердий, n=67†	Нет фибрилляции предсердий, n=140†	P-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	41 [36; 45,5]	28 [24,9; 33,25]	0,001** [8; 17]	32 [26; 38]
Средняя сатурация (SpO2 %)	94 [92; 94,5]	94 [94; 96]	0,068* [-2; 0]	94 [93; 95]
Индекс десатурации (ИД)	38 [31; 42]	28,5 [22; 37,25]	0,055* [1; 14]	34 [23;38]
Время бодрствования после начала сна (WASO), мин	26 [21; 29]	24 [20; 28]	0,096 [-8; -3]	24 [20;29]
Эффективность сна (%)	78 [72; 81]	82 [74; 90]	0,074 [1; 5]	79 [72;90]
Индекс микроактиваций (ArI)	38 [22; 40,5]	34 [20; 44,5]	0,084 [2; 9]	37 [31; 39,5]
Индекс микроактиваций, обусловленных респираторным усилием (RERA)	35 [24; 39,5]	27 [21,75; 30,25]	0,144 [0; 12]	28 [22; 37,5]
Время фазы быстрого сна (REM %)	22 [20; 23,5]	25 [22; 27]	0,015** [-5; -1]	24 [22; 26]
Время фазы глубокого сна (%)	61 [58; 66]	72 [64; 75,25]	0,025** [-13;-3]	68 [60,5; 74]
Шкала Эпворта (балл)	5 [4; 6]	3 [3; 4]	0,115 [1; 2]	4 [3; 5]
Примечание. †Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль, 3 квартиль]" ‡P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга.				

3.2. Динамика эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна

Произведена оценка динамики эхокардиографических показателей у участников исследования после периода наблюдения (визит 2 через 12 месяцев) в зависимости от параметров сна (с поправкой на исходные эхокардиографические показатели). По результатам регрессионного анализа обнаружены статистически значимые ассоциации ряда параметров, характеризующих структуру сна и нарушения дыхания во сне, с динамикой эхокардиографических показателей (таблица 7).

Были выявлены статистически значимые ассоциации индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) с динамикой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), отношения скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (Е/А), индекса объема левого предсердия (LAVI).

Значения средней сатурации ассоциировались с динамикой толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ФВЛЖ, СДЛА, LAVI. Значения индекса десатурации (ИД) ассоциировались с динамикой показателей ТМЖП, ИММЛЖ и СДЛА.

Индекс микроактиваций, обусловленных респираторным усилием (RERA) ассоциировался с динамикой ТМЖП, толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, СДЛА, LAVI. Время фазы быстрого сна ассоциировалось с изменением ИММЛЖ, ФВ ЛЖ и СДЛА. Время медленного сна ассоциировалось с изменением ТМЖП, ФВ ЛЖ, СДЛА и LAVI. В отношении динамики показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, а также динамики структурно-функциональных параметров правого желудочка, ни у одного из исследуемых параметров структуры сна и дыхания во сне не было выявлено значимых ассоциаций.

Таблица 7 - Результаты оценки влияния параметров сна на эхокардиографические показатели путем линейной регрессии

Параметры сна	ТЗСЛЖ, см)	ТМЖП, см	ИММЛЖ, г/м ²	ФВ, %	СДЛА, мм рт. ст.	TAPSE, см	GLS, %	E/A	E/e	TRV, м/с	LAVI, мл/м ²
ИАГ	1e-04 (6e-04) [0,894]	6e-04 (6e-04) [0,363]	0,123 (0,1391) [0,378]	-0,1942 (0,0559) [0,001**]	0,1759 (0,056) [0,002**]	-0,0033 (0,0028) [0,247]	0,0524 (0,0318) [0,101]	-0,0025 (0,0012) [0,038**]	-0,0072 (0,0109) [0,512]	-0,0015 (0,0013) [0,252]	0,0459 (0,0277) [0,099*]
SpO2 %	-0,0026 (0,0034) [0,46]	-0,0144 (0,0036) [<0,001***]	-1,9198 (0,7717) [0,014**]	1,1959 (0,3219) [<0,001***]	-1,1197 (0,3145) [<0,001***]	-0,0165 (0,0177) [0,354]	-0,2184 (0,1868) [0,244]	0,0077 (0,0067) [0,251]	-0,0449 (0,065) [0,491]	-0,0042 (0,0077) [0,583]	-0,369 (0,1625) [0,024**]
ИД	5e-04 (6e-04) [0,444]	0,0026 (6e-04) [<0,001***]	0,417 (0,1289) [0,001**]	-0,1739 (0,0538) [0,001**]	0,2535 (0,0518) [<0,001***]	-0,0022 (0,0028) [0,421]	0,0283 (0,0276) [0,306]	-3e-04 (0,0011) [0,776]	-0,0125 (0,0101) [0,216]	0 (0,0012) [0,994]	0,0356 (0,0248) [0,153]
RERA	0,0012 (5e-04) [0,021**]	0,0023 (5e-04) [<0,001***]	0,4634 (0,1085) [<0,001***]	-0,1316 (0,0523) [0,013**]	0,2145 (0,0482) [<0,001***]	-8e-04 (0,0026) [0,767]	0,0215 (0,0276) [0,437]	-5e-04 (0,001) [0,638]	-0,0062 (0,0099) [0,532]	6e-04 (0,0012) [0,599]	0,0504 (0,0243) [0,01**]
REM, %	-3e-04 (0,0016) [0,876]	-0,0019 (0,0017) [0,257]	-1,3796 (0,358) [<0,001***]	0,5952 (0,1492) [<0,001***]	-0,4498 (0,1525) [0,004**]	-0,0089 (0,0077) [0,248]	-0,1332 (0,0807) [0,101]	-0,0025 (0,0031) [0,417]	-0,0026 (0,0293) [0,93]	0,0043 (0,0036) [0,226]	-0,0143 (0,0715) [0,842]
Время фазы глубокого сна, %	-0,0011 (7e-04) [0,11]	-0,0023 (6e-04) [<0,001***]	-0,0919 (0,145) [0,527]	0,2484 (0,0612) [<0,001***]	-0,1286 (0,0592) [0,031**]	-6e-04 (0,0032) [0,858]	-0,0088 (0,0311) [0,778]	6e-04 (0,0012) [0,589]	0,0058 (0,0115) [0,616]	6e-04 (0,0014) [0,692]	-0,0285 (0,0274) [0,3]

Примечание: В ячейках таблицы данные указаны в формате: β - коэффициент (стандартная ошибка) [P-значение]. Статистическая значимость β -коэффициентов оценена с использованием t-критерия. Во всех случаях в качестве влияющей переменной в модель вводились эхокардиографические показатели до лечения с целью контроля *P < 0,05. **p<0,01; ***p < 0,001. ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, GLS - глобальная продольная деформация, E/A и E/e - диастолическая дисфункция, TRV - пиковая скорость трикуспидальной регургитации, LAVI - Индекс объема ЛП, ИАГ - индекс апноэ-гипопноэ, SpO2 - средняя сатурация, ИД - индекс десатурации, RERA - пробуждения, обусловленные респираторным усилием, REM - время фазы быстрого сна.

Таким образом, наибольшее количество ассоциаций с динамикой эхокардиографических параметров продемонстрировал показатель индекса микроактиваций, обусловленных респираторным усилием (RERA), причем выявленные для данного показателя ассоциации обладали наибольшим уровнем доказательности. Ниже приведены диаграммы регрессий возможного влияния показателя RERA на отдельные эхокардиографические параметры (рисунок 9).

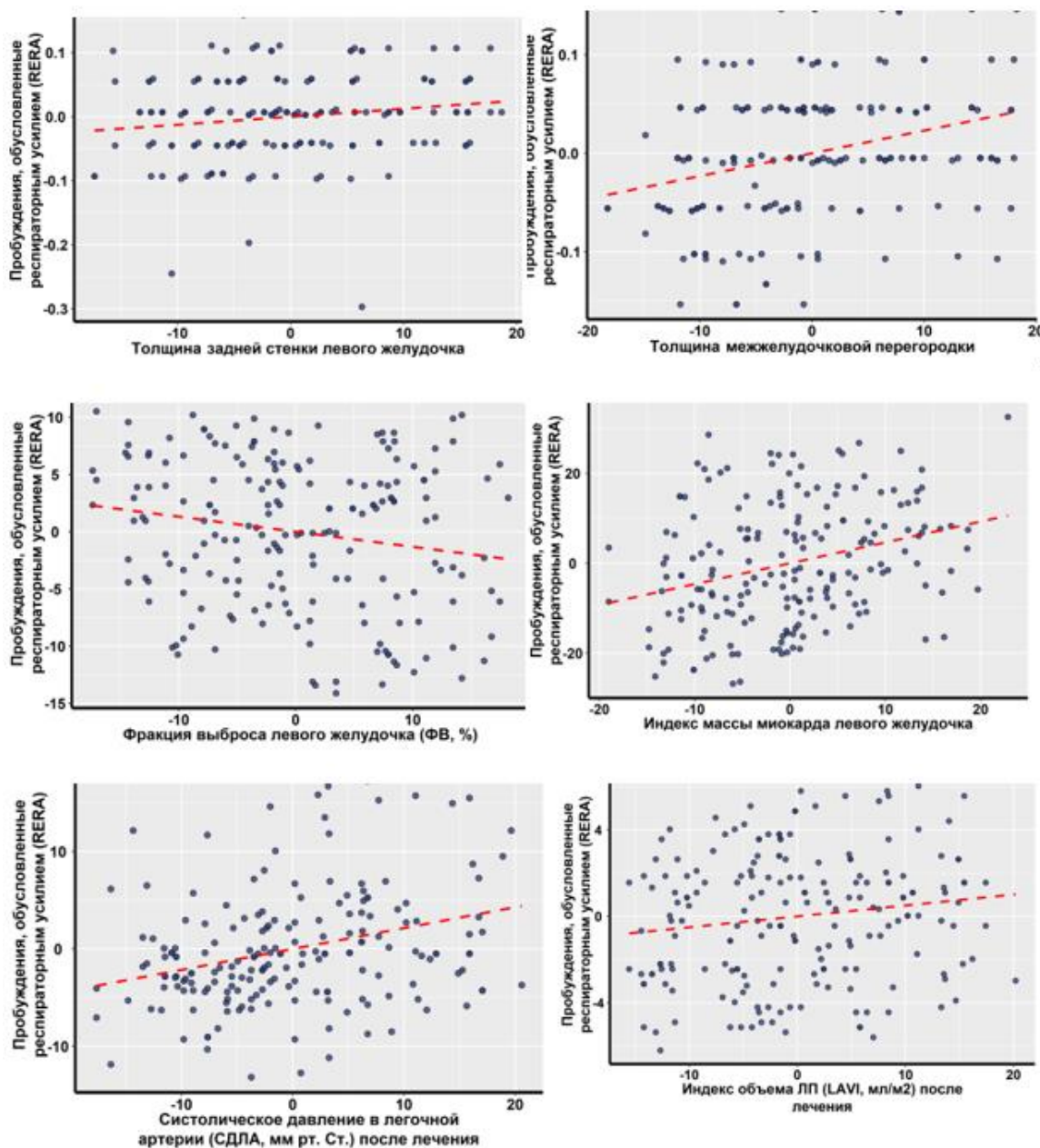


Рисунок 9 - Диаграммы частной регрессии возможного влияния показателя RERA на отдельные эхокардиографические параметры

3.3. 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. Клинико-демографическая характеристика данной подгруппы больных представлена в таблице 8, 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 9. 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, снижения дистанции ТШХ и регистрации желудочковых эктопий высоких градаций (таблицы 10, 11, 12, 13, 14).

Таблица 8 - Описание клинических и инструментальных параметров в подгруппе пациентов участников генетического исследования (N=76)

Параметр	Показатель
Возраст, лет, Me [Q25;Q75]	47 [38; 55]
Вес, кг, Me [Q25;Q75]	108 [98; 119]
Рост, см, Me [Q25;Q75]	178 [174; 181,5]
Индекс массы тела, кг/кв. м., Me [Q25;Q75]	34 [31,6; 37,9]
Индекс апноэ/гипопноэ, Me [Q25;Q75]	28 [23,0; 34,0]
Средняя сатурация, %, Me [Q25;Q75]	94,4 [93,5; 95,8]
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25;Q75]	60,0 [55,5; 62]
Продольный размер левого предсердия, см, Me [Q25;Q75]	5,35 [5,0; 6,2]
Конечный диастолический размер левого желудочка, см, Me [Q25;Q75]	5,7 [5,3; 6,2]
Межжелудочковая перегородка, см, Me [Q25;Q75]	1,1 [1,0; 1,2]
Задняя стенка левого желудочка, см, Me [Q25;Q75]	1,1 [0,9; 1,2]
Фракционное изменение площади ПЖ, %, Me [Q25;Q75]	39,0 [36,0; 42,5]

Продолжение таблицы 8

ИРМПЖ, Ме [Q25;Q75]	0,24 [0,24; 0,26]
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25;Q75]	111,4 [87,5; 128,7]
ХСН, ФК I, n (%)	24 (31,6)
ХСН, ФК I, n (%)	45 (59,2)
ХСН, ФК III, n (%)	7 (9,2)
Тест 6-минутной ходьбы, м, Ме [Q25;Q75]	411,0 [378,0; 512,0]
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25;Q75]	30,0 [19,0; 38,0]
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25;Q75]	220,8 [145,1; 997,3]
Примечания. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИРМПЖ – индекс работы миокарда правого желудочка, ПЖ – правый желудочек, САДср – среднее систолическое артериальное давление, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.	

Таблица 9 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдения

Неблагоприятное событие	n, %
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	32 (42,1)
Развитие фибрилляции предсердий	16 (21,1)
Желудочковая экстрасистолия	15 (19,7)
Повторные госпитализации	10 (13,1)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,3)
Острый коронарный синдром	2 (2,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,3)
Летальный исход	1 (1,3)

Таблица 10 - Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости в характера течения ХСН (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 n=41	Группа 2 n=35	χ^2	p-value
ADRB2rs1 (1)	A/A	4 (10)	8 (20)	2,44	0,118
	G/A	17 (41)	14 (34)	0,02	0,897
	G/G	20 (49)	13 (31)	1,04	0,308
ADRB2rs1 (2)	C/C	15 (36)	13 (32)	0,01	0,959
	C/G	18 (44)	18 (44)	0,43	0,512
	G/G	8 (20)	4 (10)	0,93	0,335
NOS3rs17	T/T	2 (5)	1 (2)	0,20	0,652
	G/T	12 (29)	15 (36)	1,52	0,217
	G/G	27 (66)	19 (46)	1,06	0,304
HIF1Ars1	T/T	2 (5)	1 (2)	0,20	0,652

Продолжение таблицы 10

HIF1Ars1	C/T	12 (29)	15 (36)	1,52	0,217
	C/C	27 (66)	19 (46)	1,06	0,304
MMP2rs2	T/T	1 (2)	1 (2)	1,75	0,185
	C/T	21 (50)	14 (34)	0,59	0,442
	C/C	19 (48)	20 (49)	1,41	0,234
ADRB1rs1	C/C	1 (2)	1 (2)	2,41	0,120
	C/G	14 (34)	13 (32)	0,74	0,785
	G/G	26 (64)	21 (51)	1,63	0,202
MCP1rsMMP9	A/A	18 (44)	15 (36)	0,01	0,926
	G/A	19 (46)	8 (22)	4,56	0,033
	G/G	3 (7)	8 (22)	3,68	0,055

Таблица 11 - Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от наличия повторных госпитализаций в течение периода наблюдения (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 n=60	Группа 2 n=16	χ^2	p-value
ADRB2rs1 (1)	A/A	7 (12)	5 (31)	3,64	0,056
	G/A	25 (42)	6 (38)	0,09	0,763
	G/G	28 (47)	5 (31)	1,22	0,268
ADRB2rs1 (2)	C/C	20 (33)	8 (50)	1,51	0,219
	C/G	28 (47)	8 (50)	0,56	0,812
	G/G	12 (20)	0 (0)	3,81	0,051
NOS3rs17	T/T	2 (3)	1 (6)	0,28	0,594
	G/T	20 (33)	7 (43)	0,59	0,439
	G/G	38 (63)	8 (50)	0,94	0,331
HIF1Ars1	T/T	2 (3)	1 (6)	0,28	0,594
	C/T	20 (33)	7 (43)	0,59	0,439
	C/C	38 (63)	8 (50)	0,94	0,332
MMP2rs2	T/T	2 (3)	0 (0)	0,55	0,459
	C/T	27 (45)	7 (43)	0,01	0,928
	C/C	31 (52)	9 (56)	0,11	0,744
ADRB1rs1	C/C	2 (3)	0 (0)	0,55	0,459
	C/G	18 (30)	9 (56)	3,81	0,059
	G/G	38 (63)	7 (43)	2,01	0,157
MCP1rsMMP9	A/A	24 (40)	9 (56)	1,36	0,243
	G/A	24 (40)	3 (19)	2,49	0,114
	G/G	9 (15)	2 (13)	0,06	0,801

Таблица 12 - Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости развития фибрилляции предсердий в течение периода наблюдения (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 n=62	Группа 2 n=14	χ^2	p-value
ADRB2rs1 (1)	A/A	9 (14)	3 (21)	0,41	0,521
	G/A	26 (42)	5 (36)	0,18	0,668
	G/G	27 (44)	6 (43)	0,01	0,962
ADRB2rs1 (2)	C/C	22 (35)	6 (43)	0,26	0,605
	C/G	29 (47)	7 (50)	0,05	0,828
	G/G	11 (18)	1 (7)	0,96	0,325
NOS3rs17	T/T	1 (2)	2 (14)	4,84	0,067
	G/T	22 (35)	5 (36)	0,00	0,987
	G/G	39 (63)	7 (50)	0,76	0,372
HIF1Ars1	T/T	1 (2)	2 (14)	4,83	0,027
	C/T	22 (35)	5 (36)	0,00	0,987
	C/C	39(63)	7 (50)	0,76	0,372
MMP2rs2	T/T	2 (3)	0 (0)	0,46	0,459
	C/T	29 (47)	6 (43)	0,56	0,452
	C/C	31 (50)	9 (64)	0,93	0,333
ADRB1rs1	C/C	2 (3)	0 (0)	0,46	0,459
	C/G	22 (35)	5 (36)	0,00	0,987
	G/G	36 (58)	9 (64)	0,18	0,669
MCP1rsMMP9	A/A	23 (37)	4 (29)	0,36	0,547
	G/A	27 (44)	6 (43)	0,30	0,582
	G/G	9 (14)	2 (14)	0,00	0,982

Таблица 13 - Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от прогрессирования ХСН по данным ТШХ в течение периода наблюдения (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 n=44	Группа 2 n=32	χ^2	p-value
ADRB2rs1 (1)	A/A	4 (9)	8 (25)	3,52	0,060
	G/A	18 (41)	13 (41)	0,00	0,980
	G/G	22 (50)	11 (34)	1,97	0,174
ADRB2rs1 (2)	C/C	16(36)	12 (38)	0,01	0,919
	C/G	20 (45)	16 (50)	0,15	0,695
	G/G	8 (18)	4 (12)	0,45	0,502
NOS3rs17	T/T	2 (5)	1 (3)	0,09	0,753
	G/T	29 (65)	17 (53)	1,27	0,260
	G/G	13 (30)	14 (44)	1,63	0,201
HIF1Ars1	T/T	2 (5)	1 (3)	0,09	0,753
	C/T	13 (30)	14 (44)	1,63	0,201
	C/C	29 (65)	17 (53)	1,27	0,260

Продолжение таблицы 13

MMP2rs2	T/T	2 (5)	0 (0)	1,49	0,221
	C/T	20 (45)	14 (44)	0,21	0,882
	C/C	22 (50)	18 (56)	0,29	0,590
ADRB1rs1	C/C	1 (2)	1 (3)	0,05	0,818
	C/G	14 (32)	13 (41)	0,62	0,428
	G/G	29 (66)	16 (50)	1,94	0,163
MCP1rsMMP9	A/A	17 (38)	16 (50)	0,97	0,332
	G/A	21 (48)	6 (19)	6,79	0,009
	G/G	4 (9)	7 (22)	2,44	0,117

Таблица 14 - Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости развития ЖЭС в течение периода наблюдения (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 n=44	Группа 2 n=32	χ^2	p-value
ADRB2rs1 (1)	A/A	4 (9)	8 (25)	3,52	0,060
	G/A	18 (41)	13 (41)	0,00	0,980
	G/G	22 (50)	11 (34)	1,97	0,174
ADRB2rs1 (2)	C/C	16(36)	12 (38)	0,01	0,919
	C/G	20 (45)	16 (50)	0,15	0,695
	G/G	8 (18)	4 (12)	0,45	0,502
NOS3rs17	T/T	2 (44)	1 (3)	0,09	0,753
	G/T	29 (66)	17 (53)	1,27	0,260
	G/G	13 (30)	14 (44)	1,63	0,201
HIF1Ars1	T/T	2 (5)	1 (3)	0,09	0,753
	C/T	13 (30)	14 (44)	1,63	0,201
	C/C	29 (66)	17 (53)	1,27	0,260
MMP2rs2	T/T	2 (5)	0 (0)	1,49	0,221
	C/T	20 (45)	14 (44)	0,21	0,882
	C/C	22 (50)	18 (56)	0,29	0,590
ADRB1rs1	C/C	1 (2)	1 (3)	0,05	0,818
	C/G	14 (32)	13 (41)	0,62	0,428
	G/G	29 (66)	16 (50)	1,94	0,163
MCP1rsMMP9	A/A	17 (39)	16 (50)	0,97	0,332
	G/A	21 (48)	6 (19)	6,79	0,069
	G/G	4 (9)	7 (21)	2,44	0,117

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 прогрессирования 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). При этом значимых ассоциаций исследуемого полиморфизма гена HIF-1A (1772C>T, rs11549465) с другими неблагоприятными клиническими событиями - повторными госпитализациями в стационар и желудочковыми аритмиями высокого риска - выявлено не было (таблица 15).

Было также выявлено, что носительство генотипа T/T ассоциировано с тяжелым течением СОАС (p=0,006) и гиперэкспрессией NT-proBNP (p=0,044), а также достоверно коррелирует с отдельными эхокардиографическими показателями ремоделирования миокарда левых и правых отделов: продольным размером левого предсердия (p=0,002), площадью правого предсердия (p=0,031) и фракционным изменением площади правого желудочка (p=0,009) (таблица 16).

Таблица 15 - Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от полиморфизмов гена HIF-1 α (1772C>T, rs11549465)

Ген	Генотип	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события				
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				
HIF-1 α 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-1 α 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
Развитие желудочковой экстрасистолии IV-V градации по Lown				
HIF-1 α 1772C>T, rs11549465	T/T	1,2712	1,806-8,104	0,091
	C/T	1,9811	0,918-2,172	0,645
	C/C	1,0189	0,871-1,618	0,678
Повторные госпитализации				
HIF-1 α 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				

Таблица 16 - Параметры ЭХОКГ и полисомнографии в зависимости от полиморфизмов гена HIF1A (1772C>T, rs11549465), Me [Q25;Q75]

Показатель	HIF1A (1772C>T, rs11549465)			p-value
	T/T(n=13)	C/T (n=27)	C/C (n=36)	
ИАГ	32 (28; 38,4)	20 (18; 25)	27 (22; 32)	0,006
SpO ₂ cp, %	93,5 (92,4; 94,5)	94,5 (93,5; 97)	95 (95; 101)	0,704
ФВ ЛЖ, %	59 (55; 62)	61 (56; 62)	61 (61; 62)	0,078
ЛП, см	5,4 (5,1; 5,8)	5,1 (4,3; 5,5)	4,8 (4,2; 5,1)	0,002
КДР ЛЖ, см	5,8 (5,7; 6,8)	5,5 (4,7; 5,6)	5,7 (4,8; 5,9)	0,477
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	0,435
ЗСЛЖ, см	1,15 (0,9; 1,2)	1,05 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,3)	0,203
S ПП, кв.см	20,8 (16,8; 22,8)	16,8 (16,4; 17,4)	18,8 (16,0; 20,8)	0,031
Фракционное изменение S ПЖ, %	37 (35; 40)	39,5 (36; 42)	42,6 (36; 46)	0,009
ИРМПЖ	0,24 (0,22; ,26)	0,25 (0,24; 0,28)	0,25 (0,24; 0,31)	0,777
ИММЛЖ, г/м ²	116 (94,6; 134,6)	118 (86; 122,2)	166,7 (79;155,26)	0,573
ТПСПЖ, см	4 (4; 5)	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,5; 4,0)	0,046
КДР ПЖ, см	3,1 (2,2; 2,9)	2,9 (1,8; 3,1)	2,6 (1,98; 2,98)	0,621
СДПЖ, мм.рт.ст.	29 (22; 42)	27 (19; 33)	26,5 (19; 27)	0,199
NT-proBNP, пг/мл	256,8 (195,1; 1097,3)	145,9 (128,9; 912,1)	176,0 (131,8; 452,1)	0,044
Примечание. ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ИРМПЖ - индекс работы миокарда правого желудочка, КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка, КДР ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка, ЛП - левое предсердие, МЖП - межжелудочковая перегородка, СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке, ТПСЖ - толщина передней стенки правого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP - предшественник мозгового натрийуретического пептида, S ПП - площадь правого предсердия, SpO ₂ cp - среднее насыщение кислородом крови.				

Распространенность исследуемых полиморфизмов ММП-2 и ММП9 в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания представлена в таблицах 17 и 18. Были получены достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 с неблагоприятным характером клинического течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС и снижением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ. Значимых ассоциаций полиморфизмов ММП-2 и ММП-9 с основными исследуемыми

эхокардиографическими и полисомнографическими параметрами выявлено не было (таблицы 19 и 20).

Таблица 17 - Частота встречаемости полиморфизмов генов MMP-2 и MMP-9 в зависимости от характера течения ХСН (n,%)

Ген	Генотип	Группа с благоприятным течением (n=41)	Группа с неблагоприятным течением (n=35)	χ^2	p-value
MMP-2 (rs243865)	T/T	1 (2,4)	1 (2,9)	1,75	0,185
	C/T	21 (51,2)	14 (40,0)	0,59	0,442
	C/C	19 (46,4)	20 (57,1)	1,41	0,234
MMP-9 (rs3918242)	A/A	15 (36,6)	12 (34,3)	0,01	0,926
	G/A	18 (43,9)	20 (57,1)	4,56	0,033
	G/G	8 (19,5)	3 (8,6)	3,68	0,055

Таблица 18. Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости развития прогрессирования ХСН по данным ТШХ (n,%)

Ген	Генотип	Группа с благоприятным течением (n=44)	Группа с неблагоприятным течением, (n=32)	χ^2	p-value
MMP-2 (rs243865)	T/T	3 (6,8)	1 (3,2)	1,49	0,221
	C/T	14 (31,8)	10 (31,2)	0,21	0,882
	C/C	27 (61,4)	21 (65,6)	0,29	0,590
MMP-9 (rs3918242)	A/A	26 (59,1)	15 (46,9)	0,97	0,332
	G/A	6 (13,6)	13 (40,6)	6,79	0,009
	G/G	12 (27,3)	4 (12,5)	2,44	0,117

Таблица 19 - Эхокардиографические и полисомнографические параметры в зависимости от полиморфизма гена MMP-2 (rs243865)

Показатель	MMP-2 (rs243865)			p-value
	T/T (n=38)	C/T (n=35)	C/C (n=3)	
ИАГ	29,8 (24; 36,5)	28 (23; 32)	23 (20,4; 38,5)	0,209
SpO ₂ , %	94 (93,4; 95)	94,5 (93,5; 97)	95 (95; 101)	0,110
ИД, количество/час	28 (22; 36)	26 (21; 34)	24 (22; 26,5)	0,421
ФВ ЛЖ, %	58 (54; 61)	61 (56; 62)	61 (61; 62)	0,056
ЛП, см	5,4 (5,1; 5,8)	5,2 (4,4; 5,6)	4,8 (4,2; 7,1)	0,421
КДР ЛЖ, см	5,9 (5,5; 6,2)	5,5 (4,9; 5,9)	5,7 (4,8;)	0,091
МЖП, см	1,15 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	0,569
ЗСЛЖ, см	1,1 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,3)	0,626

Продолжение таблицы 19

S ПП, кв.см	19,8 (16; 22,4)	18,8 (16; 22,4)	15 (12,8; 24,6)	0,659
Фракционное изменение S ПЖ, %	40 (36; 44)	38 (35; 42)	38 (37; 40)	0,869
ИРМПЖ	0,24 (0,22; ,26)	0,25 (0,24; 0,28)	0,26 (0,25; 0,31)	0,109
ИММЛЖ, г/м ²	116 (94,6; 134,6)	96 (86; 122,2)	126,7 (79; 195,26)	0,214
ТПСПЖ, см	4 (4; 5)	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,654
СДПЖ, мм.рт.ст.	29 (22; 42)	22 (19; 33)	24 (19; 27)	0,088

Таблица 20 - Эхокардиографические и полисомнографические параметры в зависимости от полиморфизма гена MMP-9 (rs3918242)

Показатель	MMP-9 (rs3918242)			p-value
	A/A (n=34)	G/A (n=31)	G/G (n=11)	
ИАГ	28 (24; 34)	28 (22; 32,1)	32 (20; 65)	0,561
SpO ₂ , %	94,2 (93,5; 95,5)	94,5 (93,6; 97)	94 (93; 95,6)	0,697
ИД, количество/час	27,5 (23; 34)	26,5 (21,4; 32)	33 (19; 66)	0,418
ФВ ЛЖ, %	59 (56; 62)	60 (58; 62)	58 (54; 62)	0,560
ЛП, см	5,35 (4,8; 5,6)	5,2 (4,4; 5,8)	5,4 (5,2; 6,0)	0,217
КДР ЛЖ, см	5,65 (5,2; 6,2)	5,7 (4,9; 6,1)	6,0 (5,4; 6,8)	0,587
МЖП, см	1,2 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (1; 1,4)	0,370
ЗСЛЖ, см	1,0 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,1)	1,1 (0,9; 1,3)	0,571
S ПП, кв.см	18,2 (16,0; 22,4)	19,8 (17; 22,2)	19,2 (16; 20,8)	0,750
Фракционное изменение S ПЖ, %	40 (36; 44)	40 (36; 42)	38 (35; 40)	0,292
ИРМПЖ	0,245 (0,24; 0,26)	0,25 (0,22; 0,28)	0,24 (0,24; 0,25)	0,612
ИММЛЖ, г/м ²	112,6 (86; 128,4)	109,5 (87; 128,8)	114,4 (88; 154,9)	0,786
ТПСПЖ, см	4,0 (4; 5)	4,0 (4;4)	4,0 (4; 6)	0,333
СДПЖ, мм.рт.ст.	26,0 (19,0; 38)	27 (19; 37)	24 (19; 37)	0,899

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. 10), а риска прогрессирования ХСН – в 5,34 раза (ОШ 5,34 (1,81-23,12), p=0,001) (рисунок 11).

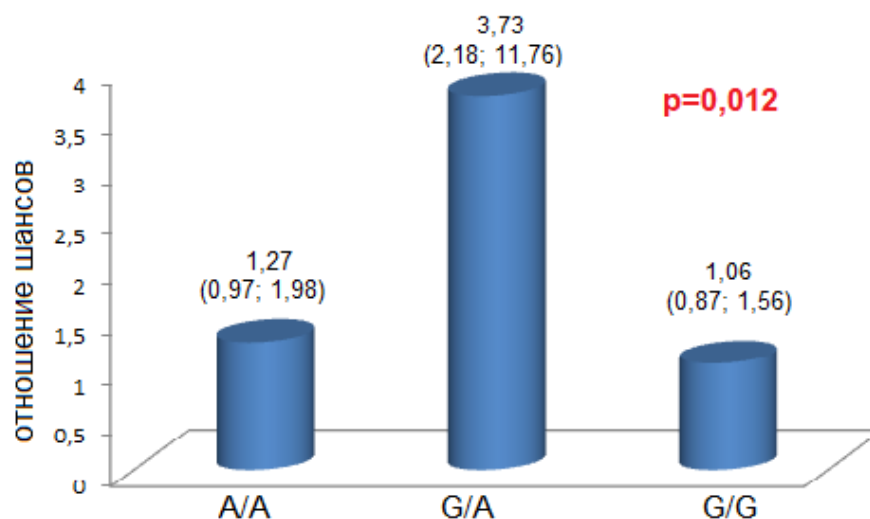


Рисунок 10 - Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

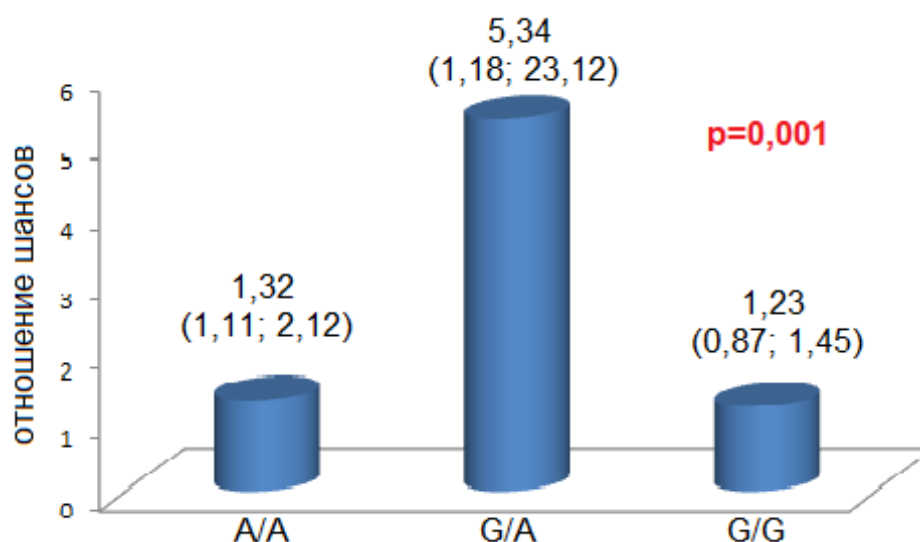


Рисунок 11 - Риск прогрессирования ХСН в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

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

Была проведена оценка исходных эхокардиографических показателей и их возможных ассоциаций с клиническими исходами. Также оценивались возможные ассоциации данных эхокардиографических параметров с исходными

клиническими и полисомнографическими показателями тяжести синдрома апноэ во сне. Для исследования возможных ассоциаций с характером клинического течения и оценки их прогностического значения ретроспективно была выполнена сравнительная оценка эхокардиографических параметров отдельно в подгруппах пациентов, сформированных по клиническому течению (таблица 21), наличию или отсутствию госпитализаций (таблица 22), фибрилляции предсердий (таблица 23), динамике контрольного теста 6-минутной ходьбы (таблица 24) через 12 месяцев наблюдения.

Обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания по 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 12.

Таблица 21 - Распределение исследуемых показателей в зависимости от клинического течения заболевания

Характеристики	Благоприятное клиническое течение, n=98†	Неблагоприятное клиническое течение, n=109†	P-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,2 [1,1; 1,2]	1,3 [1,2; 1,3]	0,003** [-0,1; 0]	1,2 [1,2; 1,3]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,038** [-0,2; 0]	1,3 [1,2; 1,4]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ^{2,7})	50 [48,1; 63,8]	67,8 [61,7; 73,45]	0,001** [-18,6; -5,8]	62,2 [50; 68,7]
Фракция выброса левого желудочка (%)	65 [63; 67,25]	66 [62; 67]	0,855 [-2; 2]	66 [62,5; 67]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.)	23 [21,75; 26]	26 [23; 28]	0,167 [-4; 1]	24 [22; 28]
ТАРСЕ (см)	2,6 [2,38; 2,8]	2,2 [2,1; 2,4]	<0,001*** [0,2; 0,5]	2,4 [2,2; 2,6]
Глобальная продольная деформация (%)	-19,35 [-22; -16,88]	-16,55 [-18,45; -14,35]	0,019** [-5,1; -0,7]	-17,6 [-21; -15,3]
Диастолическая дисфункция (Е/А)	0,9 [0,9; 0,92]	0,9 [0,9; 1]	0,124 [-0,1; 0]	0,9 [0,9; 1]
Диастолическая дисфункция (Е/е)	13 [12,75; 15]	14 [12; 15]	0,426 [-1; 0]	13 [12; 15]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	2,6 [2,6; 2,7]	2,7 [2,6; 2,7]	0,027** [-0,1; 0]	2,6 [2,6; 2,7]
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²)	32 [31; 34,25]	34 [32; 35]	0,049** [-2; 0]	33 [32; 35]
Септальная скорость e' (м/с)	6 [5; 8]	6 [5,5; 7]	0,403 [0; 1]	6 [5; 7]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 11]	9 [9; 10]	0,291 [0; 1]	9 [9; 11]
Примечание. †Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль; 3 квартиль]"/"Число наблюдений (%)" ‡P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы]/точного теста Фишера [разница 95% ДИ для пропорции], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга. *P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.				

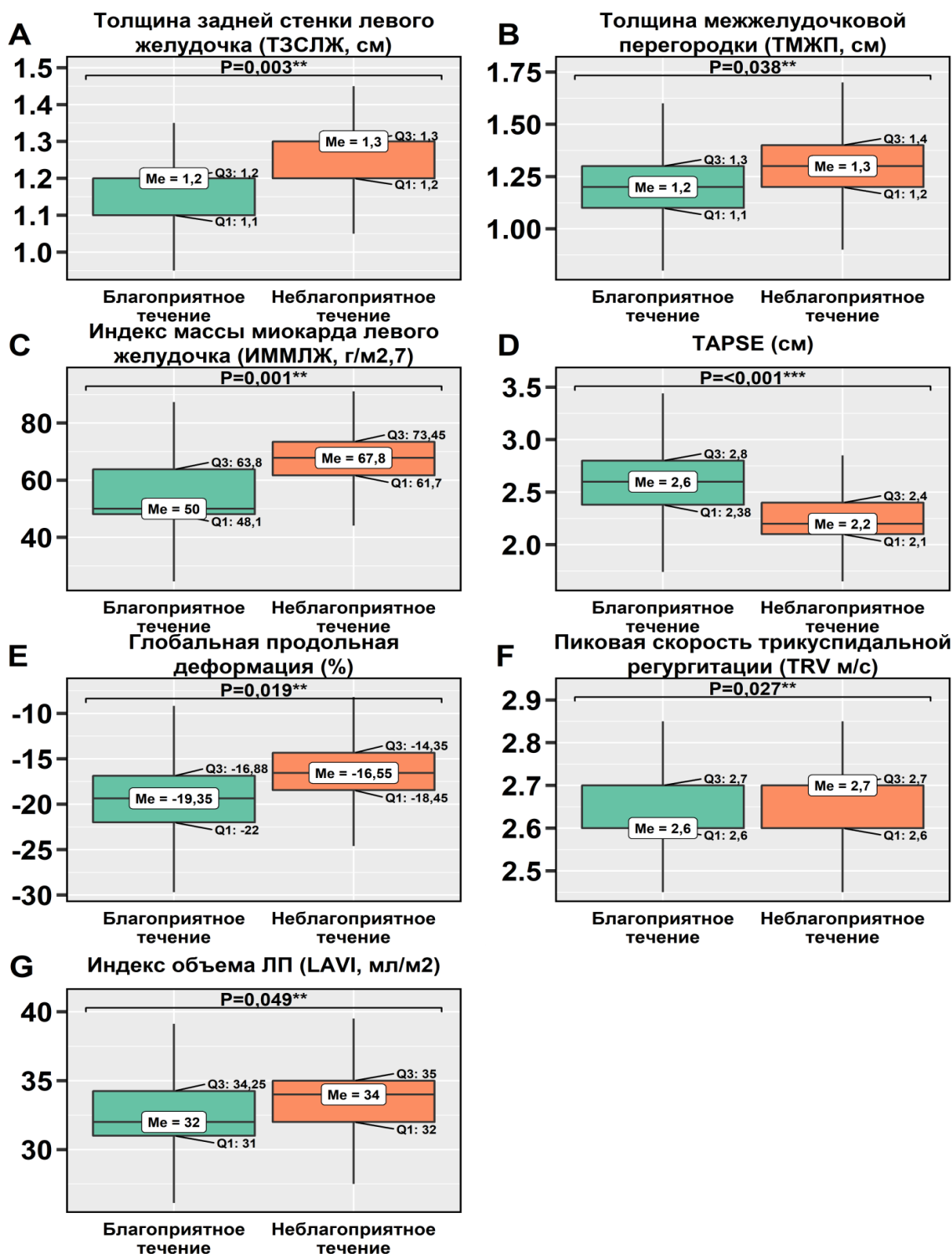


Рисунок 12 - Сравнение пациентов (благоприятное и неблагоприятное клиническое течение) по эхокардиографическим показателям

Примечание Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия. В диаграммах размаха указаны P-значения U-критерия Манна-Уитни, медианы. Верхняя и нижняя границы боксов диаграмм размаха соответствуют 1-му и 3-му квартилям. Края выборок соответствуют минимальному и максимальному.

Таблица 22 - Распределение исследуемых показателей в зависимости от наличия или отсутствия госпитализаций

Характеристики	Есть госпитализации, n=53†	Нет госпитализаций, n=154†	P-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Площадь левого предсердия (см ²)	18,72 [17,39; 21,89]	17,58 [16,6; 19,6]	0,104 [-0,1; 3,4]	17,94 [16,69; 20,25]
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,101 [0; 0,1]	1,2 [1,2; 1,3]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,3 [1,25; 1,4]	1,2 [1,1; 1,31]	0,137 [0; 0,2]	1,3 [1,2; 1,4]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ^{2,7})	67,6 [63,1; 73,45]	54,5 [49,1; 68,6]	0,089* [0,4; 16,8]	62,2 [50; 68,7]
Фракция выброса левого желудочка (%)	63 [60,5; 67]	66 [64; 67,25]	0,112 [-5; 0]	66 [62,5; 67]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	26 [22; 28]	24 [22; 27,25]	0,789 [-2; 3]	24 [22; 28]
TAPSE (см)	2,2 [2,1; 2,35]	2,5 [2,3; 2,7]	0,017** [-0,4; -0,1]	2,4 [2,2; 2,6]
Глобальная продольная деформация (%)	-14,4 [-16,82; -12,8]	-18,6 [-21,25; -16,38]	0,005** [1,7; 7]	-17,6 [-21; -15,3]
Диастолическая дисфункция (E/A)	1 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	0,205 [0; 0,1]	0,9 [0,9; 1]
Диастолическая дисфункция (E/e)	13 [12; 14,5]	13 [12,75; 15]	0,887 [-1; 1]	13 [12; 15]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	2,7 [2,6; 2,7]	2,6 [2,6; 2,7]	0,206 [0; 0,1]	2,6 [2,6; 2,7]
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²)	34 [32,5; 36]	32 [31; 35]	0,032** [0; 2]	33 [32; 35]
Септальная скорость e' (м/с)	6 [5,5; 7]	6 [5; 8]	0,743 [-1; 1]	6 [5; 7]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 10]	9 [9; 11]	0,638 [-1; 0]	9 [9; 11]
Примечание. †Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль; 3 квартиль]"/"Число наблюдений (%)"				
‡P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы]/точного теста Фишера [разница 95% ДИ для пропорции], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга.				
*P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.				

Обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием госпитализаций за период наблюдения по глобальной продольной деформации ($P=0,005$ [95% ДИ: 1,7; 7]) и индексу объема ЛП ($P=0,032$ [95% ДИ: 0; 2]), как показано на рисунке 13.

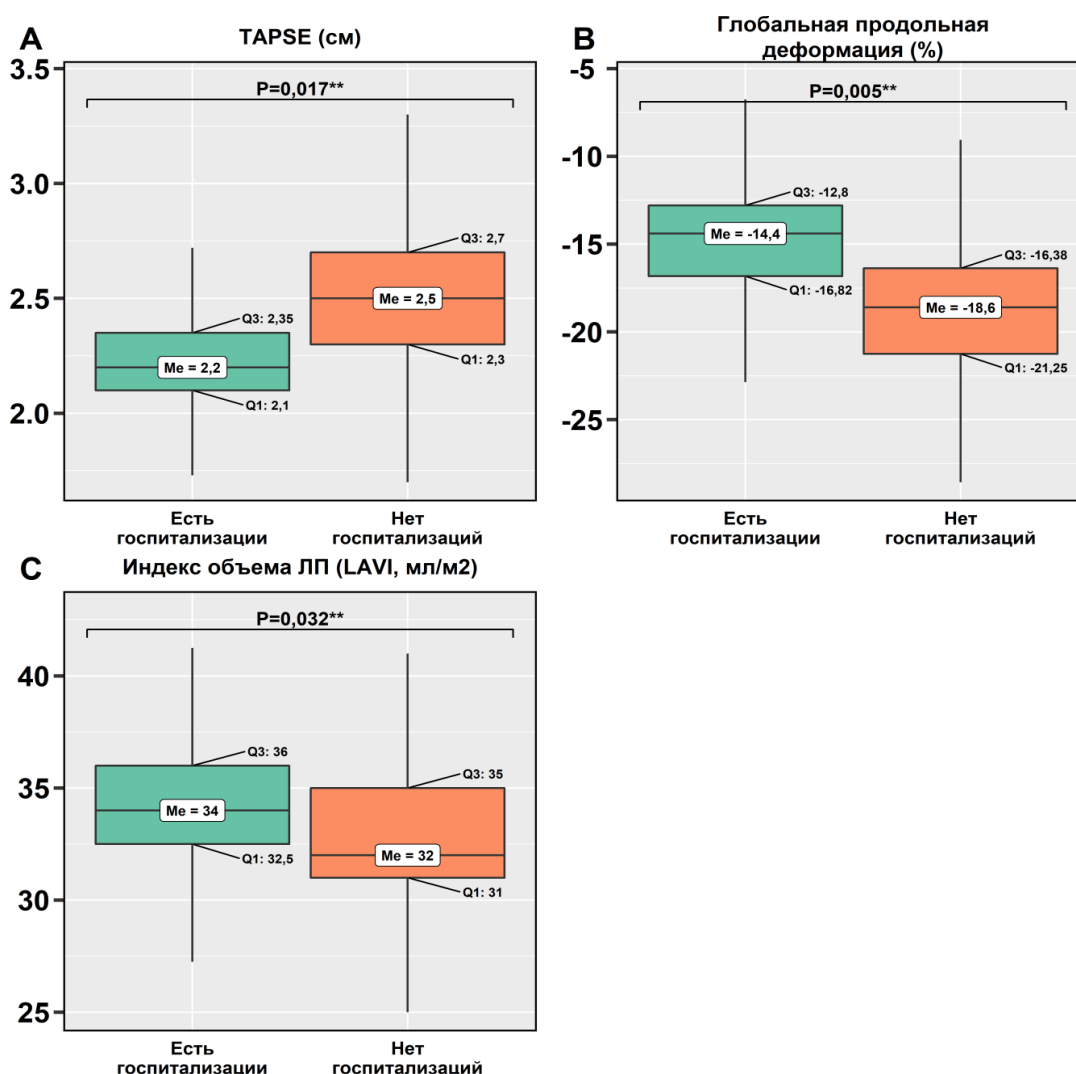


Рисунок 13 - Сравнение пациентов (наличие и отсутствие госпитализаций за период наблюдение) по исследуемым показателям

Примечание. Отражены только переменные, по которым наблюдаются статистически значимые различия. В диаграммах размаха указаны P-значения U-критерия Манна-Уитни, медианы.

Статистически значимых различий между группами пациентов с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий, а также различий по дистанции ТШХ, в отношении исследуемых эхокардиографических параметров выявлено не было (таблицы 23 и 24).

Таблица 23 - Распределение исследуемых показателей в зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий

Характеристики	Есть фибрилляция предсердий, n=67†	Нет фибрилляции предсердий, n=140†	P-value [95% ДИ]‡	Все наблюдения, n=207†
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,144 [0; 0,1]	1,2 [1,2; 1,3]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,1; 1,31]	0,218 [0; 0,2]	1,3 [1,2; 1,4]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	130 [111,75; 143,25]	108 [99; 130,5]	0,153 [-1; 30]	114 [100; 134]
Фракция выброса левого желудочка (%)	65 [61; 67,5]	66 [63,75; 67]	0,405 [-4; 1]	66 [62,5; 67]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	27 [23; 28]	24 [21,75; 27]	0,412 [-1; 3]	24 [22; 28]
TAPSE (мм)	2,4 [2,2; 2,55]	2,45 [2,3; 2,7]	0,646 [-0,2; 0,1]	2,4 [2,25; 2,65]
Глобальная продольная деформация (%)	-17,1 [-19; -13,77]	-17,65 [-21,12; -15,97]	0,345 [-1; 4]	-17,6 [-21; -15,3]
Диастолическая дисфункция (E/A)	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	0,367 [0; 0,1]	0,9 [0,9; 1]
Диастолическая дисфункция (E/e)	14 [12,5; 15]	13 [12; 15]	0,639 [-1; 1]	13 [12; 15]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV, м/с)	2,7 [2,6; 2,7]	2,6 [2,6; 2,7]	0,693 [0; 0,1]	2,6 [2,6; 2,7]
Индекс объема ЛП (LAVI)	34 [32; 36]	32 [31; 34,25]	0,105 [0; 3]	33 [32; 35]
Септальная скорость e' (м/с)	6 [5,5; 7]	6 [5; 8]	0,63 [-1; 1]	6 [5; 7]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 10]	9 [9; 11]	0,986 [-1; 1]	9 [9; 11]
Примечание. †Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль, 3 квартиль]" ‡P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга.				

Таблица 24 - Распределение исследуемых показателей в зависимости от результатов контрольного теста 6-минутной ходьбы

Характеристики	Без динамики, n=57†	Увеличение дистанции, n=60†	Уменьшение дистанции, n=95†	P-value‡	Все наблюдения, n=207†
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,2 [1,2;1,3]	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,2;1,3]	0,465	1,2 [1,2; 1,3]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,2 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,35]	1,3 [1,2;1,4]	0,892	1,3 [1,2; 1,4]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	104 [99; 136,5]	117,5 [99; 130,25]	116 [101,5;134,75]	0,909	114 [100; 134]
Фракция выброса левого желудочка (%)	66 [64,5; 67]	65 [62; 68]	66 [62; 67]	0,909	66 [62,5; 67]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	26 [23; 27]	23 [21; 28]	24 [22,5; 28]	0,909	24 [22; 28]
ТАРСЕ (мм)	2,5 [2,3; 2,6]	2,4 [2,2; 2,7]	2,4 [2,2; 2,65]	0,85	2,4 [2,25; 2,65]
Глобальная продольная деформация (%)	-17 [-20,85, -15,75]	-18,7 [-21; -16]	-17,6 [-20,68; -15,05]	0,909	-17,6 [-21; -15,3]
Диастолическая дисфункция (E/A)	0,9 [0,85; 0,95]	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	0,592	0,9 [0,9; 1]
Диастолическая дисфункция (E/e)	14 [13, 15]	13 [12, 15]	13 [12; 15]	0,909	13 [12; 15]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	2,7 [2,6; 2,7]	2,6 [2,6; 2,7]	2,7 [2,6; 2,7]	0,85	2,6 [2,6; 2,7]
Индекс объема ЛП (LAVI)	32 [32; 34]	33 [31; 35]	33 [32; 35]	0,909	33 [32; 35]
Септальная скорость e' (м/с)	6 [5,5; 7]	6 [5; 8]	6 [5,5; 7]	0,85	6 [5; 7]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 9]	9 [9; 11]	9 [9; 11]	0,85	9 [9; 11]
Примечание. †Данные представлены в формате "Медиана [1 квартиль, 3 квартиль]" ‡P-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенжамини-Хохберга.					

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 25.

Таблица 25 - Результаты логистической регрессии

	B	β	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]

Примечание. Общая оценка модели: 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.
Зависимая переменная – характер клинического течения. Предсказываемый моделью уровень зависимой факторной переменной – благоприятное клиническое течение (положительный бета-коэффициент означает протективное влияние переменной). Указаны статистически значимые предикторы, влияющие на вероятность неблагоприятного клинического течения, их бета-коэффициенты (β), стандартная ошибка бета-коэффициентов, отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами.

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. При повышении TAPSE (мм) вероятность неблагоприятного клинического течения снижается. При повышении ИММЛЖ (г/м^{2,7}) вероятность неблагоприятного клинического течения возрастает. 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 ($\text{г/м}^{2.7}$) изменяет шансы благоприятного течения заболевания в 0.874 [95% ДИ: 0,79-0,942] раз. Наиболее оптимальные значения точности (accuracy), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 47%. Модель обладает высокими специфичностью (90%) и чувствительностью (82%), как показано на рисунке 14. Общее качество классификации моделью пациентов по характеру клинического течения показано на ROC-кривой (рисунок 15).

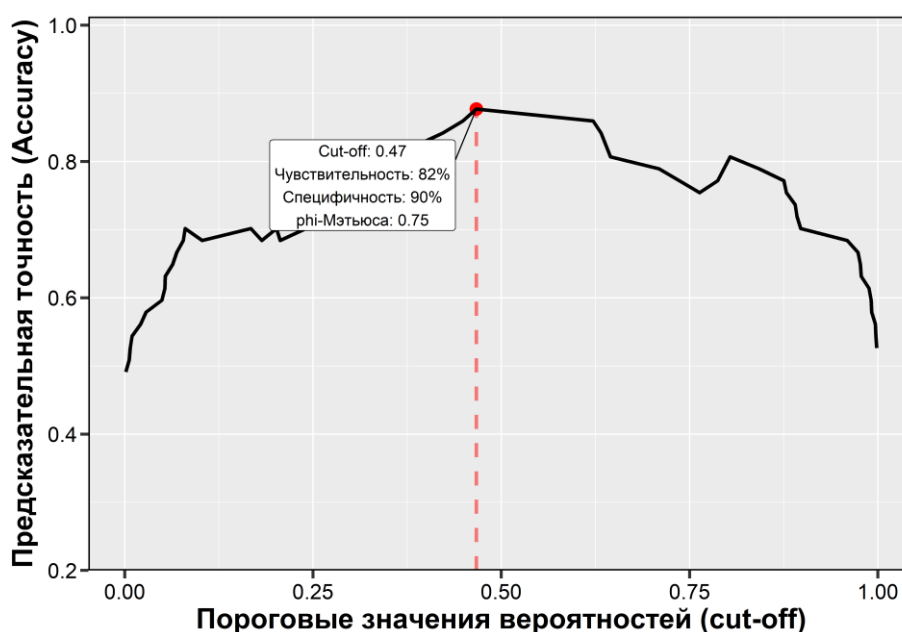


Рисунок 14 - Кривая предсказательной точности – пороговых значений регрессионной модели (зависимая переменная – характер клинического течения). Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, чувствительности и специфичности

По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность госпитализаций среди оцениваемых эхокардиографических предикторов вносят: TAPSE (мм), глобальная продольная деформация (%) и фракция выброса левого желудочка (ФВ, %). Свободный член, коэффициенты регрессионной модели, отношения шансов регистрации повторной госпитализации представлены в таблице 26.

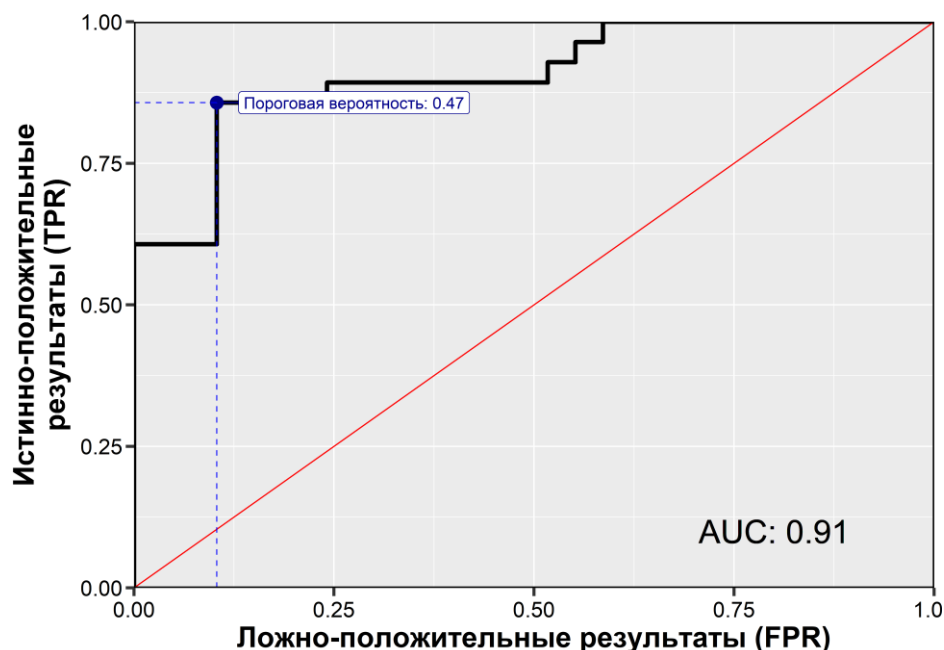


Рисунок 15 - ROC-кривая. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, площадь под кривой (AUC)

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 точности (ассигасу), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 60,0%. Модель обладает высокими значениями чувствительности (91%) и средней специфичностью (69%) как показано на рисунке 16. Общее качество классификации моделью пациентов по госпитализациям за период наблюдения показано на ROC-кривой (рисунок 17).

Таблица 26 - 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]

Общая оценка модели: Отношение правдоподобия $P < 0.001^{***}$, тест Хосмера-Лемешоу $P = 0.064$, псевдо R^2 : 0,443, Предсказательная точность (ассигасу) 88%, $AUC = 0.857$, пороговая вероятность 0.6, чувствительность 91%, специфичность 69%.

p-value: $< 0,1$, $* < 0,05$, $** < 0,01$, $*** < 0,001$.

Зависимая переменная – госпитализации за период наблюдения. Предсказываемый моделью уровень зависимой факторной переменной – отсутствие госпитализаций (положительный бета-коэффициент означает протективное влияние переменной). Указаны статистически значимые предикторы, влияющие на вероятность неблагоприятного клинического течения, их бета-коэффициенты (β), стандартная ошибка бета-коэффициентов, отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами.

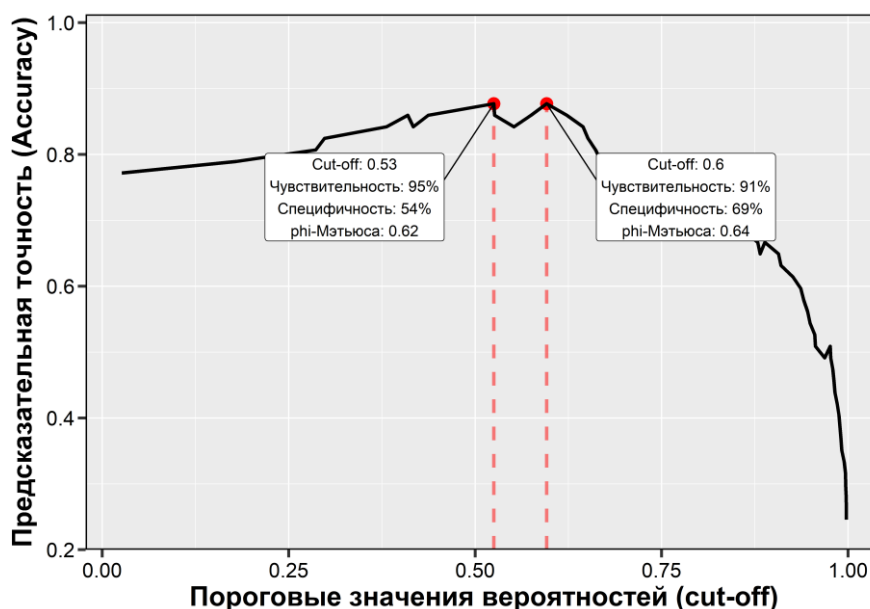


Рисунок 16 - Кривая предсказательной точности – пороговых значений регрессионной модели (зависимая переменная – госпитализации за период наблюдения). Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшему предсказательной точности, чувствительности и специфичности

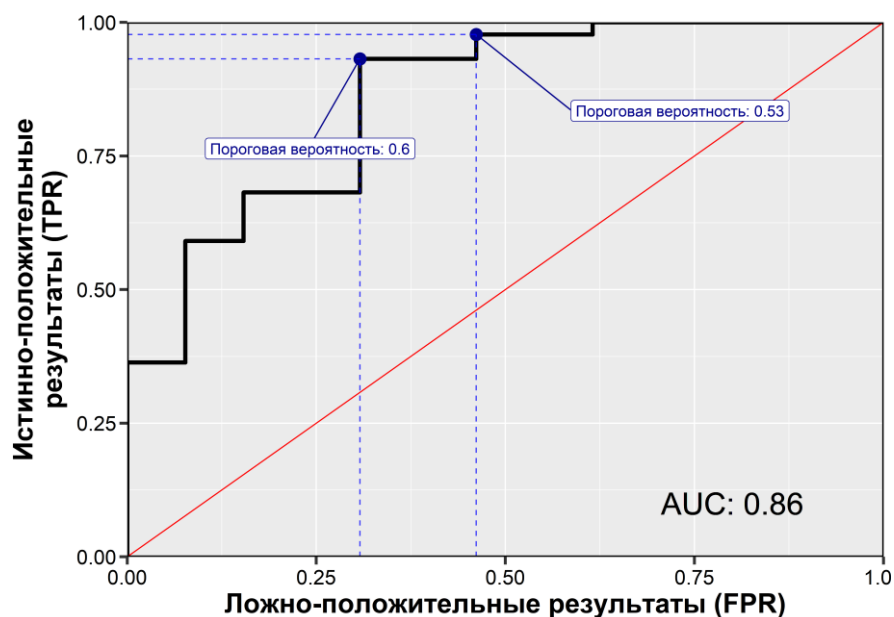


Рисунок 17 - ROC-кривая. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, площадь под кривой (AUC).

Дополнительно был проведен корреляционный анализ исследуемых эхокардиографических показателей и полисомнографических параметров (таблицы 27, 28).

Выявлены значимые корреляции полисомнографических параметров, отражающих выраженность обструктивных дыхательных расстройств во сне и сопровождающих их нарушений структуры сна (ИАГ, SpO₂ср, ИД, RERA, представленность REM-сна) с исходными эхокардиографическими признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ), значением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), отдельными эхокардиографическими маркерами диастолической дисфункции левого желудочка (E/A, ITRV, LAVI), а также исследуемым показателем сократимости правого желудочка TAPSE. При этом наиболее сильная корреляционная связь (оцениваемая по коэффициенту Спирмена) с полисомнографическими показателями была выявлена для ИММЛЖ, значений GLS и TAPSE (таблица 28), а среди полисомнографических показателей наиболее сильные корреляционные связи с эхокардиографическими маркерами ремоделирования сердца продемонстрировал индекс пробуждений, связанный с дыхательными усилиями (RERA) и индекс десатурации (ИД).

Таблица 27 - Коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) характеристик, связанных с синдромом обструктивного апноэ сна и эхокардиографических показателей

	Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	Средняя сатурация (SpO2 %)	Индекс десатурации (ИД)	Пробуждения, обусловленные респираторным усилием (RERA)	Время фазы быстрого сна (REM %)	Время фазы глубокого сна (%)
Площадь левого предсердия (см ²)	0,25	-0,245	0,218	0,12	-0,101	-0,065
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	0,329	-0,337	0,402	0,463	-0,347	-0,264
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	0,265	-0,26	0,348	0,225	-0,319	-0,222
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	0,394	-0,375	0,458	0,46	-0,354	-0,329
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %)	0,009	0,089	-0,009	0,058	0,045	0,024
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	0,212	-0,196	0,126	0,222	-0,007	-0,111
ТАРСЕ (мм)	0,114	-0,218	0,353	0,323	-0,145	-0,304
Глобальная продольная деформация (%)	0,414	-0,244	0,232	0,419	-0,231	-0,136
Диастолическая дисфункция (Е/А)	0,311	-0,104	0,102	0,041	-0,149	0,007
Диастолическая дисфункция (Е/е)	0,15	-0,007	0,124	0,012	-0,108	0,044
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	0,257	-0,25	0,347	0,231	-0,136	-0,112
Индекс объема ЛП (LAVI)	0,304	-0,252	0,275	0,175	-0,213	-0,187
Септальная скорость e' (м/с)	-0,143	-0,031	-0,077	-0,136	0,133	0,007
Латеральная скорость e' (м/с)	-0,078	0,059	-0,106	-0,135	0,162	0,115

Таблица 28 - Статистическая значимость (р-значение) коэффициентов корреляции Спирмена

	Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	Средняя сатурация (SpO ₂ ср, %)	Индекс десатурации (ИД)	Пробуждения, обусловленные респираторным усилием (RERA)	Время фазы быстрого сна (REM, %)	Время фазы глубокого сна (%)
Площадь левого предсердия (см ²)	0,056	0,061	0,098	0,364	0,447	0,627
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	0,011	0,009	0,002	0,005	0,007	0,043
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	0,043	0,047	0,007	0,086	0,014	0,091
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	0,002	0,004	<0,001	0,006	0,007	0,012
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %)	0,944	0,504	0,947	0,662	0,735	0,858
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	0,106	0,138	0,342	0,091	0,959	0,403
TAPSE (мм)	0,388	0,098	0,006	0,012	0,274	0,019
Глобальная продольная деформация (%)	0,001	0,065	0,079	0,015	0,08	0,309
Диастолическая дисфункция (E/A)	0,017	0,433	0,441	0,758	0,259	0,957
Диастолическая дисфункция (E/e')	0,257	0,96	0,35	0,926	0,417	0,738
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (ITRV м/с)	0,049	0,056	0,007	0,078	0,304	0,4
Индекс объема ЛП (LAVI)	0,019	0,054	0,035	0,184	0,105	0,157
Септальная скорость e' (м/с)	0,278	0,818	0,56	0,304	0,315	0,96
Латеральная скорость e' (м/с)	0,555	0,659	0,424	0,307	0,22	0,388

3.5. 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 : sST2, NT-proBNP и VEGF, как следует из таблицы 29.

Таблица 29 - 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
НbA1c (%)	5,8 (5,5; 7,6)	5,6 (5,3; 7,5)	0,091
СРБ (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
ИЛ-10 (нг/мл)	4,19 (3,31; 5,51)	4,22 (3,14; 7,27)	0,772
ИЛ-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
Примечания: Данные представлены в формате "Медиана (1 квартиль; 3 квартиль)"/"Число наблюдений (%)"; Р-значения U-критерия Манна-Уитни [разница 95% ДИ для медианы]. СРБ – С-реактивный белок; ; НbA1c – гликированный гемоглобин; ИЛ – интерлейкин; sST2 - растворимый ST2; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.			

Выполненный далее ROC-анализ показал высокую прогностическую значимость в отношении характера клинического течения сердечной недостаточности лишь у двух исследуемых маркеров: ST2 и VEGF (рисунок 18). 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. 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. Клинико-демографическая характеристика больных в обследованных группах представлена в таблице 30.

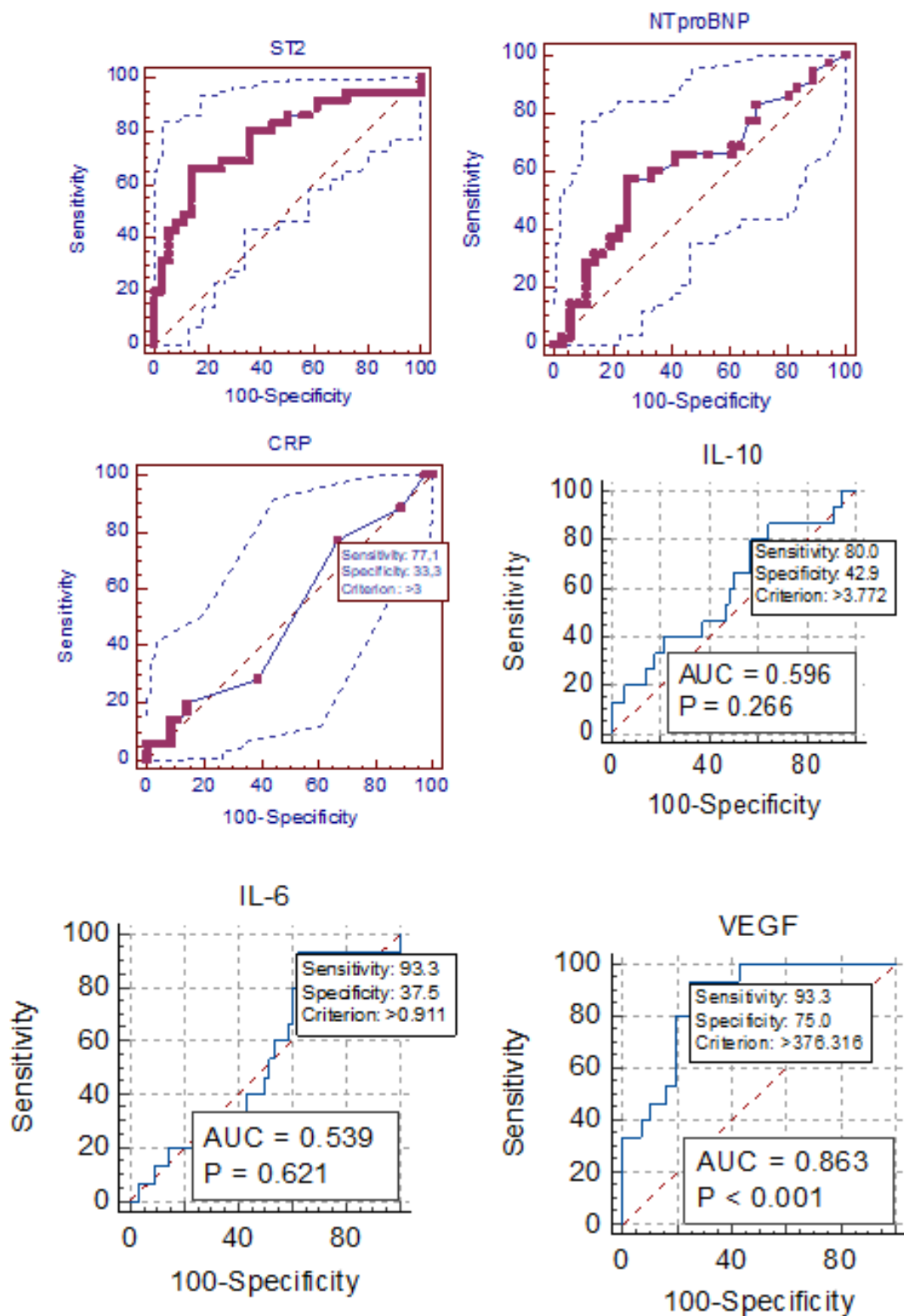


Рисунок 18 - ROC-кривые чувствительности и специфичности исследуемых биохимических маркеров в оценке неблагоприятного течения ХСН-сФВ у больных с СОАС

Таблица 30 - Описание клинических и инструментальных параметров в зависимости от уровня активности ST2

Параметр	ST2 \geq 29,67 нг/мл (n=84)	ST2<29,67 нг/мл (n=123)	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]	178 [174; 182]	0,875
ИМТ, кг/м ²	35,83 [32,7; 39,0]	33,1 [30,7; 36,1]	0,126
ИАГ	30,6 [26,0; 36,5]	28 [22; 32]	0,049
SPO ₂ ср	94,0 [93,5; 95,5]	94,5 [93,5; 96,0]	0,331
ИД, количество/час	32,0 [26,0; 38,0]	26,25 [22,0; 32,0]	0,091
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52; 71]	60 [54; 68]	0,425
САДср. СМАД, мм рт.ст.	120,0 [114; 137]	131,5 [119; 141]	0,189
ЛП продольный размер, см	5,4 [5,1; 5,8]	5,4 [4,5; 5,7]	0,549
КДР ЛЖ, см	5,7 [5,3; 6,2]	5,7 [5,0; 6,2]	0,740
МЖП, см	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	0,432
ЗСЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,05 [0,9; 1,2]	0,136
GLS, %	-18,5 [-14,4; -20,8]	-14,7 [-12,6; -17,6]	0,032
S правого предсердия, см ²	20,8 [18,0; 22,7]	18,2 [16,0; 21,2]	0,056
Δ СПЖ, %	37,0 [34,0; 40,0]	40,0 [36,0; 44,0]	0,027
TAPSE			0,042
ИРМПЖ	0,24 [0,24; 0,26]	0,24 [0,22; 0,26]	0,671
ИММЛЖ, г/м ²	122,2 [98,0; 134,6]	97,6 [85,0; 119,0]	0,013
ТПСПЖ, см	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,697
ХСН, ФК 0	8 (27,6)	15 (35,7)	0,425
ХСН, ФК I	12 (41,4)	12 (28,6)	0,685
ХСН, ФК II	8 (27,6)	12 (28,6)	0,320
ХСН, ФК III	1 (3,4)	3 (7,1)	0,596
ТШХ, м	411,0 [378,0; 512,0]	466,0 [356,0; 588,0]	0,189
СДПЖ, мм рт.ст.	30,0 [19,0; 42,0]	23,0 [19,0; 34,0]	0,549
КДР ПЖ, см	2,8 [2,4; 3,1]	2,4 [2,2; 2,7]	0,740
NT-proBNP, пг/мл	220,8 [101,1; 997,3]	221,2 [102,7; 847,8]	0,732
СРБ, мг/л	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,439
ST2, нг/мл	41,39 [33,31; 50,99]	22,18 [20,64; 25,5]	<0,0001

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 (таблица 30). 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) ($r=0,288$).

Уровень ST2, как следует из таблицы 31, обладал высокой прогностической значимостью, как в отношении общего количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, так и отдельно в отношении прогрессирования ХСН при оценке по ТШХ с переходом в более высокий функциональный класс, а также в отношении риска развития пароксизмальной фибрилляции предсердий. Данные ассоциации отражены в представленных ниже кривых Каплана-Майера (рисунки 19, 20, 21).

Таблица 31 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдения в зависимости от уровня ST2 (n, %)

Неблагоприятное событие	ST2 \geq 29,67 нг/мл (n=84)	ST2<29,67 нг/мл (n=123)	p-value
Общее количество неблагоприятных событий	67 (79,3)	35 (28,6)	<0,001
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	58 (68,9)	35 (28,6)	<0,001
Развитие ФП	29 (34,5)	17 (14,4)	0,045
ЖЭС	20 (24,1)	21 (16,7)	0,437
Повторные госпитализации	17 (20,7)	11 (9,5)	0,032
ТЭЛА	1 (3,4)	0 (0,0)	0,225
ОКС	2 (6,9)	0 (0,0)	0,233
ОНМК	1 (3,4)	0 (0,0)	0,243
Летальный исход	1 (3,4)	0 (0,0)	0,403

Примечание. ССС - сердечно-сосудистые события, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, ФП - фибрилляция предсердий, ПЭС - предсердная экстрасистолия, ЖЭС - предсердная экстрасистолия, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ОКС - острый коронарный синдром, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения.

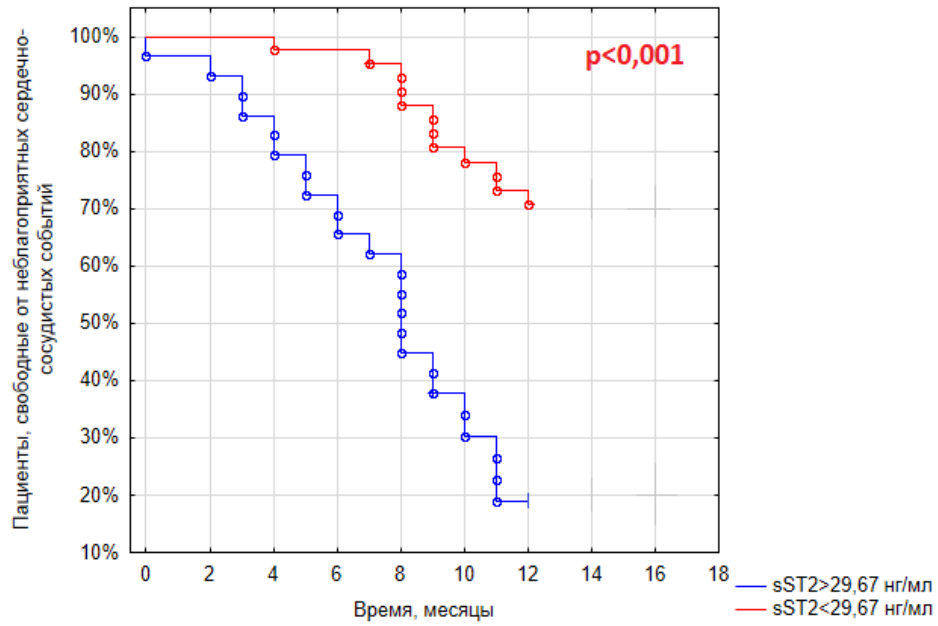


Рисунок 19 - Роль ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кривые Каплана-Майера)

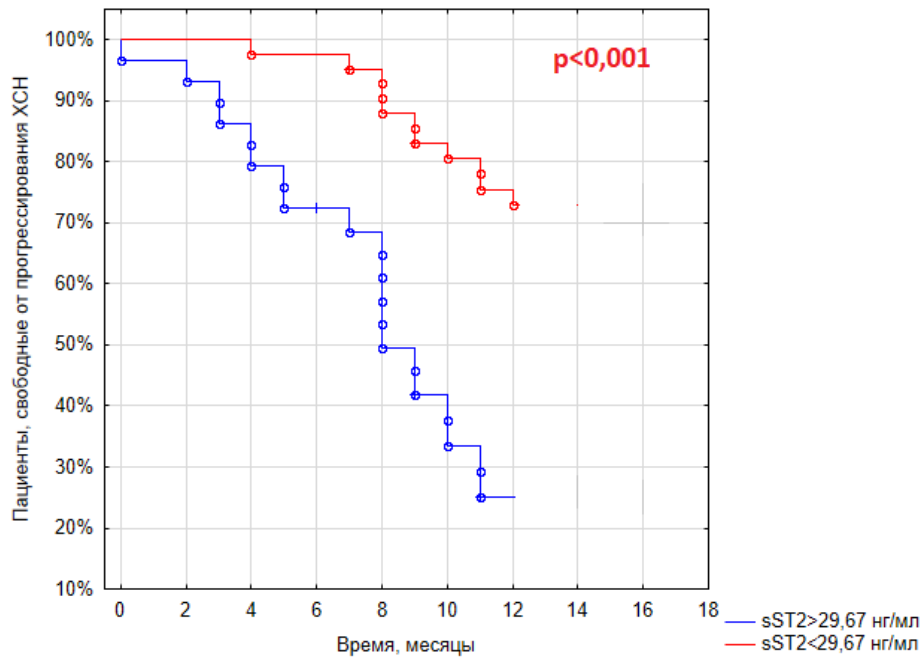


Рисунок 20 - Роль ST2 в оценке риска прогрессирования ХСН по ТШХ (кривые Каплана-Майера)

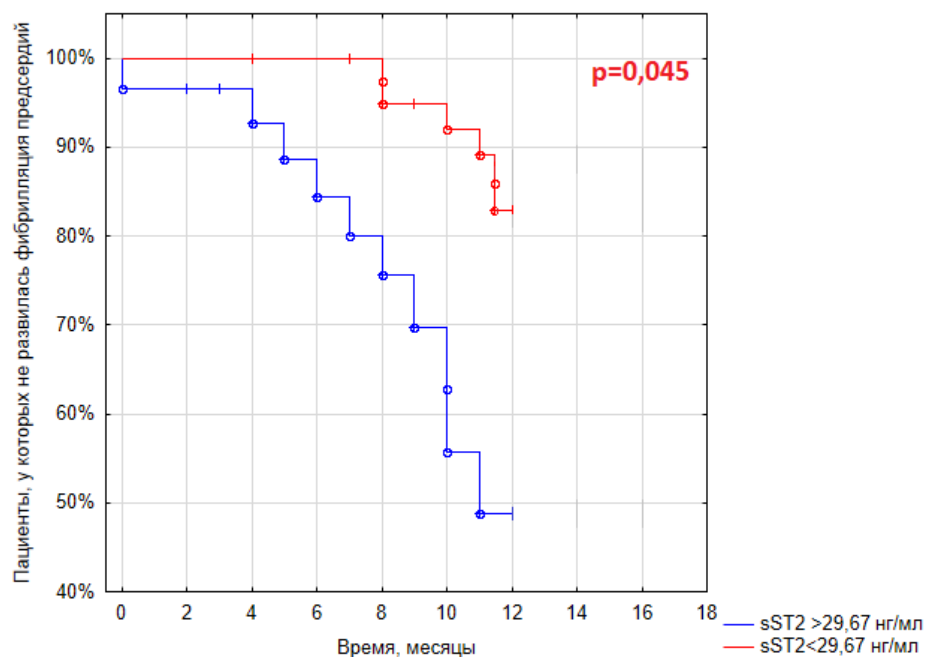


Рисунок 21 - Роль ST2 в оценке риска развития фибрилляции предсердий (кривые Каплана-Майера)

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 22 и 23). ST2 был более точным предиктором, чем NT-proBNP .

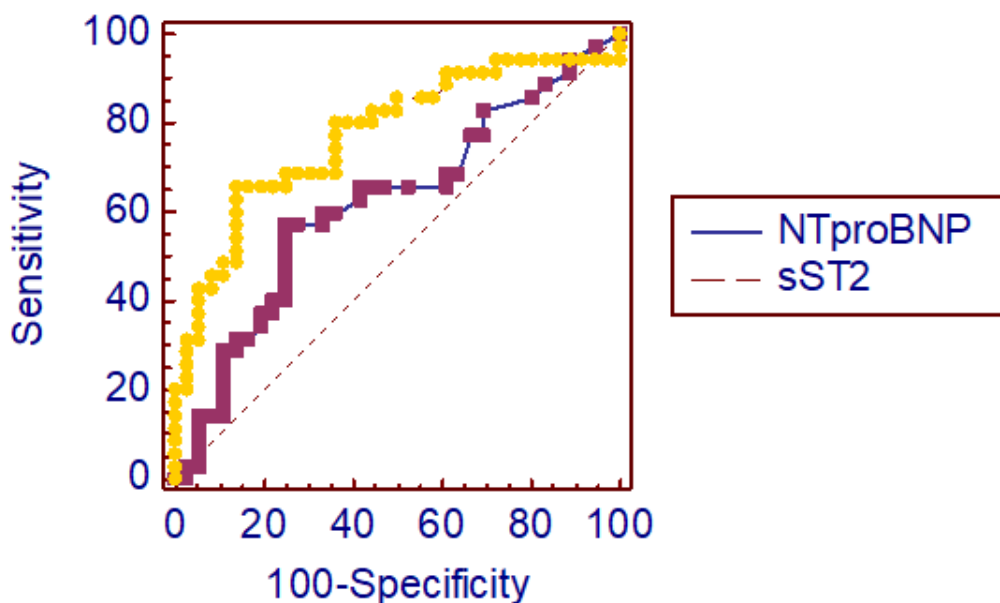


Рисунок 22 - Сравнение ROC-кривых: ST2 и NT-proBNP

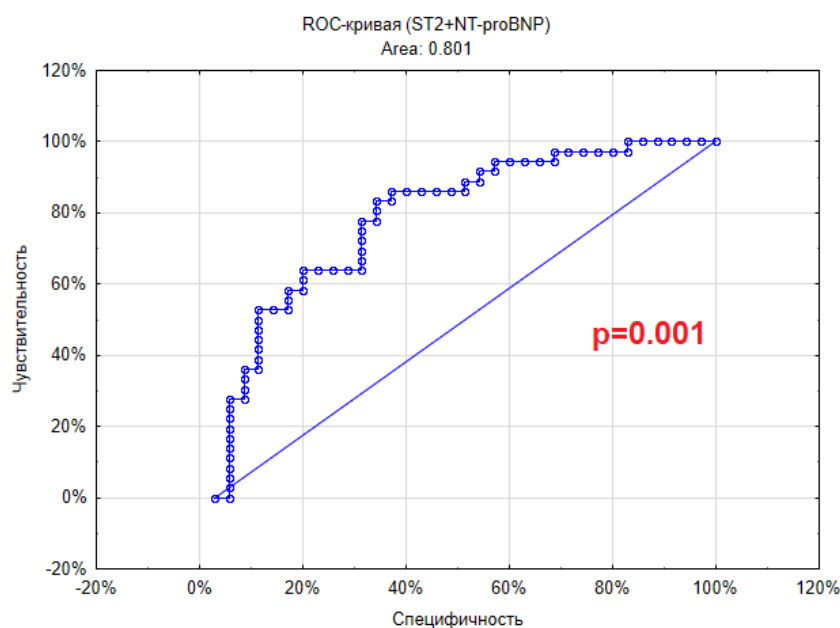


Рисунок 23 - ROC-кривая с учетом комбинированного определения ST2 и NT-proBNP

3.6. Влияние аппаратной CPAP-терапии на клиническое течение СНсФВ, ассоциированной с СОАС

3.6.1. Оценка клинических исходов и динамики эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, на фоне проводимой аппаратной CPAP-терапии

При проведении ретроспективного анализа после 12-ти месячного периода наблюдения было обнаружено, что из 207 участников исследования 80 пациентов получали аппаратную CPAP-терапию, а 127 составили группу контроля. При этом на этапе включения группы были однородны по возрасту, антропометрическим показателям и стажу артериальной гипертензии (Таблица 32). Группы также были сопоставимы по исходным полисомнографическим показателям, отражающим тяжесть дыхательных расстройств во сне. В группе пациентов, получающих CPAP-терапию, исходно были более выражены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и индексированный объем левого предсердия. По остальным исходным эхокардиографическим показателям группы не различались.

Таблица 32 - Исходные характеристики групп с различными вариантами терапии

Характеристики	CPAP не проводилась, n=127†	С CPAP, n=80†	P-value [95% ДИ]‡
Возраст (лет)	44 [41; 52]	46 [45; 51]	0,065 [-4; -1]
ИМТ (кг/м ²)	34.2 [32,1; 38,56]	35 [32,68; 39,09]	0,527 [-1,8; 0,64]
Стаж АГ, лет	6,5 [2; 8,5]	7,2 [2,5; 8,8]	0,078 [-1; 0]
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	35 [28; 39]	33,5 [27; 39]	0,757 [-2; 3]
Средняя сатурация (SpO ₂ %)	94 [93; 95]	94 [93; 95]	0,369 [0; 1]
Индекс десатурации (ИД)	32 [23,5; 38]	35 [29; 38]	0,063 [-6,7; -1]
Шкала Эпворт (балл)	4 [3; 5]	4 [3; 6]	0,379 [-1; 0]
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,3]	0,011** [-0,1; 0]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,2 [1,1; 1,35]	1,3 [1,2; 1,4]	0,072* [-0,1; 0]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	117 [100; 133]	130 [114; 139]	0,028** [-16; -3]
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %)	64 [62; 67]	65 [62; 67]	0,712 [-1; 1]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	24 [22; 28]	26 [22; 28]	0,655 [-2; 1]
TAPSE (см)	2,3 [2,2; 2,6]	2,45 [2,3; 2,7]	0,205 [-0,2; 0]
Глобальная продольная деформация (%)	-16,4 [-19,6; -13,6]	-18 [-20,25; -15,57]	0,205 [0; 2,4]
Диастолическая дисфункция (E/A)	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	0,694 [0; 0]
Диастолическая дисфункция (E/e)	13 [12; 15]	13 [13; 15]	0,556 [-1; 0]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	2,6 [2,6; 2,7]	2,7 [2,6; 2,7]	0,304 [-0,1; 0]
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²)	32 [31; 34]	34 [32; 35]	0,028** [-2; 0]
Септальная скорость e' (м/с)	6 [5; 8]	6 [6; 7]	0,757 [0; 0]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 11]	9 [9; 10]	0,757 [0; 0]

Примечание. †P-значения Точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций].
*P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.

При сравнительной оценке клинических исходов в группе пациентов с аппаратной СРАР-терапией и группе контроля не было выявлено значимых различий по наступлению выбранной композитной точки – характеру клинического течения, однако 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 33, рисунок 24). В группе с СРАР-терапией госпитализации на 16% (95% ДИ: 4; 29) встречались значимо реже ($p=0,011$) (рисунок 25). Также была определена отчетливая тенденция к увеличению дистанции по ТШХ при проведении СРАР-терапии ($p=0,065$) (рисунок 26). При этом для оценки возможного влияния ожирения на результаты ТШХ, отдельно оценивалась динамика ИМТ в группах сравнения. Статистически значимых различий по ИМТ в динамике в исследуемых группах выявлено не было. Значения ИМТ также значимо не различались между собой в группах сравнения после 12 месяцев наблюдения. По остальным клиническим исходам статистически значимых различий между группами также обнаружено не было (рисунок 27).

Таблица 33 - 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				

Продолжение таблицы 33

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%)
ИМТ (кг/м²)				
До лечения	34,2 [32,1; 38,56]	35 [32,68; 39,09]	0,62 [-1,2; 1,6]	34 [31,6; 37,9]
Через 12 мес	33,5 [30,2; 37,8]	34,9 [30,6; 38,2]	0,71 [-1,6; 1,8]	33,5 [30,8; 37,2]
P-value [95% ДИ]†	0,58 [-1,4, 0,72]	0,72 [-0,9, 1,1]		
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%)
Примечание. †P-значения Точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций].				
*P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.				

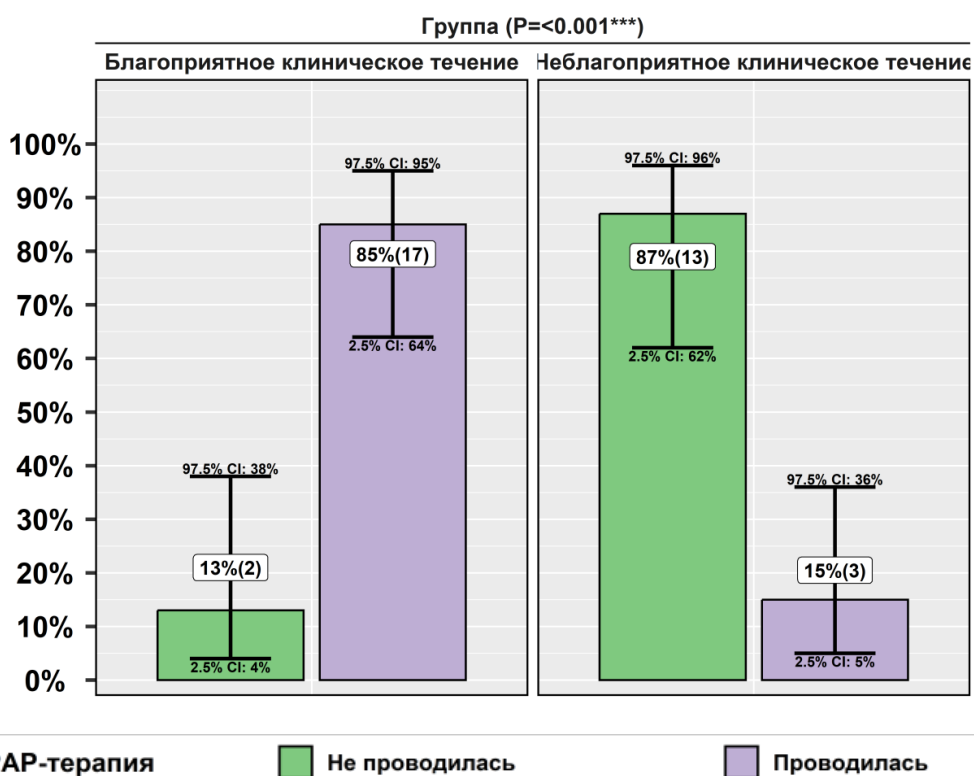


Рисунок 24 - Распределение пациентов по характеру клинического течения в зависимости от проведения SRAP-терапии

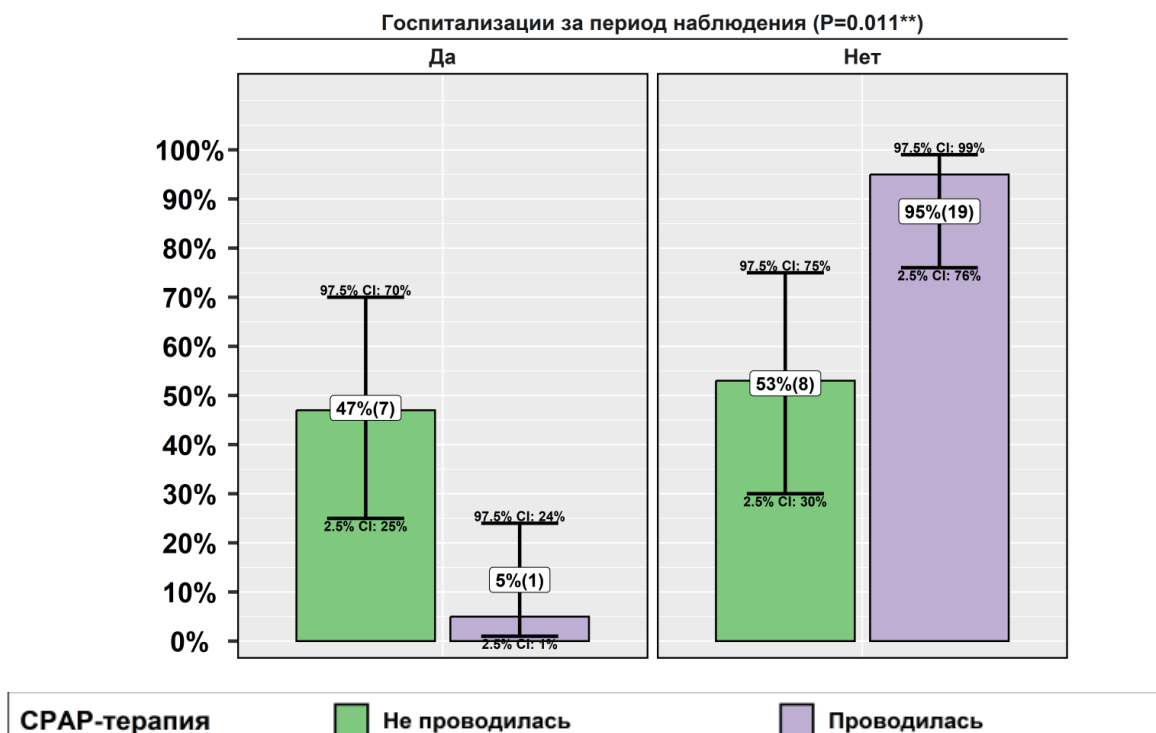


Рисунок 25 - Распределение пациентов по частоте госпитализаций в зависимости от проведения CPAP-терапии.

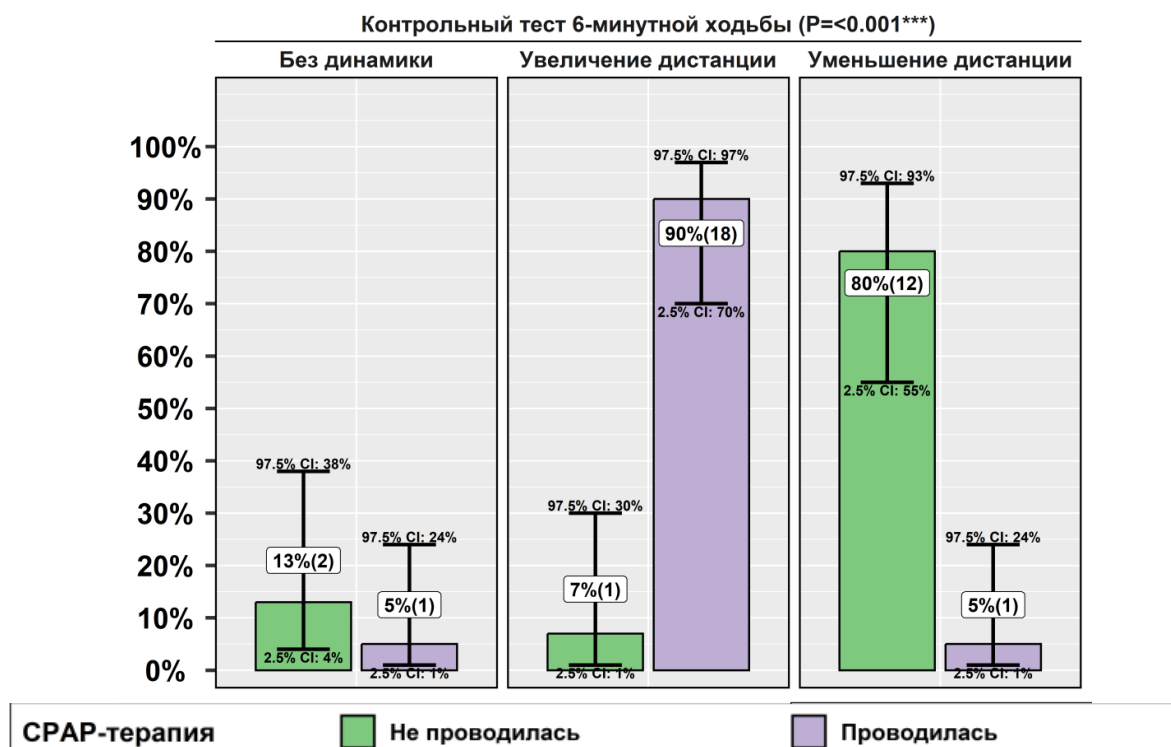


Рисунок 26 - Распределение пациентов по динамике дистанции ТШХв зависимости от проведения CPAP-терапии

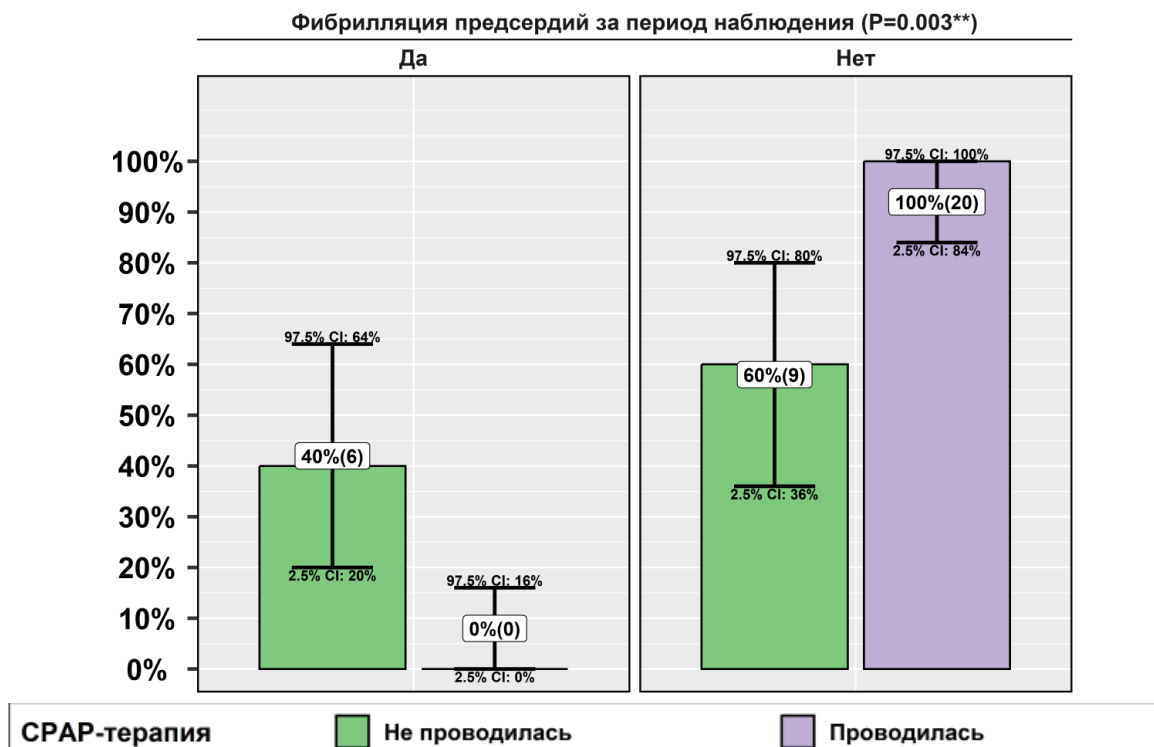


Рисунок 27 - Распределение пациентов по регистрации фибрилляции предсердий в зависимости от проведения SRAP-терапии.

Был проведен дополнительный статистический анализ в отношении вероятного влияния SRAP-терапии на динамику дистанции ТШХ. Исследуемая статистическая модель была оценена на соответствие базовым предположениям ковариационного анализа. На основании дистанций Кука производилось исключение влияющих наблюдений. Нормальность распределения студентизированных остатков проверялась формально с использованием статистического критерия Колмогорова-Смирнова и графически путем построения квантильных графиков. Гомогенность дисперсий зависимой переменной в зависимости от уровней влияющего фактора оценивалась графически путем построения регрессионных прямых. Диагностические графики показаны на рисунке 28.

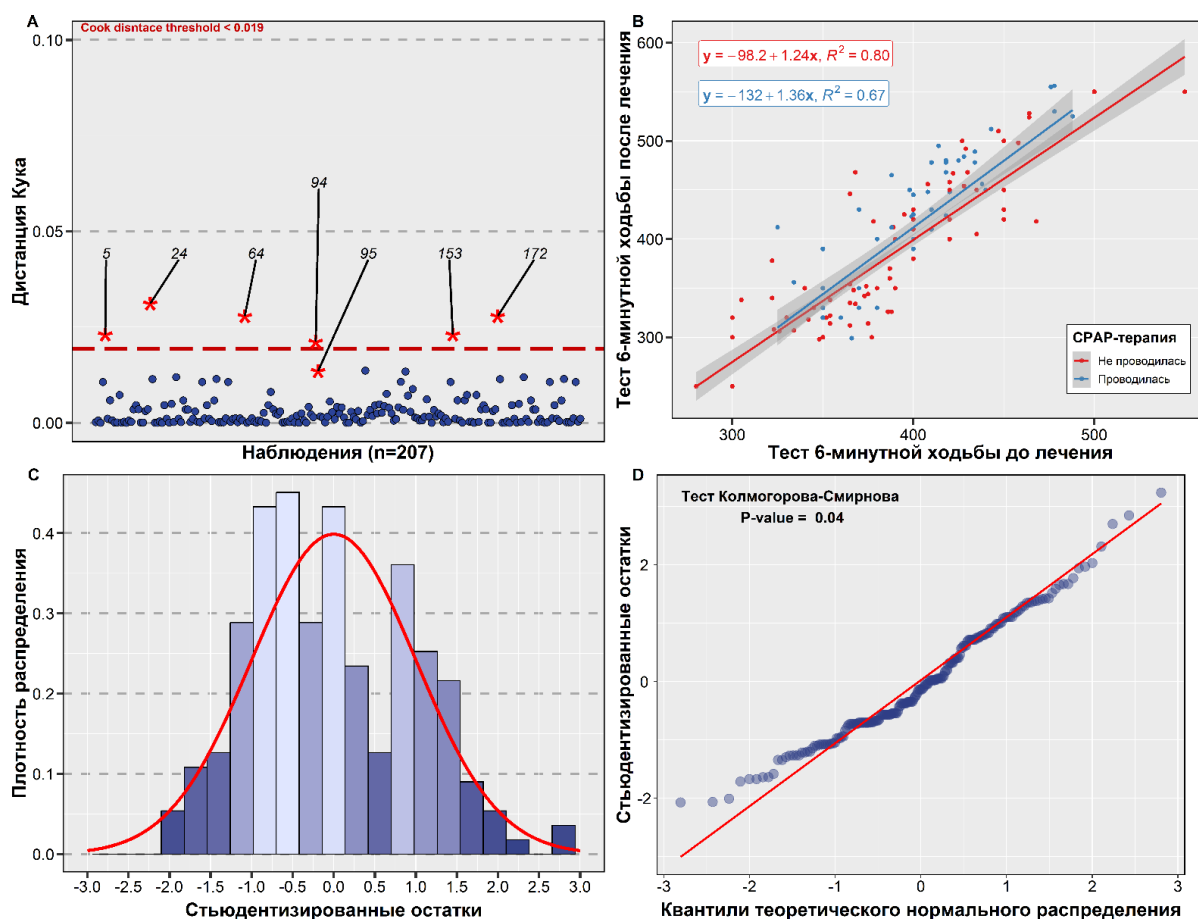


Рисунок 28 - Проверка базовых предположений регрессионной модели, предсказывающей результаты теста 6-минутной ходьбы после лечения.

Во всех случаях базовые предположения ковариационного анализа были соблюдены, за исключением незначительного отклонения студентизированных остатков от нормального распределения.

По результатам проведенного ковариационного анализа, было обнаружено статистически значимое влияние СРАР-терапии на динамику теста 6-минутной ходьбы при условии поправки на исходные значения ($F[1, 196]=6,36; P=0,012$). Суммы квадратов, F-статистика, уровни значимости переменных регрессионной модели представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Результаты ковариационного анализа влияние СРАР-терапии на динамику ТШХ

	Суммы квадратов	Число степеней свободы	F-статистика	P-value
Свободный член	32079	1	27,81	<0.001***
Тест 6-минутной ходьбы до лечения	710641	1	616,11	<0.001***
СРАР-терапия	7332	1	6,36	0.012**
Остатки	226071	196		

Примечание. P-value: $\cdot < 0.1$, $* < 0.05$, $** < 0.01$, $*** < 0.001$.

Зависимая переменная – результат теста 6-минутной ходьбы после лечения. Оцениваемый предиктор – СРАР-терапия. Ковариата – результат теста 6-минутной ходьбы до лечения.

Были обнаружены статистически значимые различия между скорректированными средними значениями теста 6-минутной ходьбы после лечения в зависимости от проведения СРАР-терапии (рисунок 29).

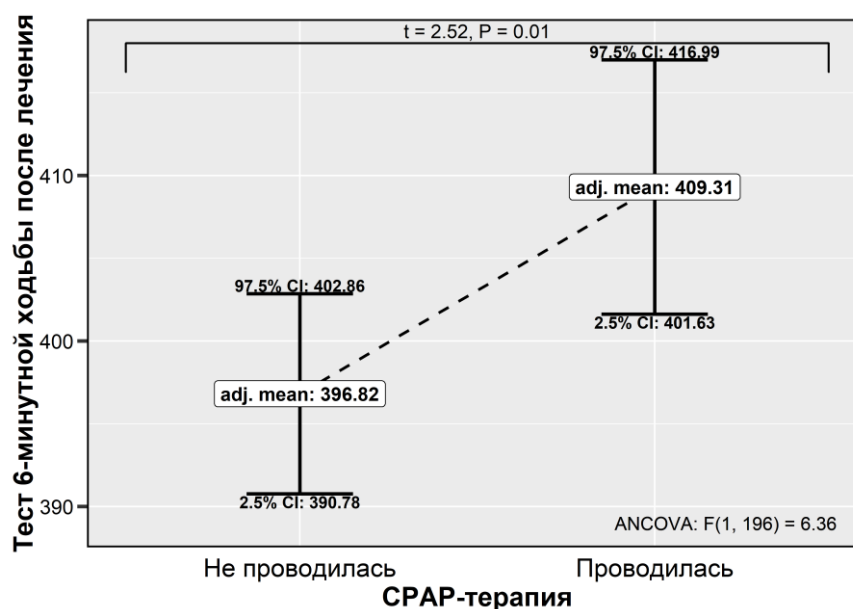


Рисунок 29 - Скорректированные средние значения теста 6-минутной ходьбы после лечения (пг/мл) в зависимости от проведения СРАР-терапии. Указаны ширина 95% доверительных интервалов, результаты t-теста Стьюдента

Полученные результаты не продемонстрировали значимого влияния проводимой аппаратной СРАР-терапии на вероятность развития фибрилляции предсердий в течение периода наблюдения.

Был проведен также анализ возможного влияния аппаратной СРАР-терапии на динамику уровня исследуемых биохимических маркеров сердечной недостаточности - NT-proBNP и ST2 (таблица 35).

Таблица 35 - Динамика биохимических маркеров в зависимости от проведении СРАР-терапии

Биохимические маркеры СРАР-терапия	Не проводилась (n=127)	P-value [95% ДИ] †	Проводилась (n=80)	P-value [95% ДИ] †
NT pro BNP 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 pro BNP после лечения (пг/мл)	280,17±152,83		224,07±138,6	
ST-2 до лечения (нг/мл)	34,47±11,34	0,01** (-3,67; -0,63)	29,3±10,66	0,28 (-2,18; 0,63)
ST-2 после лечения (нг/мл)	36,61±14,35		30,08±10,79	
Примечание. †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 ST-2 (нг/мл) при отсутствии проведения СРАР-терапии (p=0,01 [95% ДИ: -3,67; -0,63]) – значимое увеличение концентрации ST-2. В группе с проводившейся СРАР-терапией статистически значимой динамики биохимических показателей не выявлено, как показано на рисунке 30.

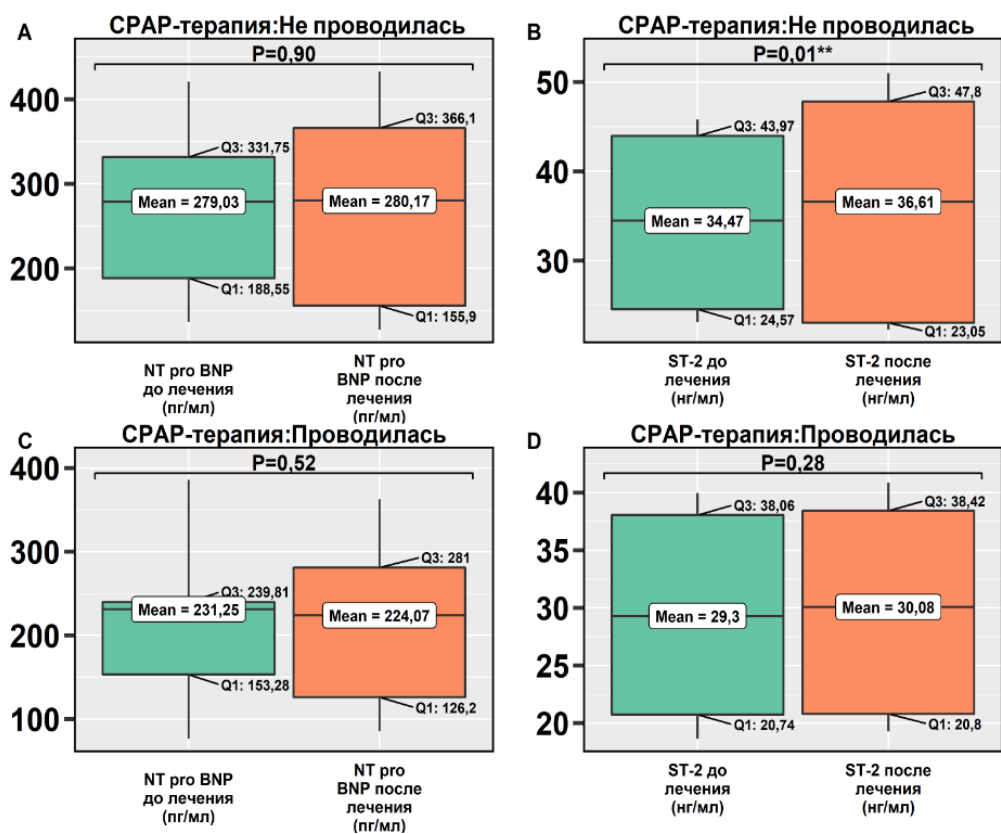


Рисунок 30 - Динамика биохимических показателей в зависимости от проведения СРАР терапии

Примечание. В диаграммах размаха указаны Р-значения парного t-теста Стьюдента, средние. Верхняя и нижняя границы боксов диаграмм размаха соответствуют 1-му и 3-му квартилям. Края выборки соответствуют полутора межквартильного расстояния.

Следующим этапом было выполнено построение логистических регрессионных моделей зависимости биохимических показателей после лечения от проведения СРАР-терапией с исходными значениями показателей в качестве ковариат.

Каждая из моделей оценена на соответствие базовым предположениям ковариационного анализа. На основании дистанций Кука производилось исключение влияющих наблюдений. Нормальность распределения студентизированных остатков проверялась формально с использованием статистического критерия Колмогорова-Смирнова и графически – путем построения квантильных графиков. Гомогенность дисперсий зависимой переменной в зависимости от уровней влияющего фактора оценивалась

графически – путем построения регрессионных прямых. Во всех случаях базовые предположения ковариационного анализа были соблюдены. Диагностические графики показаны на рисунках 31, 32.

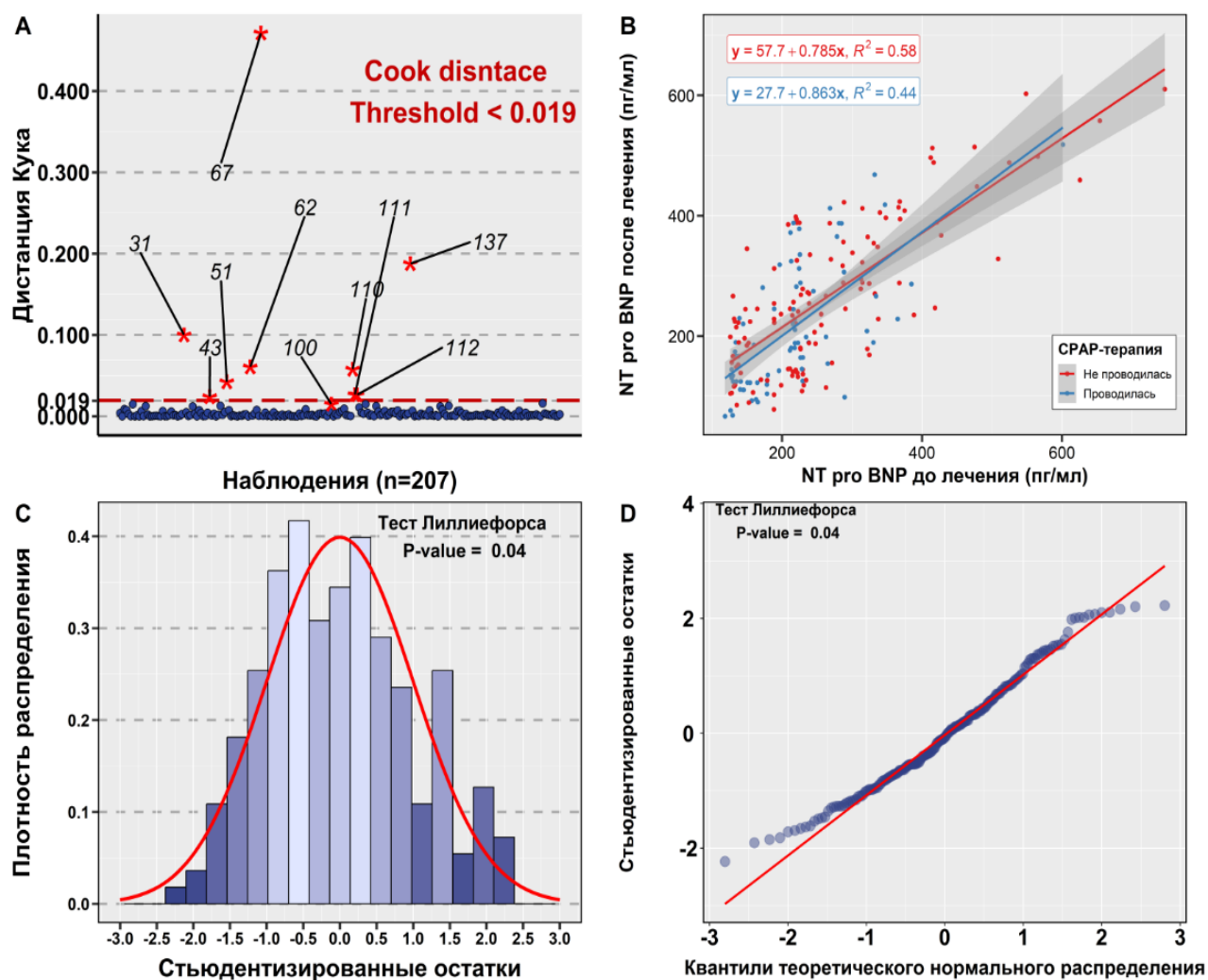


Рисунок 31 - Проверка базовых предположений регрессионной модели, предсказывающей уровень NT pro BNP (пг/мл)

Примечание. Представлены дистанции Кука, плотность распределения стьюдентизированных остатков, квантильный график стьюдентизированных остатков, регрессионные прямые по каждому из уровней влияющего фактора.

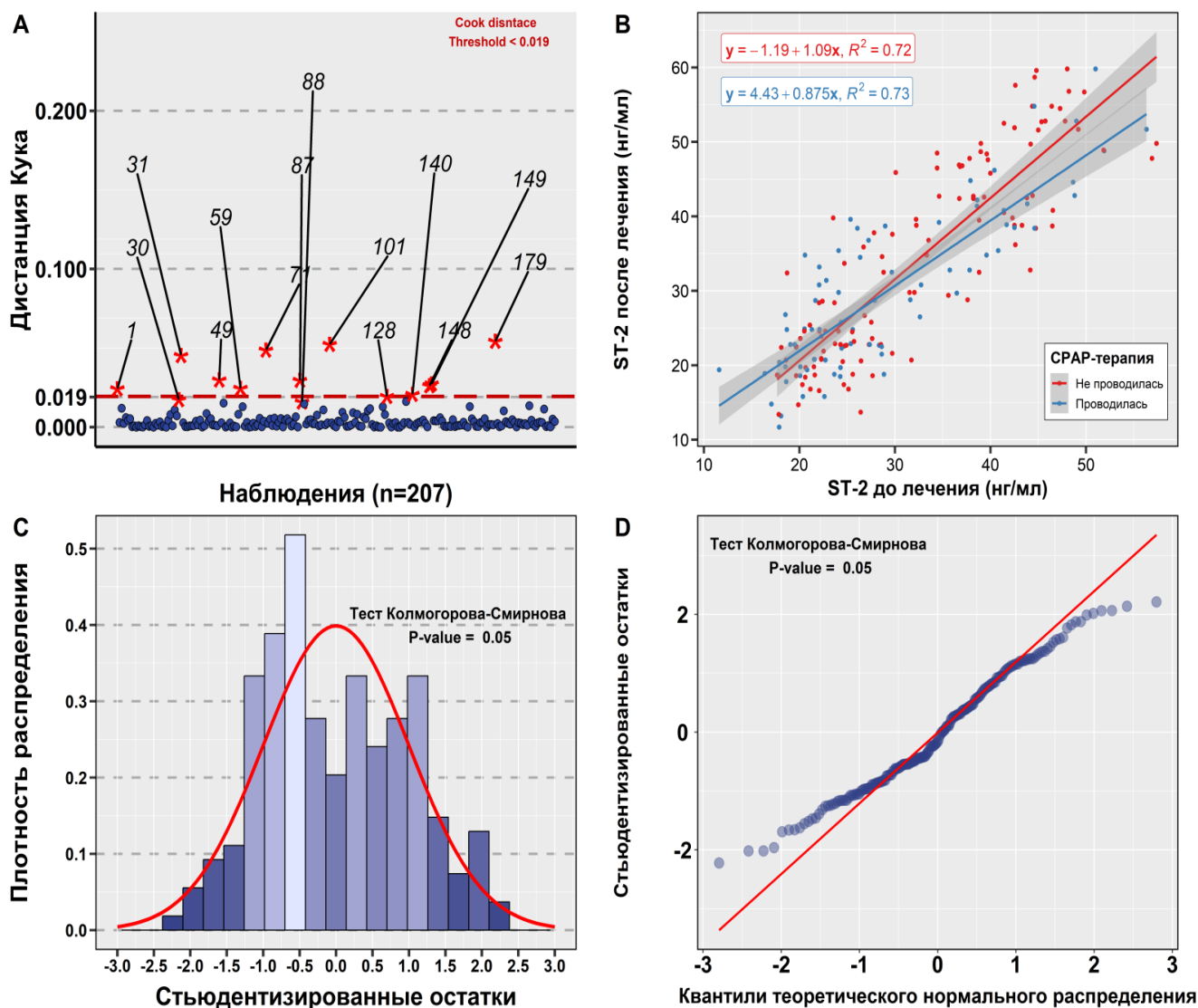


Рисунок 32 - Проверка базовых предположений регрессионной модели, предсказывающей уровень ST-2 (нг/мл).

Примечание. Представлены дистанции Кука, плотность распределения студентизированных остатков, квантильный график студентизированных остатков, регрессионные прямые по каждому из уровней влияющего фактора.

По результатам ковариационного анализа, статистически значимого влияния СРАР-терапии на уровень NT pro BNP (пг/мл), при условии поправки на исходные значения, не обнаружено ($F[1, 194]=1,1; P=0,295$). Суммы квадратов, F-статистика, уровни значимости переменных регрессионной модели представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Результаты ковариационного анализа

	Суммы квадратов	Число степеней свободы	F-статистика	P-value
Свободный член	70531	1	11,4	0,001**
NT pro BNP до лечения (пг/мл)	1399775	1	226,19	<0,001***
СРАР-терапия	6810	1	1,1	0,295
Остатки	1200586	194		

Примечание: Зависимая переменная – уровень NT pro BNP (пг/мл) после лечения. Оцениваемый предиктор – СРАР-терапия. Ковариата - уровень NT pro BNP (пг/мл) до лечения. p-value: $<0,1$, $* < 0,05$, $** < 0,01$, $*** < 0,001$.

Не обнаружено статистически значимой разницы и между скорректированными средними значениями NT pro BNP после лечения (пг/мл) в зависимости от проведения СРАР-терапии (рисунок 33).

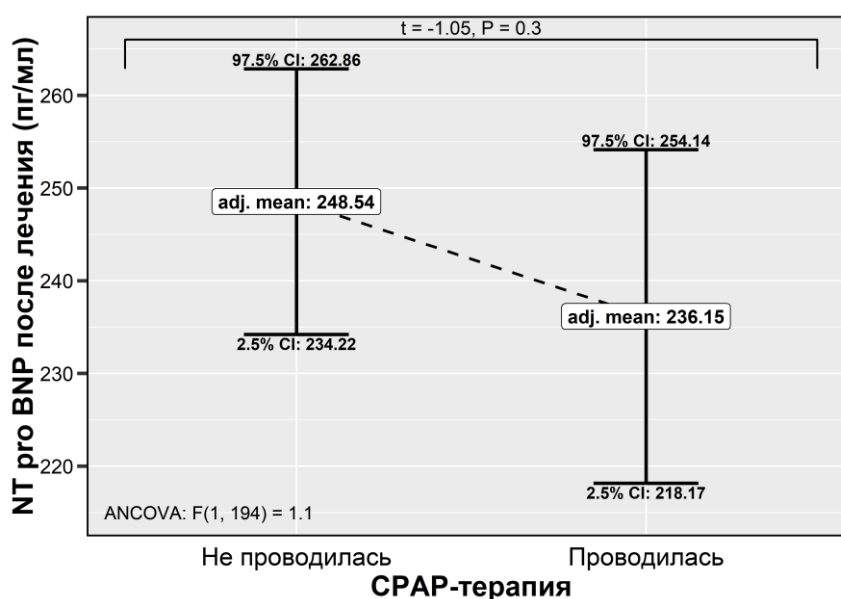


Рисунок 33 - Скорректированные средние значения NT-proBNP после лечения (пг/мл) в зависимости от проведения СРАР-терапии

По результатам ковариационного анализа, статистически значимого влияния СРАР-терапии на уровень ST-2 (нг/мл), при условии поправки на исходные значения, обнаружено не было ($F [1, 190]=1,14$; $P=0,287$). Суммы квадратов, F-статистика, уровни значимости переменных регрессионной модели представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Результаты ковариационного анализа

	Суммы квадратов	Число степеней свободы	F-статистика	P-value
Свободный член	55	1	1,26	0,263
ST-2 до лечения (нг/мл)	20440	1	472,39	<0,001***
СРАР-терапия	49	1	1,14	0,287
Остатки	8221	190		

Примечание. Зависимая переменная – уровень ST-2 (нг/мл) после лечения. Оцениваемый предиктор – СРАР-терапия. Ковариата - уровень ST2 (нг/мл) до лечения. P-value: ·<0,1, *< 0,05, **<0,01, ***<0,001.

Не обнаружено статистически значимой разницы между скорректированными средними значениями ST2 (нг/мл) после лечения (пг/мл) в зависимости от проведения СРАР-терапии (рисунок 34).

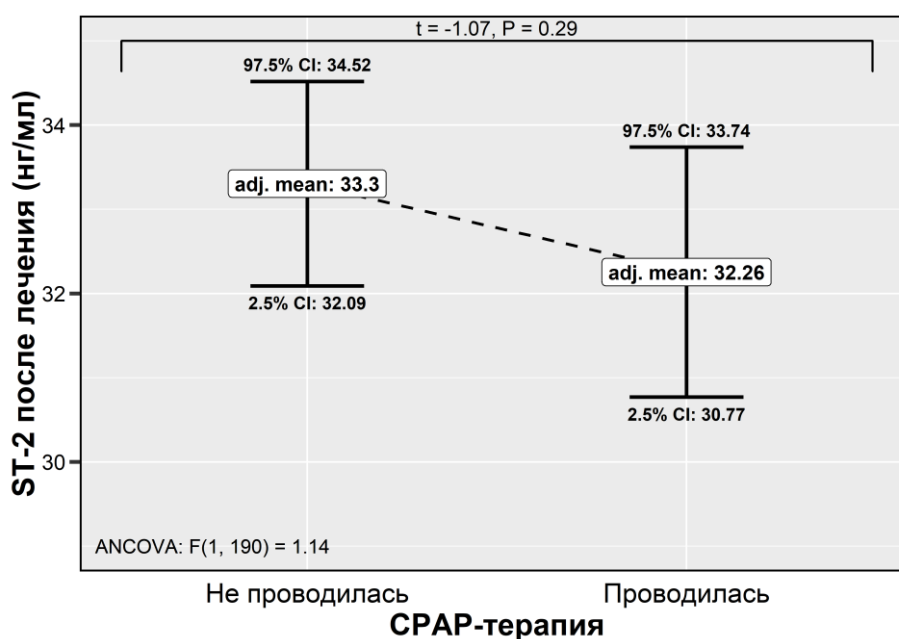


Рисунок 34 - Скорректированные средние значения ST-2 после лечения (нг/мл) в зависимости от проведения СРАР-терапии.

Далее было выполнено исследование возможного влияние аппаратной СРАР-терапии на динамику основных эхокардиографических параметров, отражающих ремоделирование левых и правых отделов сердца (таблица 38).

Таблица 38 - Динамика эхокардиографических маркеров в зависимости от проведения СРАР-терапии

Эхокардиографические параметры СРАР-терапия	Не проводилась (n=127)	P-value [95% ДИ] †	Проводилась (n=80)	P-value [95% ДИ] †
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) до лечения	1,2±0,11	0,37 (-0,27; 0,1)	1,25±0,12	0,3 (-0,47; 0,15)
Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) после лечения	1,28±1,05		1,4±1,35	
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) до лечения	1,24±0,14	0,02** (0,01; 0,07)	1,32±0,21	<0,001*** (0,01; 0,04)
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) после лечения	1,22±0,1		1,28±0,13	
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²) до лечения	120,66±25,25	<0,001*** (-7,51; -1,53)	131,02±20,44	0,16 (-7; 1,21)
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²) после лечения	125,06±21,48		127,94±20,38	
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %) до лечения	64,25±4,3	<0,001*** (4,35; 6,92)	64,45±3,25	<0,001*** (3,82; 7,08)
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %) после лечения	58,71±6,72		58,73±6,85	
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.) до лечения	24,94±4,58	<0,001*** (-6,58; -3,78)	31,06±7,55	<0,001*** (-7,28; -3,8)
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.) после лечения	29,99±8,23		25,54±4,48	
TAPSE (см) до лечения	2,38±0,3	0,3 (-0,59; 0,18)	2,71±0,33	0,36 (-3,28; 8,97)
TAPSE (см) после лечения	2,58±2,12		5,48±2,68	
Глобальная продольная деформация (%) до лечения	-16,44±4,65	0,68 (-1,26; 0,82)	-17,18±5,04	0,93 (-1,65; 1,5)
Глобальная продольная деформация (%) после лечения	-16,2±6,35		-17,15±7,73	

Продолжение таблицы 38

Диастолическая дисфункция (E/A) до лечения	0,83±0,14	<0,001*** (0,07; 0,12)	0,92±0,08	0,7 (-0,03; 0,02)
Диастолическая дисфункция (E/A) после лечения	0,92±0,08		0,92±0,1	
Диастолическая дисфункция (E/e) до лечения	12,99±1,26	<0,001*** (0,28; 0,91)	13,71±1,49	0,38 (-0,54; 0,21)
Диастолическая дисфункция (E/e) после лечения	13,57±1,34		13,88±1,11	
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с) до лечения	2,64±0,13	0,26 (-0,01; 0,05)	2,66±0,12	0,2 (-1,06; 0,23)
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с) после лечения	2,62±0,14		3,07±2,82	
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²) до лечения	32,42±2,06	0,02** (-1,21; -0,08)	33,08±2,93	<0,001*** (0,55; 2,12)
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²) после лечения	33,13±3,11		31,76±2,89	
Примечание. †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 между группами по динамике эхокардиографических параметров при отсутствии и при наличии проведения СРАР-терапии для ряда эхокардиографических параметров: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), показатели E/A и E/e', индекс объема левого предсердия (LAVI) .

Следующим этапом было выполнено построение логистических регрессионных моделей зависимости эхокардиографических показателей после лечения от проведения СРАР-терапии с исходными значениями показателей в качестве ковариат.

По результатам ковариационного анализа обнаружено статистически значимое влияние СРАР-терапии на динамику TAPSE (см), глобальной продольной деформации (%) и индекса объема ЛП (LAVI, мл/м²) при условии поправки на исходные значения. Суммы квадратов, F-статистика, уровни значимости переменных регрессионной модели представлены в таблице 39, значения скорректированных средних значений после лечения – на рисунках (35 - 37).

Таблица 39 - Результаты ковариационного анализа возможного влияние СРАР-терапии на эхокардиографические параметры

Параметры регрессионных моделей	Суммы квадратов	F-статистика	P-value
Свободный член	0,99	221,2	<0,001***
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) до лечения	1,13	252,34	<0,001***
СРАР-терапия	0,02	5,23	0,063
Остатки	0,88		
Свободный член	14542,9	74,2	<0,001***
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м^{2,7}) до лечения	34560,39	176,32	<0,001***
СРАР-терапия	15,98	0,08	0,776
Остатки	37632,81		
Свободный член	879,51	20,52	<0,001***

Продолжение таблицы 39

Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %) до лечения	149,3	3,48	0,063*
СРАР-терапия	2,62	0,06	0,805
Остатки	8357,24		
Свободный член	884,78	23,16	<0,001***
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.) до лечения	1133,3	29,67	<0,001***
СРАР-терапия	9,9	0,26	0,611
Остатки	7219,49		
Свободный член	9,6	95,09	<0,001***
TAPSE (см) до лечения	2,76	27,35	<0,001***
СРАР-терапия	3,71	36,76	<0,001***
Остатки	20,4		
Свободный член	315,61	34,34	<0,001***
Глобальная продольная деформация (%) до лечения	1516,21	164,97	<0,001***
СРАР-терапия	46,34	5,04	0,026**
Остатки	1746,29		
Свободный член	0,43	38,03	<0,001***
Диастолическая дисфункция (E/A) до лечения	0,07	6,28	0,013**
СРАР-терапия	0,64	56,91	0,072
Остатки	2,15		
Свободный член	244,5	193,52	<0,001***
Диастолическая дисфункция (E/e') до лечения	4,85	3,84	0,051*
СРАР-терапия	43,2	34,19	0,066
Остатки	245,11		
Свободный член	2,08	117,75	<0,001***
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с) до лечения	0,01	0,45	0.501
СРАР-терапия	0,87	49,28	0.056
Остатки	3,24		
Свободный член	436,53	52,32	<0,001***
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м²) до лечения	75,96	9,1	0,003**
СРАР-терапия	95,87	11,49	0,001**
Остатки	1627,05		
Примечание. Зависимые переменные –эхокардиографические параметры после лечения. Оцениваемый предиктор – СРАР-терапия. Ковариаты - эхокардиографические параметры до лечения.			

Таким образом, выявлены значимые ассоциации проводимой CPAP-терапии и возможное ее влияние на следующие эхокардиографические параметры: TAPSE, GLS (глобальная продольная деформация) и LAVI.

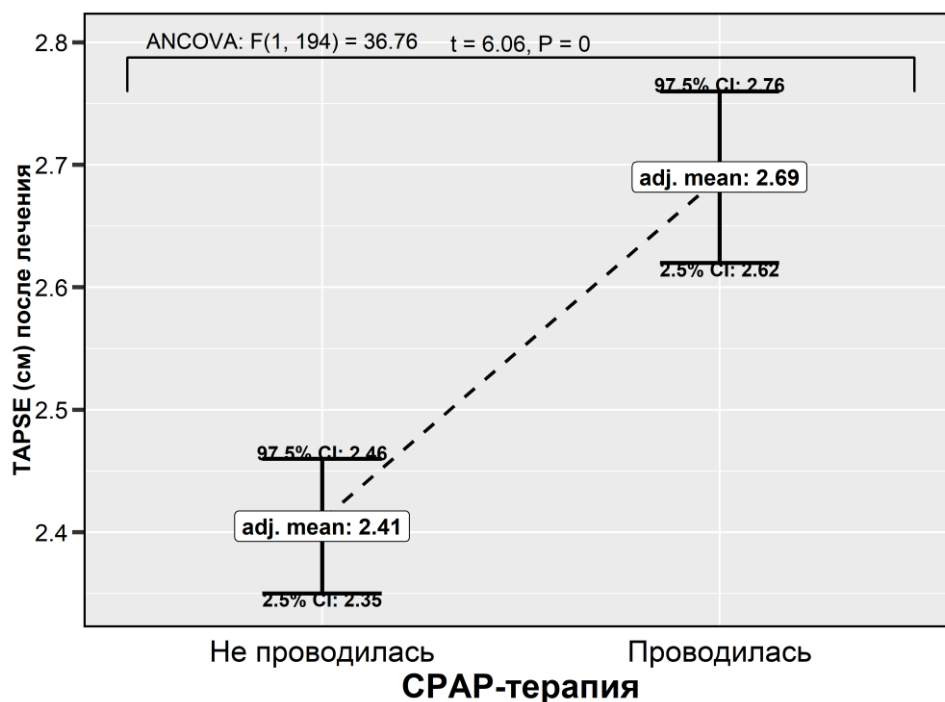


Рисунок 35 - Скорректированные средние TAPSE (см) в зависимости от проведения CPAP-терапии

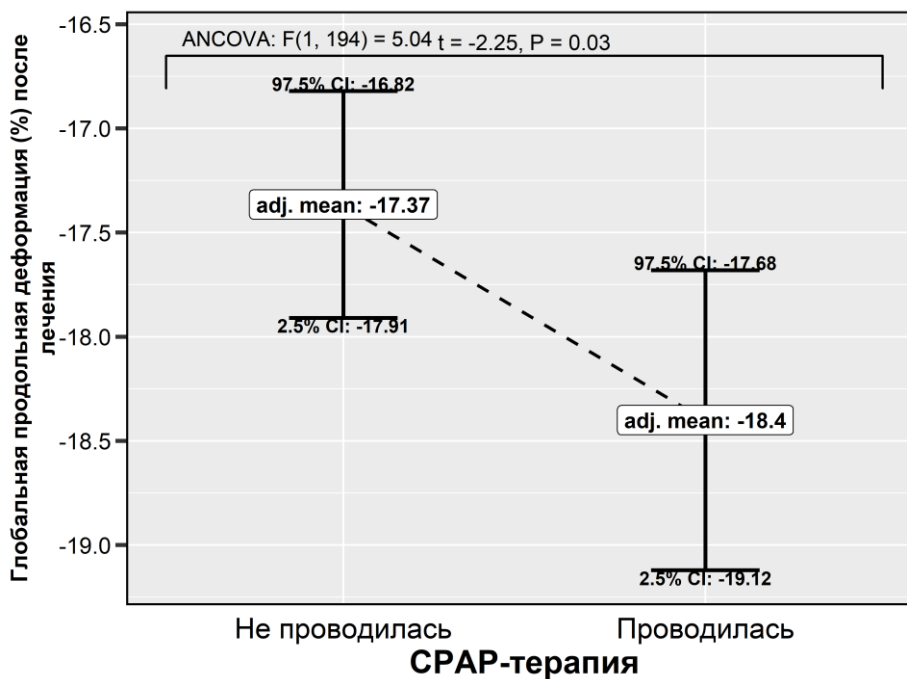


Рисунок 36 - Скорректированные средние глобальной продольной деформации (%) в зависимости от проведения CPAP-терапии.

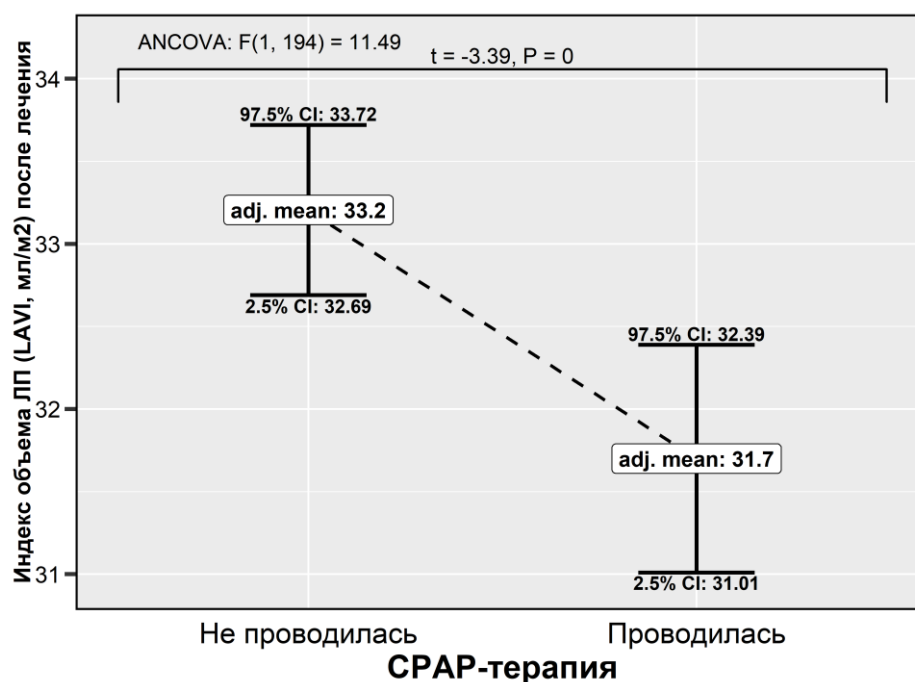


Рисунок 37 - Скорректированные средние индекса объема ЛП (LAVI, мл/м²) в зависимости от проведения CPAP-терапии

3.6.2. Исследование предикторов эффективности аппаратной CPAP-терапии при СНсФВ, ассоциированной с СОАС

Были исследованы вероятные предикторы эффективности аппаратной CPAP-терапии, оценена их прогностическая роль. Все пациенты, получавшие CPAP-терапию, были поделены на «респондеров» и «нереспондеров». Респондеры должны были соответствовать всем перечисленным ниже критериям благополучного течения заболевания: отсутствие за исследуемый период времени госпитализаций в стационар, пароксизмов фибрилляции предсердий, инфарктов миокарда и мозговых инсультов, а также у них регистрировалось увеличение дистанции по ТШХ с повышением класса по NYHA и уменьшение концентрации NT-proBNP в динамике. Данные критерии были использованы в качестве переменных ввода при проведении кластерного анализа с целью распределения пациентов по ответу на CPAP-терапию. С использованием алгоритма РАМ на основании матрицы расстояний Евклида было произведено выделение трех кластеров пациентов (рисунок 38). Наиболее отдаленные кластеры определены

как пациенты, ответившие (n=25) и не ответившие (n=17) на СРАР-терапию («респондеры» и «нереспондеры» соответственно). Средний кластер пациентов определен как «серая зона» по ответу на СРАР-терапию и исключен из дальнейшего анализа.

Эффективность распределения наблюдений по выделенным кластерам оценивалась с помощью силуэтной меры, среднее значение которой для нереспондеров, респондеров и серой зоны составило 0,26, 0,26 и 0,31 соответственно. Общее среднее значение силуэтной меры всех кластеров составило 0,28. Силуэтная мера большинства наблюдений превосходит ноль, что свидетельствует об удовлетворительном разделении кластеров (рисунок 39). Наблюдения с силуэтной мерой менее 0,1 были исключены из дальнейшего анализа.

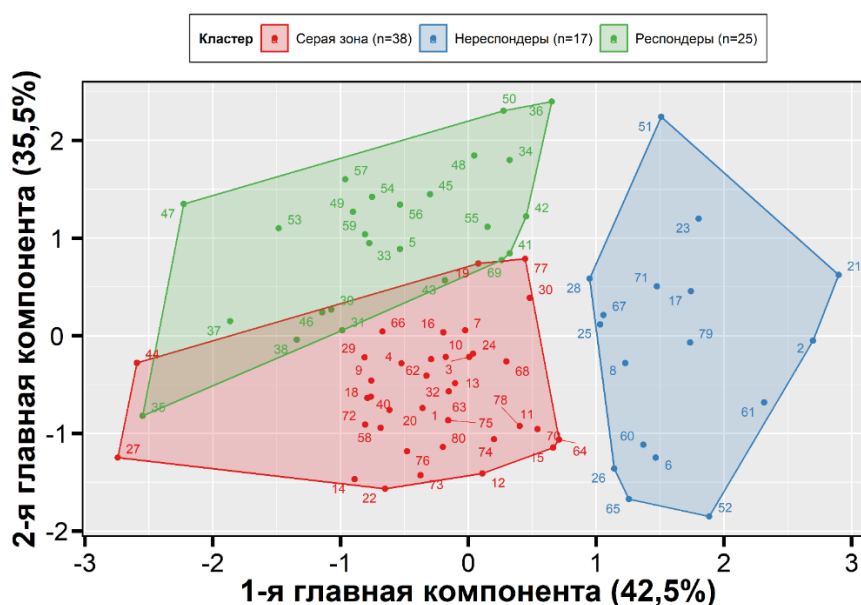


Рисунок 38 - Результаты кластерного анализа по ответу пациентов на СРАР-терапию

Примечание. Выделенные кластеры представлены в двумерном пространстве с помощью первых двух главных компонент

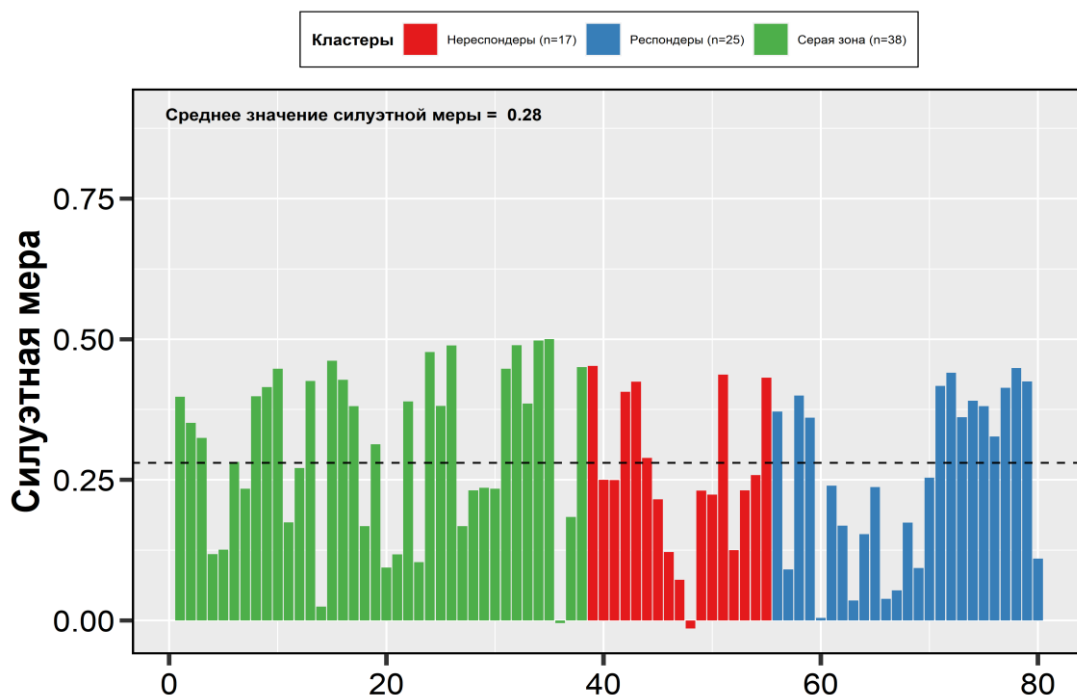


Рисунок 39 - Результаты кластерного анализа по ответу пациентов на CPAP-терапию (наличие госпитализаций и динамика теста 6-минутной ходьбы).

Примечание. Показана силуэтная мера каждого наблюдения в пределах выделенного кластера.

Основные клинико-демографические характеристики представителей кластеров респондеров и нереспондеров на CPAP-терапию представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Клинико-демографические, эхокардиографические и биохимические показатели пациентов, ответивших (респондеры) и не ответивших (нереспондеры) на CPAP-терапию

Характеристики	Кластер респондеров, n=20†	Кластер нереспондеров, n=15†	P-value [95% ДИ]‡
Возраст (лет)	48,5 [44,75; 57]	46 [43,5; 54]	0,404 [-3; 8]
ИМТ (кг/м ²)	35,25 [33,45; 38,19]	39,5 [34,15; 42,26]	0,117 [-6,4; 0,4]
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	41 [32; 42,5]	32,2 [27; 34,25]	0,01** [-10,6; -2,5]
Средняя сатурация (SpO ₂ %)	94 [94; 95]	94 [93; 94,5]	0,12 [0; 1]
Индекс десатурации (ИД)	34 [28,75; 38]	38 [32; 41,35]	0,147 [-10; 0]
Шкала Эпворта (балл)	6,5 [3; 7,25]	6 [5; 6,75]	0,064 [-3; -1]

Продолжение таблицы 40

Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см)	1,2 [1,2; 1,3]	1,3 [1,3; 1,3]	0,123 [-0,1; 0]
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см)	1,2 [1,1; 1,41]	1,3 [1,3; 1,4]	0,151 [-0,2; 0,05]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м ²)	133,5 [123,75; 139,5]	131 [118; 136,5]	0,376 [-7; 18]
Фракция выброса левого желудочка (ФВ, %)	65 [62; 66]	65 [63; 66]	0,96 [-2; 2]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. Ст.)	25,5 [23; 26,25]	24 [22; 24]	0,169 [-1; 4]
TAPSE (см)	2,6 [2,12; 2,8]	2,3 [2,25; 2,4]	0,374 [-0,1; 0,5]
Глобальная продольная деформация (%)	-17,8 [-21; -16,58]	-16,3 [-17,9; -14,75]	0,051* [-4,7; 0]
Диастолическая дисфункция (E/A)	1 [0,9; 0,9]	0,9 [0,9; 1]	0,02** [-0,1; 0]
Диастолическая дисфункция (E/e)	13 [13; 15]	15 [13; 16]	0,051* [-2; 0]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TRV м/с)	2,6 [2,58; 2,7]	2,7 [2,7; 2,7]	0,05 [-0,1; 0]
Индекс объема ЛП (LAVI, мл/м ²)	34 [32; 35]	34 [31,5; 36]	0,986 [-1; 3]
Септальная скорость e' (м/с)	7 [6; 8]	6 [5; 6,5]	0,016** [0; 2]
Латеральная скорость e' (м/с)	9 [9; 10,25]	9 [8,5; 10,5]	0,678 [-1; 1]
NT pro BNP до лечения (пг/мл)	171,87 [144,57; 218,98]	225,4 [204,3; 275]	0,021** [-86,8; -6,9]
ST-2 до лечения (нг/мл)	22,08 [19,5; 24,73]	37,81 [27,66; 44,58]	0,001** [-20,51; -5,39]
Примечание. †Данные представлены в формате 'число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)/медiana [1-й и 3-й квартили]'. ‡P-значения точного теста Фишера [95% ДИ для разницы пропорций]/U-критерия Манна-Уитни [95% ДИ для разницы медиан]. *P-value < 0,1, **P-value < 0,05, ***P-value < 0,001.			

Таблица 41 - 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]
<p>Общая оценка модели: Отношение правдоподобия $p < 0,001^{***}$, псевдо R2: 0,481, Предсказательная точность (accuracy) 89%, AUC=0,873, пороговая вероятность 0,53, чувствительность 90%, специфичность 80%.</p> <p>Примечание. Зависимая переменная – характер ответа на СРАР-терапию. Предсказываемый моделью уровень зависимой факторной переменной – наличие ответа на СРАР-терапию (отрицательный бета-коэффициент означает, что увеличение значения переменной-предиктора уменьшает вероятность ответа на СРАР-терапию и наоборот). Указаны статистически значимые предикторы, влияющие на вероятность ответа на СРАР-терапию, их бета-коэффициенты (β), стандартная ошибка бета-коэффициентов, отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами. P-value: $\cdot < 0.1$, $* < 0.05$, $** < 0.01$, $*** < 0.001$.</p>			

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-гипопноэ (ИАГ), «y» – диастолическая дисфункция (Е/А), «z» - глобальная продольная деформация (%), exp – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. При повышении ИАГ отношения Е/А и глобальной продольной деформации (с учетом принятых отрицательных по вектору значений этого параметра) вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания в кластер респондеров) увеличивается (Таблица 41). Увеличение ИАГ на 1 единицу (мм) изменяет шансы ответа на СРАР-терапию в 0,814 [95% ДИ: 0,647-0,945] раз, отношения Е/А - 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 (accuracy), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 53%. Модель обладает высокими специфичностью (80%) и чувствительностью (90%), как показано на рисунке 40. Общее качество

классификации моделью пациентов по характеру клинического течения показано на ROC-кривой (рисунок 41).

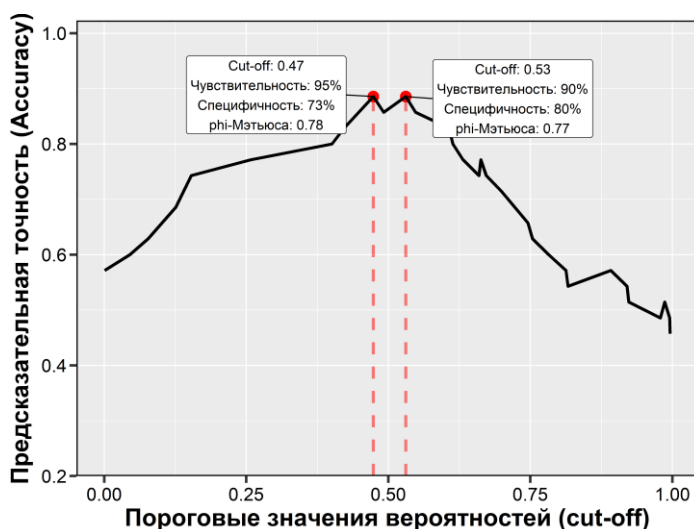


Рисунок 40 - Кривая предсказательной точности – пороговых значений регрессионной модели, оценивающей характер клинического течения.

Примечание. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, чувствительности и специфичности.

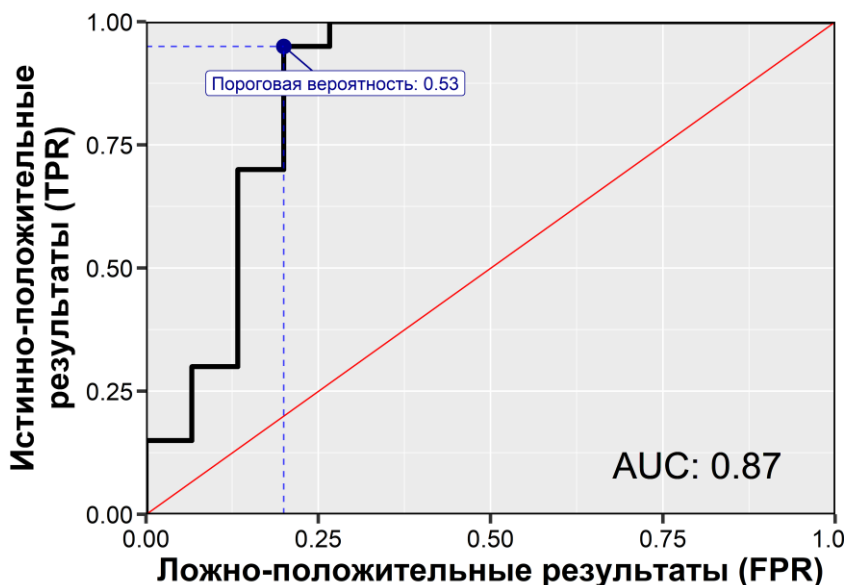


Рисунок 41 - ROC-кривая предсказательной точности эффективности СРАР-терапии.

Примечание. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, площадь под кривой (AUC).

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

В ходе исследования была проведена оценка возможного влияния различных терапевтических (медикаментозных и немедикаментозных) стратегий, используемых при лечении пациентов с СНсФВ и СОАС с клиническими исходами (таблицы 42-46). При этом оценивались следующие варианты лечения: медикаментозная терапия валсартаном/сакубитрилом; её сочетание с аппаратной СРАР-терапией; а также медикаментозная терапия с использованием других классов препаратов – бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина, спиронолактона.

Таблица 42 - 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.				

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. Результаты оценки связи медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан с категориальными клиническими исходами представлены на рисунке 42.

Затем была выполнена сравнительная оценка возможного влияния сакубитрила/валсартана на клинические исходы в группе пациентов, получающих аппаратную СРАР-терапию (таблица 43).

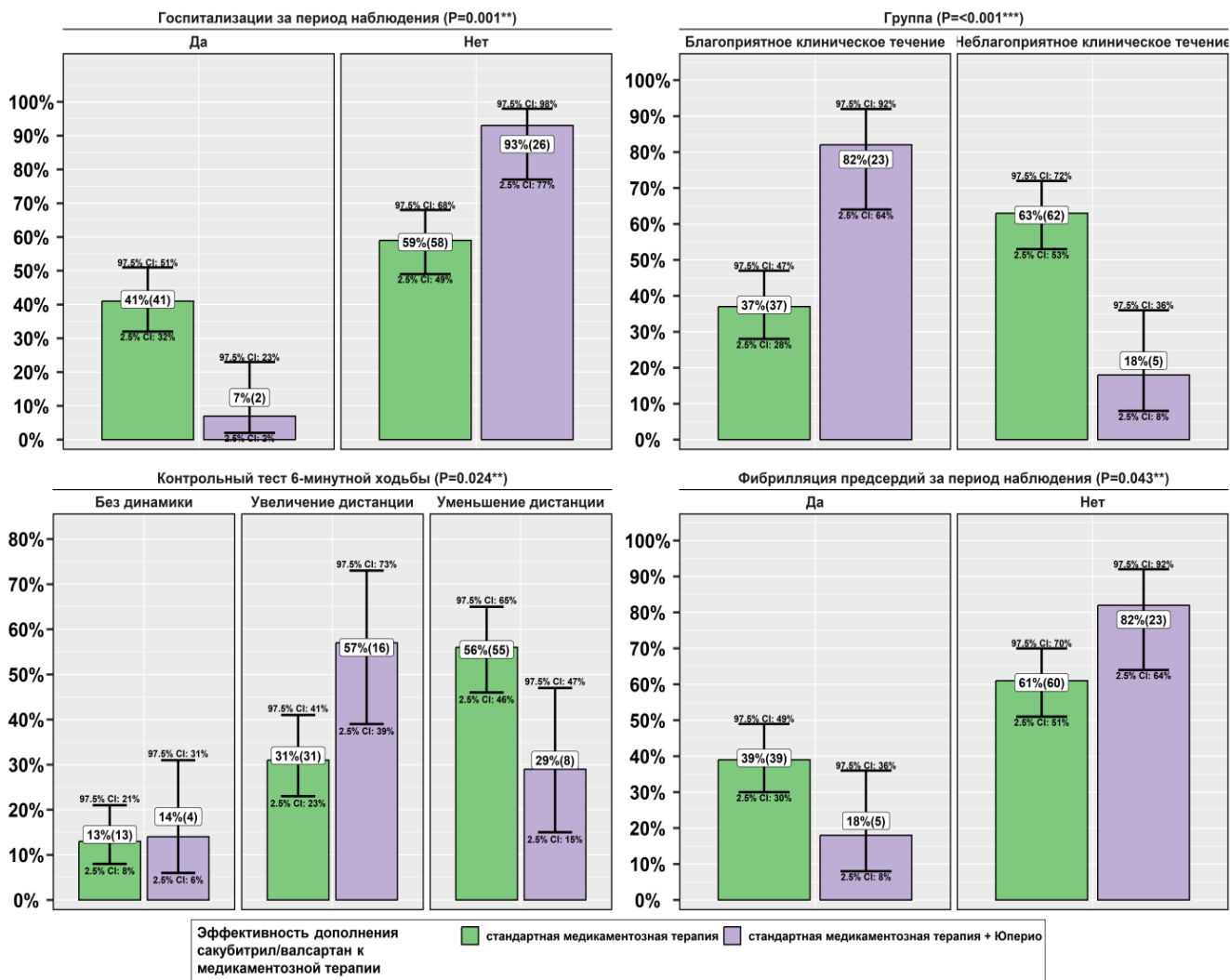


Рисунок 42 - Распределение пациентов по категориальным клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан.

Примечание. Указаны P-значения точного теста Фишера, число наблюдений, пропорции с 95% доверительными интервалами

Таблица 43 - 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.				

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.

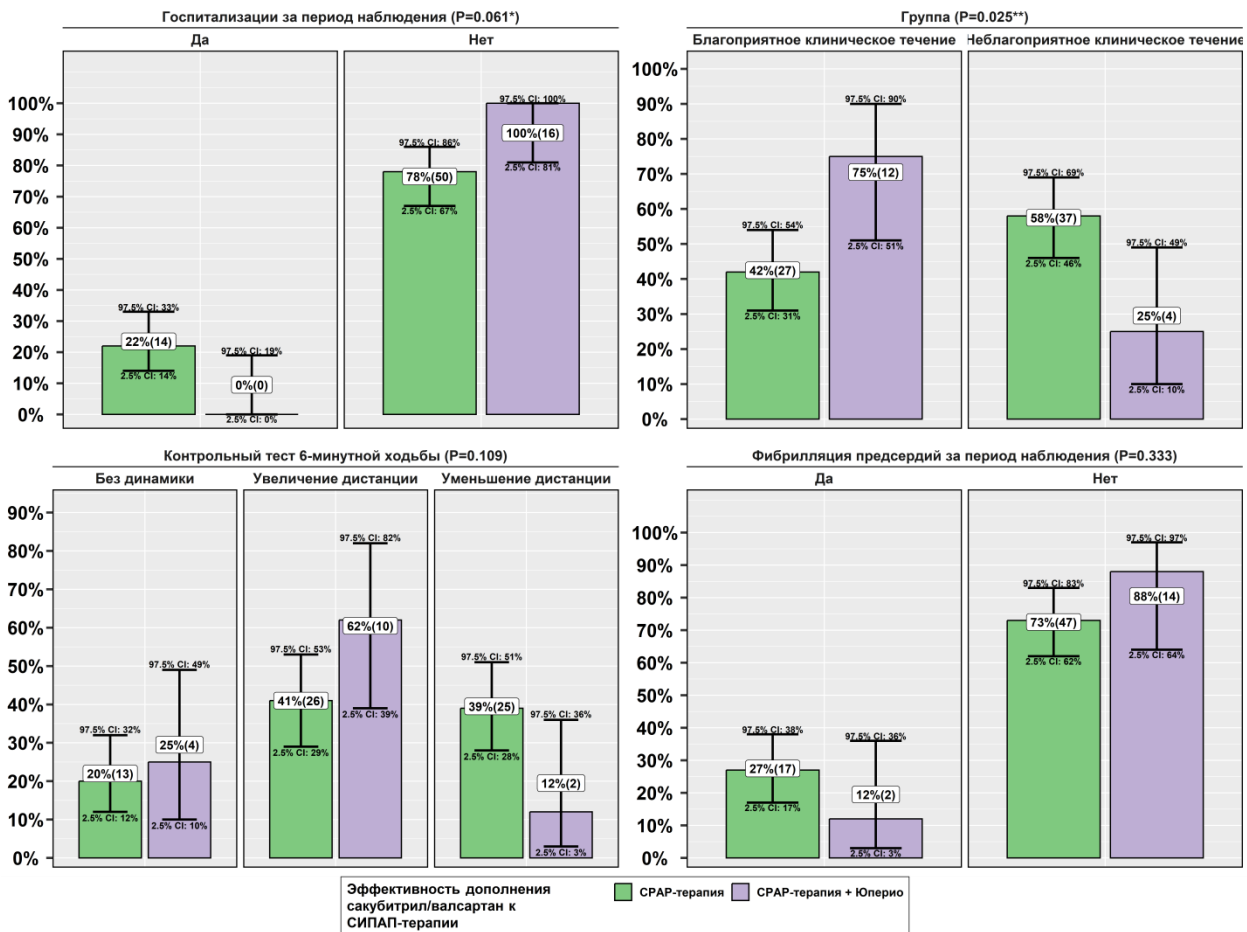


Рисунок 43 - Распределение пациентов по категориальными клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан в сочетании с СРАР-терапией..

Примечание. Указаны P-значения точного теста Фишера, число наблюдений, пропорции с 95% доверительными интервалами.

Результаты оценки связи медикаментозной терапии сакубитрил/валсартан в сочетании с СРАР-терапией с категориальными клиническими исходами представлены на рисунке 43.

Далее была проведена сравнительная оценка между клиническими исходами в зависимости от основных используемых классов препаратов в рамках получаемой базисной медикаментозной терапии.

Таблица 43 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии бета-блокаторами

Исходы лечения Медикаментозная терапия бета-блокаторами	Не проводилась (n=137)	Проводилась (n=70)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	66 (48%)	33 (47%)	>0,99 [-14, 16]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	71 (52%)	37 (53%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	19 (14%)	15 (22%)	0,286	34 (16%)
Увеличение дистанции	59 (43%)	24 (34%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	59 (43%)	31 (44%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	39 (28%)	24 (34%)	0,426 [-20, 9]	63 (30%)
Нет	98 (72%)	46 (66%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	39 (28%)	18 (26%)	0,744 [-11, 17]	57 (28%)
Нет	98 (72%)	52 (74%)		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.				

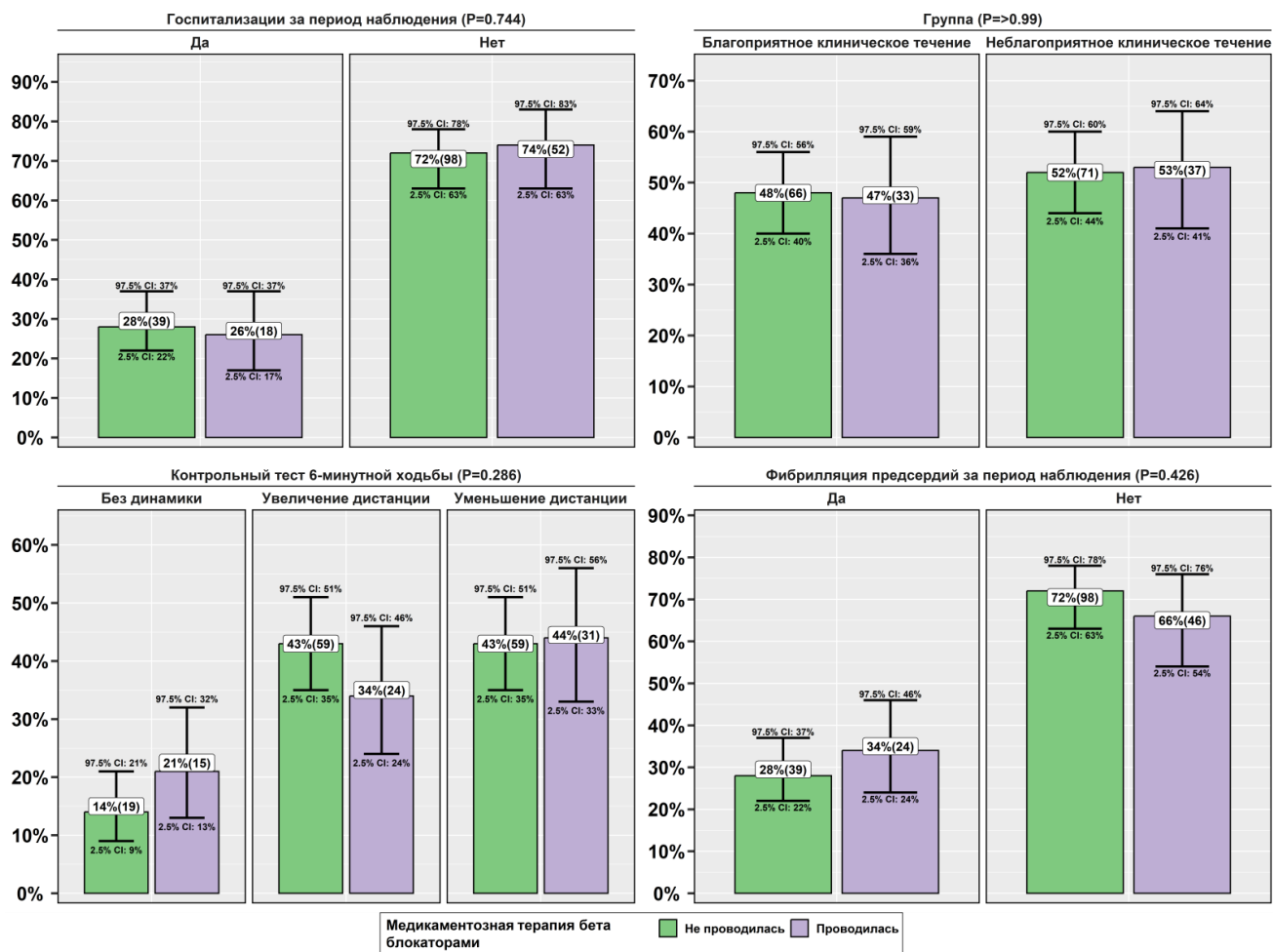


Рисунок 44 - Распределение пациентов по категориальными клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии бета-блокаторами

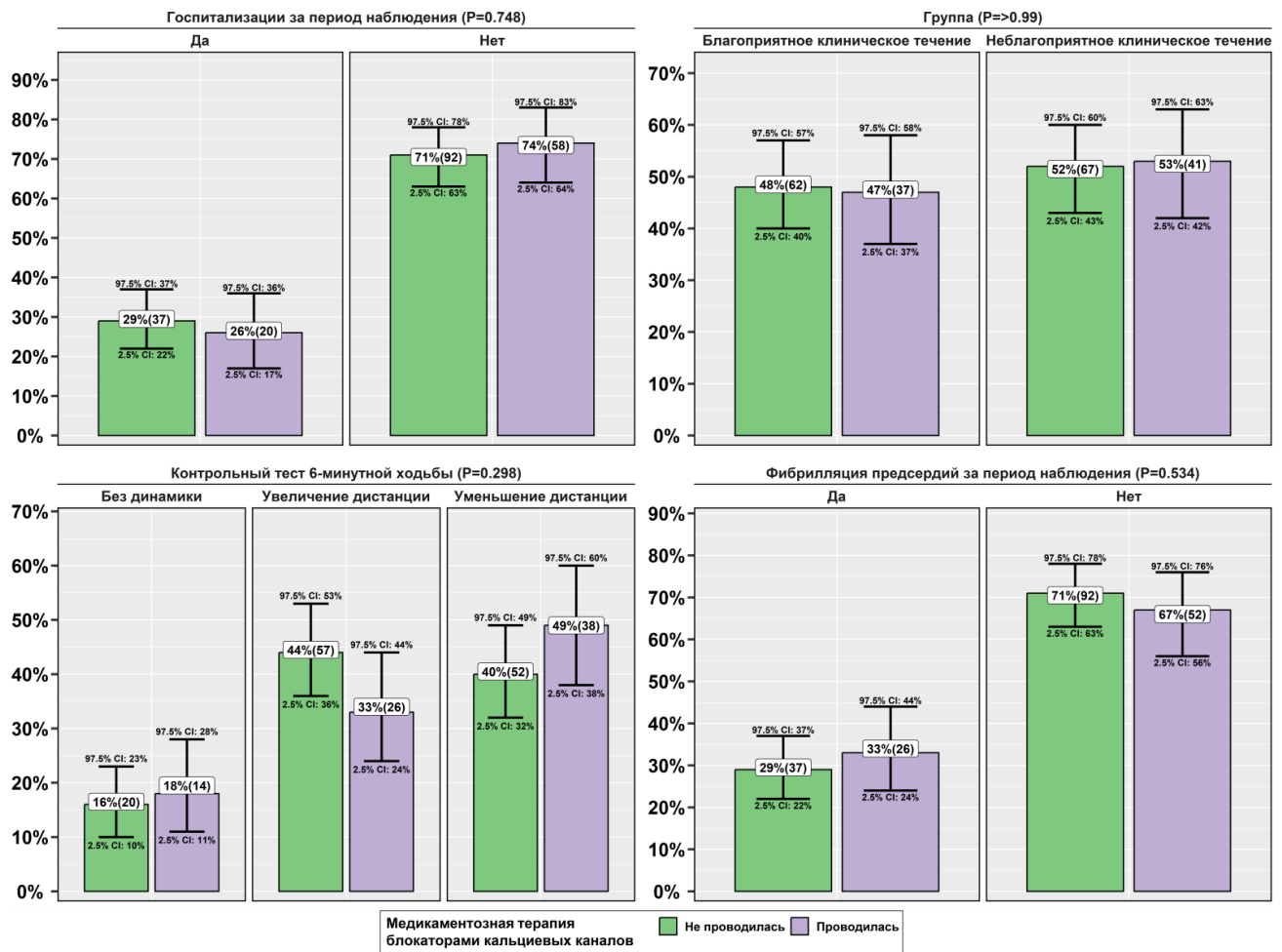


Рисунок 45 - Распределение пациентов по категориальными клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии блокаторами кальциевых каналов

Таблица 44 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии блокаторами кальциевых каналов

Исходы лечения Медикаментозная терапия блокаторами кальциевых каналов	Не проводилась (n=129)	Проводилась (n=78)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	62 (48%)	37 (47%)	>0,99 [-14, 15]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	67 (52%)	41 (53%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	20 (16%)	14 (18%)	0,298	34 (16%)
Увеличение дистанции	57 (44%)	26 (33%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	52 (40%)	38 (49%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	37 (29%)	26 (33%)	0,534 [-19, 9]	63 (30%)
Нет	92 (71%)	52 (67%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	37 (29%)	20 (26%)	0,748 [-10, 17]	57 (28%)
Нет	92 (71%)	58 (74%)		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 45 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии спиронолактоном

Исходы лечения Медикаментозная терапия спиронолактоном	Не проводилась (n=170)	Проводилась (n=37)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	77 (45%)	22 (59%)	0,147 [-33, 5]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	93 (55%)	15 (41%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	27 (16%)	7 (19%)	0,833	34 (16%)
Увеличение дистанции	68 (40%)	15 (41%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	75 (44%)	15 (40%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	58 (34%)	5 (14%)	0,017** [6, 35]	63 (30%)
Нет	112 (66%)	32 (86%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	51 (30%)	6 (16%)	0,106 [-2,29]	57 (28%)
Нет	119 (70%)	31 (84%)		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				

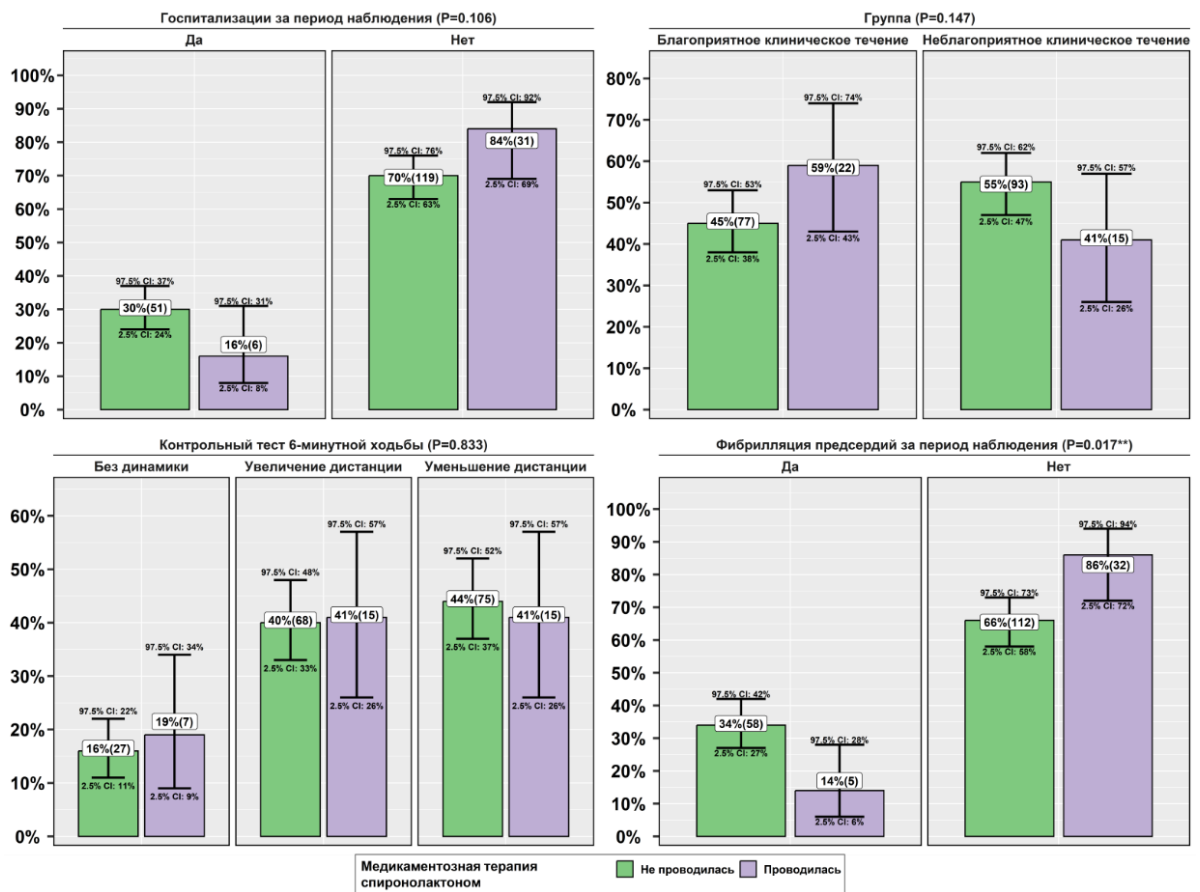


Рисунок 46 - Распределение пациентов по категориальными клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии спиронолактоном.

Таблица 46 - Распределение частот клинических исходов лечения в зависимости от проведения медикаментозной терапии ингибиторами АПФ/АРА

Исходы лечения Медикаментозная терапия ингибиторами АПФ/блокаторами РА	Не проводилась (n=92)	Проводилась (n=115)	P-value [95% ДИ]†	Все наблюдения (n=207)
Группа				
Благоприятное клиническое течение	45 (49%)	54 (47%)	0,782 [-13; 17]	99 (48%)
Неблагоприятное клиническое течение	47 (51%)	61 (53%)		108 (52%)
Контрольный тест 6-минутной ходьбы				
Без динамики	16 (17%)	18 (16%)	0,734	34 (16%)
Увеличение дистанции	34 (37%)	49 (42%)		83 (40%)
Уменьшение дистанции	42 (46%)	48 (42%)		90 (44%)
Фибрилляция предсердий за период наблюдения				
Да	30 (33%)	33 (29%)	0,548 [-10; 18]	63 (30%)
Нет	62 (67%)	82 (71%)		144 (70%)
Госпитализации за период наблюдения				
Да	27 (29%)	30 (26%)	0,64 [-10; 17]	57 (28%)
Нет	65 (71%)	85 (74%)		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.				

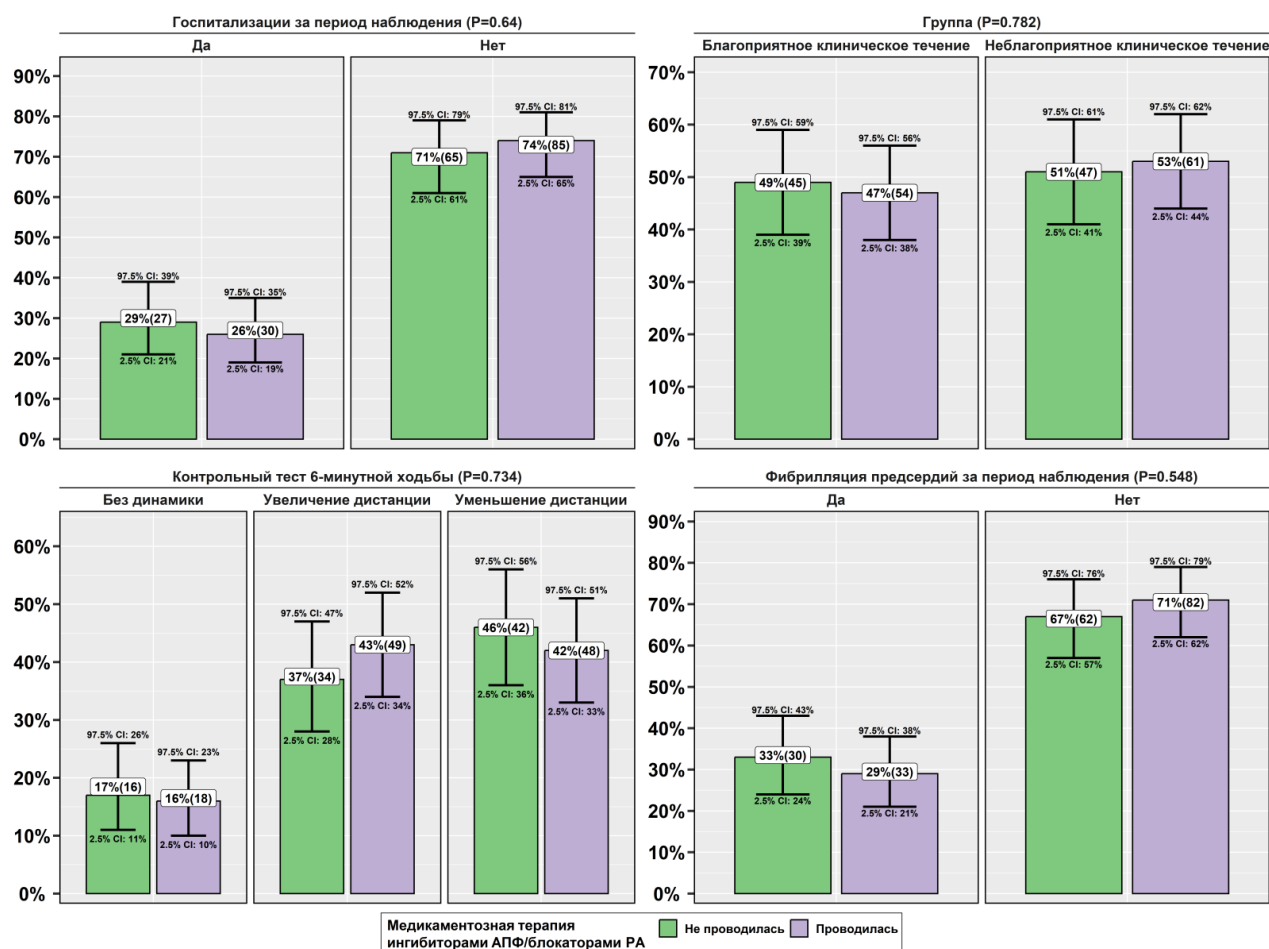


Рисунок 47 - Распределение пациентов по категориальными клиническим исходам в зависимости от проведения медикаментозной терапии ингибиторами АПФ/блокаторами АРА

Обнаружены статистически значимые различия по частоте фибрилляции предсердий ($p=0,017$) за период наблюдения в зависимости от проведения медикаментозной терапии спиронолактоном (рисунок 46). При проведении медикаментозной терапии фибрилляция предсердий встречалась на 20% (95% ДИ: 6, 35) реже, чем при ее отсутствии. Статистически значимых различий по частоте категориальных клинических исходов в зависимости от проведения медикаментозной терапии бетаблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами АПФ/АРА выявлено не было (рисунки 44, 45, 47).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушения структуры сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, регистрируемые по характерным полисомнографическими паттернам, а также соответствующие им клинические проявления, в последние годы являются предметом активного изучения. Однако прогностическое значение оцениваемых в соответствии со стандартным протоколом показателей полисомнографического исследования у пациентов с сердечной недостаточностью остается неопределенным. К наиболее распространенным нарушениям сна в данной когорте большинство экспертов относят типичные для хронической инсомнии расстройства: нарушения инициации сна, регистрируемые почти у 50% пациентов, и нарушения поддержания сна, которые встречаются по данным крупных наблюдательных исследований не менее чем у 20 % женщин и 23% мужчин [310]. Сокращение продолжительности и фрагментация сна в дальнейшем принимают затяжной характер и прогрессируют, способствуя постепенному развитию хронической инсомнии, важную роль в патогенезе которой играет постоянная гиперсимпатикотония. В свою очередь, гиперактивация симпатической нервной системы неизбежно приводит к ухудшению течения сердечной недостаточности и увеличению общих сердечно-сосудистых рисков. В качестве другого значимого патогенетического механизма развития инсомнии у больных с сердечной недостаточностью рядом авторов рассматривается стимуляция системной воспалительной реакции. Так, в исследовании McAlpine C.S. и соавт. было выявлено, что фрагментация сна у мышей приводит к активации Ly-6C моноцитов, обладающих выраженным провоспалительным и атерогенным потенциалом [311]. Развитие хронической инсомнии при ХСН, по данным проведенных ранее исследований, характеризуется ухудшением функционального класса по NYHA [312], а свойственные инсомнии полисомнографические признаки фрагментации сна проявили себя в качестве независимых предикторов неблагоприятных исходов при ХСН [313].

Кроме того, ухудшению клинического прогноза способствует увеличение при инсомнии вероятности развития тревоги и депрессии [314], а также риска формирования когнитивных нарушений и даже деменции, ассоциированных с выраженным дефицитом REM-сна и персистирующей гипоксией головного мозга, наиболее проявляющихся при наличии дыхательных расстройств во сне [315].

Согласно данным литературы [310], нарушения нормальной структуры сна у пациентов с сердечной недостаточностью проявляются при анализе полисомнограммы увеличением времени латентности ко сну, времени бодрствования после наступления сна (WASO), увеличением индекса микропробуждений (arousals) (ArI), снижением эффективности сна, а также сокращением представленности глубоких стадий медленноволнового сна и REM-сна. Результаты крупнейшего многоцентрового observationalного исследования Sleep Heart Health Study (SHHS) с участием 543 пациента с ХСН и средним периодом наблюдения 10.4 ± 3.3 лет продемонстрировали значимое увеличение в данной группе индекса микропробуждений и показателя WASO, а также снижение значений эффективности сна (SE), по сравнению с группой пациентов без ХСН [313]. При этом значимые ассоциации показателей WASO (увеличение на 1 минуту, OR 1,003; 95%ДИ 1,002-1,005, $P < 0.001$) и SE (снижение на 1 %; OR 0,986; 95% ДИ 0,978-0,993; $p < 0,001$) с наличием сердечной недостаточности сохранялись в ходе проведенного многофакторного анализа с учетом возможного влияния возраста, пола, ИМТ, курения, злоупотребления алкоголем, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, общей продолжительности сна, а также величины ИАГ. Таким образом, фрагментация сна в данном исследовании отмечалась в группе пациентов с сердечной недостаточностью значительно чаще, чем в группе контроля, независимо от выраженности обструктивных нарушений дыхания во сне – как при наличии СОАС, так и при его отсутствии. Это может быть обусловлено тем, что помимо дыхательных расстройств во сне (представленных синдромом обструктивного апноэ во сне и центральным апноэ сна в виде дыхания Чейна-Стокса), частыми причинами этих нарушений у пациентов с сердечной недостаточностью являются диспноэ и ортопноэ, болевой

синдром в грудной клетке и ночная полиурия, провоцируемая диуретической терапией [316]. Необходимо отметить, что синдром апноэ во сне был диагностирован лишь у 50,8 % участников исследования SHHS, а его среднетяжелая и тяжелая форма (ИАГ \geq 15 в час) лишь у 20.5% участников [313]. В связи с этим полученные в SHHS результаты не могут в полной мере быть экстраполированы на всю популяцию пациентов с сердечной недостаточностью и клинически выраженным СОАС.

Попытки оценить прогностическую роль конкретных полисомнографических параметров в отношении наступления неблагоприятных клинических исходов при сердечной недостаточности уже предпринимались в ряде исследований последних лет, однако в них принимали участие в основном пациенты с СНСнФВ [317]. Так, в недавно опубликованной работе Медведевой Е. и соавт. [318] была проведена оценка прогностической роли основных полисомнографических параметров у 123 пациента с сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации, период их наблюдения составил 8 лет. У подавляющего большинства больных (118) ФВ была менее 50% . При этом прогностическое значение продемонстрировали всего 2 из исследуемых полисомнографических параметров: WASO и представленность 2 стадии медленноволнового сна в % (S_2). По результатам исследования выживаемость в течение 8 лет составила 5% при WASO $>$ 40 мин по сравнению с 8% при WASO \leq 40 мин, и 3% при S_2 $<$ 44% по сравнению с 19% \geq 44%. Значимая прогностическая роль показателя WASO была подтверждена и в других более масштабных исследованиях. В работе Yan B. и соавт. с включением 3810 пациентов с сердечной недостаточностью, преимущественно также СНнФВ, было выявлено достоверное увеличение сердечно-сосудистой смертности при WASO $>$ 78 мин (ОШ 2,240; 95% ДИ, 1,377-3,642; $p=0,001$) [319]. Увеличение величины WASO при СНнФВ может в значительной мере определяться нарастанием ортопноэ в горизонтальном положении в ночной период со вторичными пробуждениями и не имеет непосредственной связи с эпизодами апноэ, данный механизм будет менее значим у пациентов с СНсФВ, у которых эпизоды ночного ортопноэ встречаются

значительно реже. В этой связи при исследовании пациентов с сочетанием СНсФВ и СОАС особый интерес представляет показатель RERA, оценивающий исключительно arousals, связанные с эпизодами обструктивного апноэ. Прогностическая роль данного показателя при сердечной недостаточности изучена крайне мало, подобные исследования практически не представлены в доступных литературных источниках.

При анализе полученных в нашем исследовании данных были выявлены закономерности изменений структуры сна, принципиально сходные с ранее опубликованными другими авторами, отражающие его фрагментацию и дефицит «глубоких» стадий при неблагоприятном характере клинического течения сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС. В нашей работе указанные ассоциации проявились в не достигшей критериев статистической достоверности тенденции к увеличению индекса arousals (ArI), времени WASO и снижению эффективности сна (SE), а также в достоверном уменьшении представленности доли REM и медленноволнового сна в группе пациентов с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности. Указанные ассоциации распространялись и в отношении важнейшего в прогностическом аспекте из исследуемых клинических исходов – наступления повторных госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистой патологией. Исключением явилось отсутствие значимых различий средних значений эффективности сна и показателя ArI в группах с повторными госпитализациями и без них.

Исходно имеющиеся умеренно выраженные нарушения нормальной структуры сна в виде увеличения индекса микропробуждений (ArI), времени WASO и снижения эффективности сна (SE) у подавляющего большинства включенных в исследование, а также отсутствие их статистически значимых ассоциаций с клиническими исходами, может быть связано с особенностями исследуемой выборки. Дело в том, что для работников железнодорожного транспорта, в особенности отвечающих за обеспечение безопасности движения поездов, характерен повышенный уровень тревоги и психологический фенотип «гиперреактора», предрасполагающий к указанным нарушениям структуры сна

[320]. Дополнительным существенным фактором, способствующим фрагментации сна и уменьшению его глубины, несомненно, является сменный график работы у работников исследуемой нами профессиональной группы [321]. В связи с этим, с учетом поставленных нами задач исследования, особого внимания заслуживает более специфичный в отношении дыхательных расстройств показатель, отражающий фрагментацию сна, – RERA, продемонстрировавший ряд важных ассоциаций в нашем исследовании.

Так, при анализе вероятных ассоциаций основных параметров, характеризующих структуру сна, с функциональным статусом пациентов, оцениваемым по изменению дистанции ТШХ, была выявлена тенденция к увеличению дистанции ТШХ при меньших значениях показателя RERA, достигшая уровня статистической достоверности при использовании дополнительной процедуры апостериорных попарных сравнений (рис 7). Остальные исследуемые полисомнографические показатели при этом себя никак не проявили.

Прогностическое значение в отношении риска развития фибрилляции предсердий в нашей работе значимо также продемонстрировал RERA и, в меньшей степени, - представленность REM и медленноволнового сна. Таким образом, наиболее устойчивые ассоциации как с достижением выбранной в нашем исследовании комбинированной конечной точки, так и отдельных ее компонентов – повторных госпитализаций, динамики дистанции по ТШХ, риска развития фибрилляции предсердий, были получены в отношении показателя индекса микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями – RERA. Выявленные в нашей работе ассоциации, указывающие на прогностическую значимость данного параметра у пациентов с сердечной недостаточностью и СОАС могут быть не случайны и объясняться его особой ролью. Данный показатель по сути отражает две важные патогенетические составляющие при данной коморбидности: с одной стороны, он тесно связан с обструктивными нарушениями дыхания, поскольку инициируется эпизодами апноэ, с другой - является одним из основных индикаторов фрагментации сна и нарушений нормальной структуры сна в целом у

этих пациентов. С учетом этого параметр RERA может рассматриваться не только как один из потенциальных прогностических маркеров ХСН, ассоциированной с СОАС, но и в качестве предмета изучения патогенеза данной коморбидности в целом с возможным использованием при разработке патогенетически обоснованных лечебных стратегий для данной когорты пациентов.

Дыхательные расстройства, как обструктивного, так и центрального типа, по мнению большинства экспертов, вносят существенный вклад в структурные нарушения сна и формирование инсомнии при сердечной недостаточности [322], однако с учетом наличия при ХСН ряда других факторов негативно влияющих на сон, роль дыхательных нарушений в развитии инсомнии в этой когорте пациентов требует более детальной оценки. Это определяет необходимость более глубокого анализа отдельных полисомнографических параметров, оценивающих как процессы дыхания во сне, так и нарушения структуры сна, с исследованием их возможных ассоциаций с характером клинического течения сердечной недостаточности и выявлением реализующих их патогенетических механизмов. Исследование взаимосвязи показателей, отражающих структуру и качество сна (WASO, ArI, SE, представленность отдельных стадий сна), с параметрами дыхания во сне может помочь в определении конкретных механизмов прогрессирования сердечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых осложнений при данной коморбидности. Результаты последних работ свидетельствуют о существенном различии взаимосвязей дыхательного и гипнографического паттернов полисомнограммы при СОАС и центральном апноэ сна, регистрируемым у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, Simms T. и соавт. [323] при изучении полисомнограмм пациентов с СНнФВ, имеющих обструктивные и центральные дыхательные расстройства, выявили, что микропробуждения (arousels) следовали непосредственно после эпизодов обструктивного апноэ во сне и значение ArI в отдельных временных интервалах соответствовали величине ИАГ. Для пациентов с центральным апноэ сна такая закономерность была нехарактерна: arousels регистрировались с существенной задержкой времени после центрального апноэ и временные интервалы между

этими событиями существенно различались на протяжении общего периода регистрации. Значительно различались по величине и соответствующие индексы – AHI и ИАГ. Анализируя полученные данные, авторы делают предположение об отсутствии прямой причинно-следственной связи между центральными апноэ и arousels, в то время как, по-мнению авторов, у пациентов с СОАС более вероятна «защитная» или «компенсаторная» роль «микроробуждений», направленная на уменьшение риска гипоксии. Определенным подтверждением этой гипотезы, могут быть полученные в других исследованиях свидетельства уменьшения AHI и фрагментации сна в целом на фоне эффективного устранения обструктивных нарушений дыхания при проведении аппаратной CPAP-терапии [324]. Обращает на себя внимание, что при наличии центрального апноэ сна аппаратная CPAP-терапия не оказывала значимого влияния на данные полисомнографические показатели, что было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании с участием 256 пациентов с ХСН и ЦАС, выполненном Ruttanaumrawan P. и соавт. [325]. Таким образом, накопленные результаты уже завершившихся исследований указывают на достаточно тесную связь нарушений дыхания и патологической фрагментации сна, а также на ассоциацию оценивающих их полисомнографических показателей, у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания.

Традиционно общепринятым критерием, определяющим тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне, а также основным инструментом классификации тяжести СОАС, является показатель ИАГ [306]. Однако прогностическое значение этого показателя окончательно не определено. При анализе последних публикаций по данной тематике обращает на себя внимание отсутствие значимых ассоциаций степени тяжести дыхательных расстройств во сне, оцениваемой по ИАГ, с риском сердечно-сосудистых осложнений. Чувствительность ИАГ в отношении тяжести обструктивных расстройств дыхания во сне все больше подвергается серьезным сомнениям со стороны экспертов [326]. Что касается недостатков данного маркера, указывают на его недостаточную корреляцию с основными клиническими проявлениями СОАС:

нарушением сна, храпом, дневной сонливостью, а также не очень высокую валидность и диагностическую специфичность, что наглядно проявляется в достаточно большом разбросе количественных значений при классификации тяжести СОАС [327]. В связи с этим эксперты все чаще указывают на преимущество использования оценки влияния на клинические исходы и качество жизни пациентов с СОАС вместо уровня ИАГ в качестве основной терапевтической цели и выбора критерия эффективности при планировании клинических исследований [328]. В роли альтернативных диагностических критериев авторами предлагаются другие функциональные полисомнографические параметры (значение средней ночной сатурации (SpO_2 ср), индекс десатурации (ИД), общее время ночной десатурации с $SpO_2 < 90\%$, (-RERA) [329], а также отдельные биохимические биомаркеры, в том числе отражающие воспалительную активность [330].

В отдельных исследованиях была продемонстрирована важная роль этих параметров при сердечной недостаточности. Gellen В. и соавт. в исследовании показали значимое ухудшение клинического прогноза у пациентов с СНнФВ и СОАС при значении SpO_2 ср $< 88\%$ [331].

В нашем исследовании ИАГ продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении развития комбинированной конечной точки (неблагоприятного характера клинического течения сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС), а также ее отдельных составляющих: риска повторных госпитализаций и развития фибрилляции предсердий. При этом данный параметр не имел значимых ассоциаций с динамикой дистанции, определяемой по ТШХ, соответственно, не коррелировал с важнейшим для пациентов с ХСН критерием функционального статуса и качества жизни пациента. Напротив, другой исследуемый параметр – индекс десатурации – показал выраженные ассоциации как с комбинированной конечной точкой, так и со всеми ее отдельными составляющими, которые, необходимо отметить, не достигли уровня достоверности, продемонстрировав весьма близкие к нему значения критерия Р (0.058 для комбинированной точки, 0.068 для повторных

госпитализаций, 0.088 для динамики дистанции ТШХ, 0.055 для фибрилляции предсердий). При использовании дополнительного попарного сравнительного апостериорного сравнения данные ассоциации становились значимыми. Прогностическая роль индекса десатурации у пациентов с СНсФВ и СОАС, безусловно, требует дальнейшего уточнения, как и его диагностическая ценность. При определении ИД, в отличие от ИАГ, учитываются не все эпизоды прекращения дыхательной активности во сне, а лишь те, которые сопровождаются значимой гипоксемией. Это увеличивает патогенетическое значение данного параметра, поскольку именно гипоксемия является важнейшим триггером ряда основных патологических процессов, таких как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление.

Показатель SPO_{2cp} при демонстрации отчетливой тенденции к снижению в группах с достижением комбинированной конечной точки и ее отдельных компонентов не проявил статистически значимого прогностического значения ни по одному из исследуемых клинических исходов, что может указывать на меньшую, по сравнению с другими исследуемыми параметрами – ИД и ИАГ, его чувствительность и специфичность при данной коморбидности. Дополнительным фактором, снижающим диагностическую и прогностическую роль данного показателя, является то, что все участники нашего исследования страдали ожирением в легкой и умеренной степени с неизбежным развитием дыхательной недостаточности по типу гиповентиляции, оказывающим независимое негативное влияние на уровень SPO_{2cp} .

Уточнению вероятной патогенетической роли нарушений сна в формировании характерного для пациентов с СОАС и СНсФВ ремоделирования сердца способствует изучение возможных взаимосвязей, оцениваемых при полисомнографии показателей сна с динамическими изменениями эхокардиографических параметров. Наиболее выраженные ассоциации с динамикой эхокардиографических параметров в нашей работе мы наблюдали для показателя RERA, что может также указывать на его важную прогностическую роль в отношении ключевых процессов ремоделирования сердца при СОАС. По

результатам проведенного регрессионного анализа, значения показателя RERA ассоциировались с отчетливым увеличением в динамике значений ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, СДЛА, LAVI. Таким образом, исходный рост количества пробуждений, связанных с остановками дыхания во сне, сопровождался в нашей работе увеличением вероятности формирования эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка преимущественно по концентрическому типу, диастолической, а впоследствии и систолической его дисфункции, а также постепенным развитием легочной гипертензии. При этом наиболее отчетливо определялись ассоциации RERA именно с развитием концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, проявляя при этом наибольший уровень доказательности. Ведущим фактором, способствующим развитию гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с СОАС, является перегрузка левых камер сердца избыточным давлением на фоне развития системной артериальной гипертензии. В свою очередь, одним из существенных факторов формирования артериальной гипертензии при СОАС, помимо хронической гипоксии, является характерная для данного синдрома фрагментация сна. На значение фрагментации сна в развитии артериальной гипертензии при СОАС ранее в своих исследованиях указывали и другие авторы [332]. Комбинированный характер показателя RERA, сочетающий в себе одновременно оценку как факта апноэ, так и основной признак фрагментации сна – активацию головного мозга с переходом в его более поверхностную стадию, наделяет данный полисомнографический параметр дополнительными диагностическими и прогностическими возможностями. С учетом определяющего значения ренин-ангиотензиноподобной системы в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка в сочетании с относительным дефицитом системы натрийуретических пептидов в условиях длительно персистирующей артериальной гипертензии показатель RERA может потенциально приобретать свойства ориентира для выбора патогенетической терапии. Данная гипотеза, безусловно, требует проверки в более масштабных дополнительных исследованиях. Среди других полисомнографических

параметров, также ассоциированных в нашем исследовании с формированием в динамике эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, заслуживают внимания маркеры ночной гипоксемии: показатели средней ночной сатурации (SPO₂ср) индекса десатурации (ИД); хотя полученные взаимосвязи и менее убедительны, чем для RERA. Данные ассоциации вполне укладываются в традиционные представления о гипоксии как об одном из значимых триггеров системной артериальной гипертензии и мощном стимуле для формирования гипертрофии миокарда левого желудочка [6]. Единственным полисомнографическим показателем, продемонстрировавшим значимую ассоциацию с нарастанием в динамике выраженности диастолической дисфункции, в нашем исследовании стал ИАГ. Это согласуется и с данными исследований других авторов. Очень показательна в этом отношении работа Bitter T. и соавт. (2008), дизайн которой имеет некоторые схожие с нашим исследованием черты [159]. В данном исследовании приняли участие пациенты с СНсФВ (ФВ>50%), которым проводился поиск дыхательных расстройств во сне с помощью кардиореспираторного мониторинга, в результате - у 39,8% был диагностирован СОАС. Существенно, что 88% с выявленным СОАС имели при этом артериальную гипертензию. Далее авторы поделили всех участников на подгруппы в зависимости от степени диастолической дисфункции и проанализировали затем значения основных параметров дыхания во сне для каждой из них. При отсутствии каких-либо значимых различий по SPO₂ср и ИД авторы также получили достоверные ассоциации ИАГ с выраженностью диастолической дисфункции. Указанные тенденции, сопоставимые с результатами нашего исследования, подвергают сомнению патогенетическую роль хронической ночной гипоксемии как основного и определяющего механизма сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС. Косвенно на это указывает и умеренная степень средней ночной гипоксемии у участников нашего исследования: средние значения SPO₂ у всех пациентов превышали критически важный с точки зрения инициации заместительной кислородотерапии уровень 90% [333]. По-видимому, наряду с хронической гипоксемией, в исследуемой когорте пациентов не менее

важное патогенетическое значение имеют и другие факторы, такие, как выраженная гемодинамическая перегрузка левых и правых камер сердца при резком возрастании внутрибрюшного давления на пике эпизода апноэ или стимуляция симпатической системы на фоне фрагментации сна, требующие более тщательного дальнейшего изучения.

Обращает на себя внимание отсутствие каких-либо значимых ассоциаций у всех исследуемых полисомнографических показателей с динамикой эхокардиографических параметров правых отделов сердца. Это может косвенно указывать на менее значимое прямое влияние нарушений дыхания во сне на ремоделирование правых отделов сердца, в отличие от левых. Определенную роль в этом могли сыграть и объективные трудности в диагностике эхокардиографических маркеров ремоделирования правых камер сердца, а также специфический характер ремоделирования правых отделов сердца, предполагающий отсутствие каких-либо структурных изменений на ранних стадиях, в отличие от левых отделов.

Еще одним активно изучаемым в последнее время клиническим маркером СОАС является выраженность дневной сонливости, оцениваемая по валидизированному опроснику Эпворта. Представления авторов публикаций о распространенности дневной сонливости, а также ее патогенетической роли и прогностическом значении у пациентов с сердечной недостаточностью и СОАС, весьма неоднозначны. Другие эксперты в ходе проведенных исследований пришли к выводу, что в целом дневная сонливость менее характерна при сочетании СОАС и сердечной недостаточности, чем у пациентов с СОАС, не имеющих сердечную недостаточность [334]. Так, в исследовании Artz M. и соавт. была показана меньшая распространенность дневной сонливости у пациентов с СОАС при наличии у них сердечной недостаточности ($p < 0.01$) [335]. В большинстве других проведенных исследований пациенты, имеющие сочетание СОАС с сердечной недостаточностью, при оценке по шкале Эпворт имели количество баллов, в среднем сопоставимое с уровнем здоровых добровольцев (не превышающее 10 баллов) [336]. Авторы исследований обращают внимание также

на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью наличие или отсутствие синдрома обструктивного апноэ во сне значимо не влияет на выраженность дневной сонливости по шкале Эпворта, практически соответствуя при этом уровню здоровых лиц [337].

В качестве наиболее вероятной причины снижения дневной сонливости при сердечной недостаточности в публикациях чаще упоминают гиперактивацию симпатической нервной системы у пациентов с сердечной недостаточностью, что способствует увеличению латентности ко сну у этой категории больных [338].

В отдельных работах указывается на несовершенство использования самого опросника Эпворта при оценке дневной сонливости у данной категории пациентов. Так, при использовании объективной инструментальной оценки дневной сонливости с помощью теста множественной латентности ко сну в работах Chervin R.D. и соавт. (1999) и Abrishami A. и соавт. (2010) полученные результаты значительно отличались от результатов тестирования по шкале Эпворт [339, 340]. Другие исследования, напротив, подтвердили высокую чувствительность и специфичность тестирования по шкале Эпворта [341]. Тем не менее использование данного опросника является в настоящее время наиболее доступным валидизированным методом оценки дневной сонливости. Однако использование опросников в отдельных профессиональных группах, в том числе среди принявших в нашем исследовании работников локомотивных бригад, осложняется дополнительно риском увеличения ложноотрицательных ответов. Работники часто искажают объективную информацию при ответе на вопросы, опасаясь, что это может негативно отразиться на их профессиональном маршруте. На это указывают ранее опубликованные данные исследований с участием работников этой профессиональной группы. Так, по данным М.С. Буниатяна и соавт., при опросе 100 работников железнодорожного транспорта с СОАС по опроснику Эпворт лишь у 40 были выявлены признаки выраженной дневной сонливости, которые в последующем не соответствовали тяжести СОАС при проведении полисомнографии [342].

Соответствуя в целом данным проведенных ранее исследований для других фенотипов ХСН и СОАС, в нашем исследовании уровень дневной сонливости, оцениваемый по шкале Эпворт, не показал статистически значимых корреляций с наступлением ни одного из исследуемых клинических исходов при отмечаемой общей тенденции к увеличению среднего балла при наступлении неблагоприятных клинических событий. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что в данной когорте пациентов степень дневной сонливости, оцениваемая с помощью опросника, не может рассматриваться в качестве одного из основных прогностических маркеров, но вполне вероятно, что оценка прогностической роли дневной сонливости может быть иной при использовании объективных инструментальных диагностических методов, например, теста множественной латентности ко сну.

При исследовании вероятных генетических детерминант клинических исходов у пациентов СНсФВ и СОАС наибольший интерес представляют данные, полученные при изучении полиморфизмов генов металлопротеиназ и гипоксией индуцируемого фактора-1 (HIF-1).

По имеющимся данным, изменения экспрессии транскрипционного фактора HIF в значительной степени определяются его генетическим полиморфизмом, что в дальнейшем влияет на резистентность организма к гипоксии и может модифицировать течение целого ряда заболеваний [343].

На данный момент в литературных источниках упоминается о 34 однонуклеотидных полиморфизмах в гене HIF-1 α , которые были протестированы на ассоциацию с 49 заболеваниями [74]. При этом для 16 однонуклеотидных полиморфизмов были выявлены значимые ассоциации с 40 различными заболеваниями, в том числе с 14 типами рака [344]. Наиболее изученными полиморфизмами, по данным литературы, являются rs11549465 C>T и rs11549467 T>C, выявленные в домене кислород-зависимой деградации последовательности ДНК гена HIF-1 α . Эти полиморфизмы приводят к замене пролина на серин (Pro582Ser; C1772T) и аланина на треонин (Ala588Thr; A1790G) соответственно [345]. Данные полиморфизмы HIF-1 α , по представленным в литературе

исследованиям, чаще других ассоциируются с сердечно-сосудистыми рисками, в том числе и у пациентов с СОАС [346]. Так, для полиморфизмов rs11549465 C > T и rs11549467 T > C показана ассоциация с риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [347].

Полученные в нашей работе ассоциации генотипа T/T исследуемого полиморфизма могут указывать на наличие вероятной генетической предрасположенности к развитию СОАС. Необходимо отметить выявление ассоциаций определенных генотипов полиморфизма 1772C>T, rs11549465 с тяжестью СОАС и в опубликованных ранее работах. Так, по данным Т.И. Балабанович и соавт. [348], генотип C\T и аллель T полиморфного варианта C1772T гена NIF-1 α также были ассоциированы с высоким риском развития СОАС у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС и фибрилляцией предсердий. При этом выделенный генотип мог быть ассоциирован соответственно как с СОАС, так и с имеющейся уже сердечно-сосудистой патологией. В нашей работе ИБС и хроническая фибрилляция предсердий являлись критериями исключения из исследования, и манифестация сердечно-сосудистой патологии (за исключением контролируемой медикаментозно артериальной гипертензии) отмечалась уже после включения в исследование на фоне имеющихся выраженных обструктивных нарушений дыхания во сне. Развитие пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий, несомненно, способствует ускорению темпов ремоделирования миокарда и более быстрому прогрессированию ХСН.

В опубликованных ранее работах авторы рассматривают NIF-1 α в качестве одного из ключевых медиаторов, ответственных за инициацию и поддержание процессов фиброобразования миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий [349]. Выявление возможной генетической предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий у пациентов с СОАС в перспективе может быть полезно при решении клинических вопросов начала антиаритмической и антитромботической терапии у наиболее уязвимых в этом отношении пациентов.

Обнаруженная нами ассоциация уже упомянутого генотипа с исходным уровнем NT-proBNP, вероятно, отражает начальные признаки ремоделирования сердца на фоне выраженного СОАС, прогрессирование которого сопровождается неизбежным повышением давления, как в малом, так и в большом круге кровообращения. На наличие возможной генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым осложнениям у пациентов с СОАС в определенной степени могут указывать и выявленные нами достоверные ассоциации все того же генотипа T/T исследуемого полиморфизма с отдельными эхокардиографическими параметрами: размерами левого и правого предсердий, фракционным изменением площади правого желудочка. Отсутствие корреляций с другими эхокардиографическими параметрами – ФВ ЛЖ, размерами левого желудочка, выраженностью легочной гипертензии, вероятно, связано с тем, что они относятся к более поздним маркерам ремоделирования сердца у пациентов с СОАС, и изменения этих параметров развиваются на более поздних этапах прогрессирования сердечной недостаточности на фоне СОАС.

Полученные результаты указывают на потенциальную возможность использования в ближайшей перспективе генотипирования молекул HIF-1 α для стратификации сердечно-сосудистых рисков и построения персонализированной стратегии лечения пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. В публикуемых в последние годы исследованиях рассматривается также возможность фармакологического терапевтического воздействия непосредственно на сигнальный путь, опосредованный HIF-1 α [350], и выделение генетических предикторов патогенетической роли HIF-1 α в развитии сердечно-сосудистых осложнений в этой связи также может иметь определенное практическое значение.

Другим перспективным направлением генетических исследований изучаемой коморбидности является оценка прогностической роли генов металлопротеиназ. Доступные литературные источники содержат весьма ограниченный объем информации об исследовании генетических полиморфизмов, отвечающих за экспрессию металлопротеиназ, чаще упоминаются гены,

кодирующие ММП-9 [37]. Результаты этих работ были достаточно противоречивы. Так, в работе китайских исследователей было показано преобладание полиморфизма 1562 С/Т у пациентов с выраженным СОАС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [351]. Напротив, в публикации турецких авторов указывается на преобладание полиморфизма 1626 С/Т в этой когорте пациентов [352]. Информация о подобных исследованиях для российской популяции в доступных источниках не представлена. Значительно меньше информации представлено по исследованию ММП-2. В имеющихся немногочисленных источниках указывается на отсутствие достоверных ассоциаций с выраженностью обструкции дыхательных путей [353]. Более того, в отдельных исследованиях [354] было продемонстрировано снижение уровня ММП-2 у пациентов с тяжелой формой СОАС.

Выявленные в ходе проведенного анализа достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 с неблагоприятным характером клинического течения СНсФВ на фоне СОАС могут указывать на вероятную генетическую предрасположенность к прогрессированию заболевания, которая может реализоваться через изменение активности данной металлопротеиназы. Дальнейшие патогенетические эффекты могут быть опосредованы уже известными реакциями, запускающими процессы фиброобразования и стимулирующими ремоделирование миокарда и сосудистой стенки. По имеющимся данным, активность ММП-9, определяемая непосредственно в сыворотке крови, носит весьма динамичный характер, а соответствующие лабораторные методики обладают низкой специфичностью, что существенно снижает их диагностическую ценность [355]. В связи с этим поиск надежного генетически обусловленного маркера, ассоциированного с активностью данного фермента, имеет особое значение. Отсутствие выявленных достоверных корреляций исследуемого генотипа с эхокардиографическими параметрами ремоделирования свидетельствует о достаточно раннем этапе развития СНсФВ, предшествующем значимым структурным изменениям камер сердца, что также представляет значительный интерес в практическом аспекте. Стратификация

риска на ранней стадии развития ХСН позволяет своевременно определить и реализовать необходимые лечебные стратегии задолго до развития наиболее опасных осложнений. Достоверные ассоциации исследуемого полиморфизма в нашей работе были выявлены лишь с одним из компонентов комбинированной конечной точки, а именно с функциональным параметром, достаточно чувствительным к прогрессированию ХСН, – тестом 6-минутной ходьбы, что может указывать на активное участие ММП-9 в наиболее ранних этапах развития ХСН. Отсутствие генетических корреляций с нарушениями сердечного ритма и наступлением классических конечных точек, характеризующих развитие фатальных осложнений - инфаркта, инсульта и летального исхода, помимо вероятно, недостаточного периода наблюдения, было также обусловлено отсутствием значимых структурных изменений камер сердца за это время. Отсутствие достоверных корреляций ММП-2 с течением ХСН на фоне СОАС в целом соответствует информации, представленной в доступных литературных источниках [356]. Выявление генотипа, ассоциированного с повышенными рисками прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с СОАС, открывает в перспективе пути выработки дифференцированного подхода к лечению этой когорты пациентов с дополнительным при необходимости подавлением процессов фиброобразования и воспалительной реакции, своевременным подключением респираторной поддержки, более строгим контролем за другими сердечно-сосудистыми факторами риска у этих пациентов.

Характер прогрессирования СНсФВ, сопровождаемые его клинические события и вероятность наступления неблагоприятных клинических исходов во многом определяются процессами структурного ремоделирования сердца. Эхокардиографические маркеры структурного и функционального патологического ремоделирования становятся при этом важными предикторами неблагоприятного клинического прогноза у этой категории пациентов.

Представленные в литературных источниках данные о прогностической роли отдельных эхокардиографических параметров у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с СОАС, весьма ограничены и

неоднозначны. Так, в работе Peters A.J. и соавт. (1997) исследовался целый набор параметров, полученных при инструментальных методах исследования, в том числе и эхокардиографических (ФВ, размеры камер сердца), у пациентов с СОАС и сердечной недостаточностью, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, половина из которых к моменту исследования уже перенесла острый инфаркт миокарда. При этом ни один из исследуемых эхокардиографических параметров не продемонстрировал значимых ассоциаций с неблагоприятными клиническими исходами [357]. Возможно, это связано с особенностями выборки пациентов: перенесенные острые коронарные события были мощными предикторами неблагоприятных исходов и могли нивелировать прогностическое значение других факторов, кроме того, существенную долю участников исследования составили пациенты со сниженной ФВ.

При более позднем (2014) исследовании похожей выборки пациентов – перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом ST сегмента и диагностированным СОАС – китайскими исследователями напротив были получены убедительные признаки ассоциации ряда изучаемых эхокардиографических параметров с неблагоприятными клиническими исходами [358]. У пациентов с СОАС, перенесших острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смертность за 24 месяца наблюдения составила 12,4% при аналогичном значении 3,7% у пациентов, не имеющих СОАС, а также чаще отмечались нефатальные повторные инфаркты миокарда и потребность в экстренной реваскуляризации. Более частое наступление неблагоприятных клинических исходов в группе с СОАС сопровождалось достоверным увеличением значений массы миокарда левого желудочка ($p=0,012$), толщины межжелудочковой перегородки ($p=0,015$) и толщины задней стенки левого желудочка ($p=0,045$). В группе пациентов, не имеющих СОАС с лучшим клиническим прогнозом, в данном исследовании были выше значения ФВ ($p=0,038$), а также лучше показатели диастолической функции левого желудочка, оцениваемые по соотношению E/A ($p<0,001$). Стоит отметить, что все участники этого исследования имели сохранную фракцию выброса левого желудочка.

Очевидно, что существенный вклад в наступление неблагоприятных клинических событий в данном исследовании также был связан в большей степени с перенесённым инфарктом миокарда, а роль СОАС была значимым, но все же дополнительным фактором. В нашем исследовании с целью более детальной и избирательной оценки влияния СОАС на наступление конечных на этапе отбора пациентов исключалась ИБС.

В качестве наиболее сильных эхокардиографических предикторов наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции пациентов с СОАС (независимо от имеющейся сердечной недостаточности) в литературе чаще упоминаются признаки формирующейся гипертрофии миокарда левого желудочка [359]. Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ имеют наибольшее прогностическое значение в отношении клинических исходов у этих пациентов [360]. По результатам метанализа Cuspidi С. и соавт., включившего данные 9 исследований с общим числом 3044 наблюдаемых пациентов с установленным диагнозом СОАС и опубликованного в 2020 г. в журнале *American Journal of Hypertension* [151], признаки ГЛЖ встречались примерно у четверти пациентов с СОАС, при этом более распространенным фенотипом у пациентов с СОАС был концентрический тип ГЛЖ. Соотношение концентрический тип ГЛЖ/эксцентрический тип ГЛЖ у пациентов с СОАС составило 1,5, а у пациентов без СОАС 0,9. степень гипертрофии миокарда левого желудочка коррелировала с тяжестью СОАС.

По мнению большинства экспертов, именно концентрический вариант ГЛЖ у пациентов с СОАС ассоциируется со значимым ухудшением клинического прогноза у этих пациентов [361]. Некоторые сложности в интерпретации опубликованных ранее данных связаны с расхождением различных авторов в вопросе выбора диагностических критериев при определении типа гипертрофии миокарда левого желудочка. Достаточно распространенным является традиционный подход, основанный на оценке индекса относительной толщины стенок миокарда левого желудочка (ИОТ), оцениваемого по формуле: «ИОТ=(2хТЗСд)КДР» [362]. Однако в ряде более поздних зарубежных

исследований авторами используется альтернативная классификация, предложенная авторами The Dallas Heart Study [361], с выделением ряда фенотипов гипертрофии миокарда левого желудочка, определяемых с учетом массы миокарда левого желудочка и его конечно-диастолического объема. Трудности в изучение гипертрофии миокарда вносят также особенности оценки ИММЛЖ у пациентов с ожирением, составляющими большинство пациентов с СОАС [363]. Наличие ожирения вносит существенные коррективы в определение данного показателя, в связи с чем в последних рекомендациях экспертов была предложена новая формула для его расчета у пациентов с избыточным весом [364], в то время как в отдельных более ранних исследованиях авторы придерживались стандартной методики без учета ожирения [365]. Различия в выбранных диагностических подходах, вероятно, могли повлиять на полученные в итоге результаты исследований.

В любом случае оба варианта гипертрофии – как концентрический, так и эксцентрический, безусловно, относятся к наиболее прогностически неблагоприятным паттернами ремоделирования сердца [110]. С учетом этого выявленная в проведенном нами исследовании тенденция к увеличению значений ИММЛЖ в группе с неблагоприятным клиническим течением выглядит вполне закономерной, хотя и не соответствующей статистическим критериям достоверности. Вместе с тем формированию гипертрофии миокарда должен предшествовать значительный временной интервал перегрузки левого желудочка давлением или объемом. Поэтому данный эхокардиографический параметр вряд ли можно рассматривать в качестве раннего маркера ремоделирования левого желудочка.

В этой роли более перспективным представляется оценка показателя глобальной продольной деформации миокарда. Прогностическая роль этого параметра была недавно продемонстрирована как наиболее важный эхокардиографический предиктор сердечно-сосудистой смерти и/или СН в исследованиях PARAMOUNT и TOPCAT у пациентов с ХСНсФВ [127]. Авторы публикаций указывают, что в качестве предиктора неблагоприятных событий у

пациентов с ХСНсФВ данный параметр даже превосходит такой «классический» эхокардиографический биомаркер, как ФВЛЖ [366]. По результатам проведенного исследования было показано, что у пациентов с $GLS \leq -15\%$ риск неблагоприятных событий в течение года (повторная госпитализация и сердечная смерть) выше, чем у пациентов с $GLS > -15\%$ [129]. В отдельных исследованиях [128] была продемонстрирована высокая распространенность нарушенной GLS ЛЖ при ХСНсФВ среди пациентов с ФВЛЖ $>50\%$, причем снижение GLS отчетливо коррелировало с более высокими уровнями мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP. Указанные выше ассоциации нашли подтверждение и в нашей работе, причем в проведенном нами исследовании значение продольной деформации миокарда явилось практически единственным эхокардиографическим параметром с высокой достоверностью ($p < 0.05$), ассоциированным с неблагоприятным клиническим течением ХСНсФВ на фоне артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС. Особого внимания заслуживает достоверная ассоциация снижения GLS с регистрацией повторных госпитализаций в исследуемой группе пациентов. Повторные госпитализации для пациентов с ХСН в последнее время рассматриваются в качестве одного из наиболее значимых предикторов наступления неблагоприятных клинических исходов [2]. Существенно, что выявленные закономерности, сохранялись также после выполненной поправки на возраст и массу тела, это важно, поскольку известно, что значения GLS, по данным проведенных популяционных исследований, в значительной мере снижаются с возрастом.

Данные о прогностической роли эхокардиографических параметров, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в литературных источниках представлены в значительно меньшем объеме. В исследовании Bitter T. и соавт. (2009) приняли участие 244 пациента с СНсФВ, причинами которой являлись гипертоническое сердце, ИБС и различные варианты кардиомиопатий; при этом больные имели дыхательные расстройства во сне [159]. Дыхательные расстройства были представлены как СОАС, так и ЦАС. При обработке полученных данных

выяснилось, что пациенты с СОАС преобладают при нарушенном расслаблении левого желудочка и псевдонормальном типе диастолической дисфункции левого желудочка, а при рестриктивном типе чаще встречается центральное апноэ во сне. При этом наиболее характерным для пациентов с СОАС эхокардиографическим паттерном было увеличение индексированного объема левого предсердия, превышающее значение этого показателя как у пациентов не имеющих дыхательных расстройств, так и у пациентов с ЦАС ($p < 0,005$). Кроме того, авторы исследования указывают на значимое сокращение при этом дистанции по ТШХ у пациентов с СОАС, по сравнению с пациентами без СОАС (334 ± 59 м и 423 ± 63 м; $p < 0,05$), и увеличение у них уровня NT-proBNP (643 ± 378 пг/мл при наличии СОАС и 376 ± 192 пг/мл при его отсутствии; $p < 0,05$). В работах других авторов также демонстрировалась значимая корреляция степени обструктивных дыхательных расстройств при СОАС с выраженностью эхокардиографических критериев диастолической дисфункции левого желудочка, без оценки их прогностической значимости [148].

Диастолическая дисфункция левого желудочка являлась критерием включения в наше исследование и, соответственно, присутствовала у всех пациентов. Принимая во внимание гетерогенность эхокардиографического паттерна диастолической дисфункции левого желудочка, формирующегося целым набором отдельных эхокардиографических диагностических критериев и их комбинаций, в нашей работе были проанализированы ассоциации с клиническим течением и возможная прогностическая значимость каждого из этих параметров по отдельности. В результате наиболее отчетливо были выявлены ассоциации с неблагоприятным клиническим течением и повторными госпитализациями лишь для одного из критериев диастолической дисфункции – индексированного объема левого предсердия, что согласуется и с ранее опубликованными данными. Результаты зарубежных популяционных исследований пациентов с СОАС указывают на то, что в этой когорте доля пациентов с увеличенным левым предсердием достигала 18% [367]. Из других эхокардиографических критериев диастолической дисфункции заслуживают внимания выявленные ассоциации с

неблагоприятным клиническим течением пиковой скорости трикуспидальной регургитации, однако это может быть обусловлено в значительной степени механизмами перегрузки правых отделов сердца с последующим формированием легочной гипертензии и может не иметь прямого отношения к первичному развитию диастолической дисфункции левого желудочка. Изучение ремоделирования сердца при артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС, во многом осложняется тем, что при данной коморбидности мощному патогенетическому воздействию одновременно подвергаются как левые, так и правые камеры сердца с постепенным формированием легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности.

В последние годы предпринимаются попытки исследования прогностического значения отдельных эхокардиографических показателей в аспекте ремоделирования правых отделов сердца и формирования правожелудочковой недостаточности. Так, в исследовании Kusunose K. и соавт. приняли участие 202 пациента с СНсФВ и дыхательными расстройствами во сне, имеющими эхокардиографические и клинические проявления преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточности. При подведении итогов исследования авторы сделали заключение, что значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов в данной когорте больных являются конечно-систолическая площадь правого желудочка (ОР 1,3; 95% ДИ 1,01-1,6; $p=0,038$), легочное сосудистое сопротивление (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1-1,7, $p=0,005$), индексированный объем левого предсердия (ОР 1,7; 95% ДИ 1.3-2.3; $p<0,001$), а также отношение E/A (ОР 1,4 ; ДИ 1,1-1,7, $p<0,001$). Необходимо отметить, что в данное исследование включались пациенты с дыхательными расстройствами во сне без дифференцировки на обструктивный и центральный вариант апноэ [368].

В нашей работе также была предпринята попытка оценки прогностической роли отдельных эхокардиографических параметров структуры и функции как левого, так и правого желудочков. Известны значительные сложности визуализации правых отделов сердца, усугубляющиеся избыточным отложением жировой ткани, характерным для подавляющего большинства пациентов с СОАС,

дополнительно ограничивающим ультразвуковое окно у этих пациентов. Учитывая это, а также принимая во внимание особенности патогенеза формирования правожелудочковой недостаточности с относительно более коротким в силу анатомических особенностей строения по сравнению с левым желудочком этапом переходом от диастолической дисфункции к систолической, мы ограничились изучением эхокардиографических параметров, характеризующих исключительно систолическую функцию правого желудочка. Среди них одним из наиболее доступных и хорошо изученных параметров является величина смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). По результатам анализа полученных данных были выявлены достоверные ассоциации уменьшения TAPSE с ключевыми конечными точками: неблагоприятным характером клинического течения в исследуемой группе, а также частотой повторных госпитализаций. На наличие ассоциации TAPSE с тяжестью дыхательных расстройств и клиническим прогнозом при СОАС ранее уже указывали в своих работах и другие авторы [188]. Обращает на себя внимание, что независимое использование двух различных статистических методик (корреляционный анализ и метод логистической регрессии) продемонстрировало схожий результат - максимальное предсказательное значение для одних и тех же эхокардиографических параметров: глобального продольного напряжения левого желудочка и TAPSE, отражающих, соответственно, дисфункцию левого и правого желудочков. Это имеет особое значение, учитывая патогенетические особенности СОАС с одновременным поражением как левых, так и правых камер сердца. При этом совместное использование значений данных эхокардиографических параметров в общей предсказательной модели может существенно усилить их прогностическое значение.

Построение прогностической модели при сердечной недостаточности, ассоциированной СОАС, на современном этапе, безусловно, невозможно без оценки значений ряда высокочувствительных для данной коморбидности биохимических маркеров.

Вполне закономерным выглядит выявленный в нашем исследовании исходно более высокий уровень NT-proBNP в группе пациентов с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности. Однако при этом содержание NT-proBNP значимо не различалось в зависимости от наступления таких важных клинических исходов, как повторные госпитализации и изменение дистанции по ТШХ, а проведенный регрессионный анализ не выявил значимую прогностическую роль данного биомаркера, предсказательное значение которого в отношении наступления исследуемых клинических событий было невысоким. На это мог повлиять ряд факторов. Определенный вклад в снижение прогностической значимости могли внести характерные особенности участников исследования, поскольку, по данным ранее опубликованных работ [369], такие факторы, как мужской пол и ожирение могли оказать дополнительное влияние на уровень NT-proBNP в крови, ограничив при этом его диагностическое и прогностическое значение. Ряд обширных обсервационных исследований демонстрирует значимые гендерные различия по уровню NT-proBNP с более высоким его значением у женщин [370]. Окончательно неопределена диагностическая и прогностическая роль NT-proBNP у пациентов с ожирением. По данным крупных эпидемиологических исследований, у больных с ожирением наблюдается более низкий уровень NT-proBNP [371]. Более того, в отдельных, ранее опубликованных работах авторы даже рассматривали данную тенденцию в рамках известной концепции «парадокса ожирения», характерного для фенотипа СНнФВ, основным положением которой, является улучшение клинического прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью и более высоким значением ИМТ [372]. Причины этого могут быть различны и связаны как со снижением при ожирении продукции BNP, так и с повышением его клиренса. В качестве одного из вероятных механизмов ряд авторов [373] указывает на избыточное гликозилирование предшественника натриуретического пептида при ожирении, нарушающее его посттрансляционный процессинг, что в дальнейшем приводит к снижению уровня активных форм натриуретических пептидов. Однако исследования последних лет продемонстрировали, что NT-proBNP у пациентов с

сердечной недостаточностью в сочетании с ожирением по-прежнему сохраняет высокую прогностическую значимость по-крайней мере для фенотипа СНнФВ. Так, в работе Parcha V. и соавт. (2021) с участием 843 пациентов с СНнФВ (ФВ<40%), 42% из которых страдали ожирением, была исследована прогностическая роль исходной концентрации NT-proBNP. По итогам исследования, авторы пришли к выводу, что уровень NT-proBNP, превышающий 1000 пг/мл достоверно является независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов как в группе пациентов с ожирением, так и без ожирения [374]. Средний уровень NT-proBNP при этом в группе с ожирением был почти на 60% меньше, чем в группе пациентов с нормальной массой тела. Прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с ожирением и СНсФВ изучено в значительно меньшей степени, а представленные в литературных источниках данные не столь убедительны, как у пациентов с СНнФВ [375]. В определенной степени на это мог повлиять и вполне очевидный факт – существенно более низкий уровень значений NT-proBNP в крови у пациентов с СНсФВ, по сравнению со средним уровнем данного пептида у пациентов с СНнФВ, что было продемонстрировано и в нашем исследовании. В последние годы появляются публикации, в которых подвергается сомнению прогностическая роль натриуретических пептидов и в целом для всей когорты пациентов с СНсФВ независимо от ИМТ [376]. Наглядно демонстрирует эту тенденцию недавно опубликованные результаты исследования Verbrugge F.H. и соавт., в котором было показано, что нормальный уровень NT-proBNP у пациентов с СНсФВ, в отличие от его повышенного уровня, ассоциировался с худшим клиническим прогнозом, а также более выраженными признаками гипертрофии миокарда левого желудочка и его диастолической дисфункции [377]. По-видимому, прогностическое значение NT-proBNP в определенной степени зависит и от того, на какой стадии течения сердечной недостаточности осуществляется ее оценка. Наиболее отчетливо, по данным ряда исследований [378], данный биомаркер проявил себя в качестве предиктора клинических исходов на этапе декомпенсации течения сердечной недостаточности, либо в ближайший следующий за декомпенсацией период (чаще оценивался при этом

уровень NT-proBNP перед выпиской из стационара на амбулаторный этап). Вполне вероятно, что оценка уровня данного биомаркера на этапе стабильного течения сердечной недостаточности, а именно такой вариант оценки предполагал и дизайн нашего исследования, могла значимо снизить прогностическую роль NT-proBNP. При отсутствии в нашем исследовании достоверных ассоциаций с клиническим течением для NT-proBNP были выявлены вполне закономерные ассоциации с ЭХОКГ-параметрами ремоделирования как левых, так правых отделов сердца, что в целом соответствует данным литературы [379]

Нет полной ясности и в отношении возможного влияния дыхательных расстройств во сне на содержание NT-proBNP в крови. Анализ доступных литературных источников свидетельствует об отсутствии единого мнения экспертов по данной проблеме, информация, представленная в опубликованных работах достаточно противоречива. Так, Liu Y. и соавт. при оценке уровня NT-proBNP у 1219 пациентов с ИБС выявили в ходе проведенного многофакторного анализа, что данный биомаркер является независимым фактором риска наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (ОР 1,1; 95% ДИ 1,02-1,20; $p=0,012$), а уровень NT-proBNP коррелировал со степенью выраженности обструктивных дыхательных расстройств [380]. Определенным недостатком данной работы, могло быть использование менее чувствительных мониторных диагностических систем III и IV классов по классификации Американской академии медицины сна вместо полноценного полисомнографического исследования, что могло повлиять на точность полученных результатов [306]. Напротив, в исследовании Svatikova A. и соавт. [381] не было выявлено значимых ассоциаций концентрации BNP с клиническими исходами у пациентов с СОАС, причем, вне зависимости от наличия или отсутствия при этом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. А в работе японских авторов Sugiura K. и соавт. повышенный уровень BNP ассоциировался с наличием синдрома обструктивного апноэ во сне, но не коррелировал с выраженностью его клинических проявлений – дневной сонливости и качеством сна пациентов, которые оценивались с помощью валидизированных опросников [382]. Прогностическая значимость BNP и NT-

proBNP исследована и подтверждена данными многочисленных исследований и метаанализов в основном для пациентов с дисфункцией левого желудочка [378]. Роль данных биомаркеров при дисфункции правого желудочка, играющей не менее важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений СОАС, изучена в меньшей степени. В большинстве публикаций по данной тематике исследовались предикторы клинических исходов у пациентов с правожелудочковой недостаточностью, формирующейся на фоне предшествующей достаточно выраженной легочной гипертензии [383]. Данные об исследовании прогностического потенциала NT-proBNP при правожелудочковой сердечной недостаточности без выраженной легочной гипертензии практически не представлены в доступных литературных источниках. Исходя из современной концепции нейрогуморальных связей при развитии сердечной недостаточности, предполагающей перегрузку давлением и объемом в качестве основного механизма стимуляции продукции натриуретических пептидов, прогностическая роль данного биомаркера в отношении дисфункции правых камер сердца может быть существенно менее значимой. Необходимо отметить также этиологические особенности выборки пациентов, включенных в наше исследование. В большинстве проведенных ранее исследований по оценке роли NT-proBNP существенную долю участников представляли пациенты с ишемической этиологией сердечной недостаточности. В нашей работе ведущей причиной развития сердечной недостаточности являлась артериальная гипертензия. Одним из характерных проявлений развития сердечной недостаточности в условиях персистирующей артериальной гипертензии, по представленным в ряде публикаций данным [384], является продолжительная гиперпродукция натриуретических пептидов, что также могло оказать определенное влияние на их прогностическую роль по результатам нашей работы. Представленная в более ранних публикациях информация о прогностическом значении натриуретических пептидов при артериальной гипертензии неоднозначна. Ряд исследований, в частности the Framingham Offspring Study и Atherosclerosis Risk in Communities, указывают на более высокий уровень BNP и NT-proBNP у пациентов с

артериальной гипертензией [384, 385]. В работе других авторов было показано, что данные биомаркеры являлись независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов, в том числе прогрессирования сердечной недостаточности, у пациентов с артериальной гипертензией [386]. Необходимо отметить достаточно неоднородный состав участников данных исследований по стажу артериальной гипертензии, проводимой терапии и набору коморбидных заболеваний. Более поздние исследования, характеризующиеся более тщательным отбором пациентов, продемонстрировали уже несколько иные результаты. Так, в работе Nicolì C.D. и соавт. [387] наблюдались 1323 пациентов на протяжении в среднем 9.4 лет, у 466 из них за этот период была диагностирована артериальная гипертензия, остальные составили группу нормотоников. По результатам исследования, значимых различий при этом по исходному уровню NT-proBNP в обеих группах выявлено не было. Исследование REGARDS (2018) также не выявило значимых ассоциаций уровня NT-proBNP с клиническими исходами у пациентов с артериальной гипертензией [388]

Таким образом, целый комплекс факторов и обстоятельств, как определяемых этиопатогенезом исследуемой коморбидности, так и связанных с особенностями дизайна нашей работы, мог способствовать снижению прогностического значения уровня NT-proBNP.

Помимо «классического» для пациентов с сердечной недостаточностью биомаркера – NT-proBNP, в нашей работе с учетом их патогенетической роли было изучено прогностическое значение ряда биомолекул, участвующих в различных этапах системного воспалительного процесса (ST₂, С-реактивный белок, IL-10, VEGF, IL-6). В ранее опубликованных работах уже упоминалось о корреляциях исследуемых воспалительных цитокинов с выраженностью обструктивных нарушений дыхания во сне [389, 390]. Kheirandish-Gozal L. и соавт. (2019) в исследовании выявили наличие значимых прямых корреляций уровня IL-6 с выраженностью дневной сонливости при СОАС, оцениваемой по шкале Эпворта [22]. Воспалительные механизмы играют существенную роль также в прогрессировании сердечной недостаточности, в особенности с сохранной

фракцией выброса левого желудочка. Персистирующее системное воспаление рассматривается на современном этапе как один из ключевых механизмов патологического ремоделирования сердца при СНсФВ. Все детали данного механизма пока окончательно не исследованы. Предполагают, что активация воспалительных цитокинов может происходить в результате избыточной стимуляции ренин-ангиотензиновой и симпатoadренальной систем. Так, в работе Yang R. и соавт. был продемонстрирован стимулирующий эффект норэпинефрина на выработку IL-6 клетками желудка [391], а в исследовании Meng Y. и соавт. показано увеличение продукции этого цитокина дендроцитами под влиянием ангиотензина II [392]. В других исследованиях была выявлена активация провоспалительных цитокинов продуктами повышенного распада кардиомиоцитов в условиях миокардиального стресса. Так, В.Г. Матвеева с соавт. [393] показали активацию выработки моноцитами периферической крови IL-6, IL-8 и других цитокинов *in vitro* под влиянием цитозольной фракции разрушенных кардиомиоцитов, а группой С.Н. Терещенко и соавт. было установлено соответствие уровня С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста β и ряда других цитокинов определенной морфологической картине при исследовании биоптатов миокарда, подверженного стрессовому внешнему воздействию [394]. Вклад воспалительных цитокинов в развитие сердечной недостаточности в свою очередь, по-видимому, опосредуется целым комплексом параллельно действующих локальных и системных механизмов, в качестве которых в литературных источниках чаще упоминаются активация оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, привлечение и активация лейкоцитов с их последующей дегрануляцией и экскрецией эластазы и других ферментов протеолиза, выработка факторов активации тромбоцитов [395]. Данные реакции инициируют и поддерживают в дальнейшем основные для последующего сердечно-сосудистого ремоделирования при СНсФВ патологические механизмы: формирование эндотелиальной дисфункции, гипертрофию и фибрирование миокарда. Согласно современной патогенетической концепции, в рамках развития ХСН в едином временном поле с провоспалительными реакциями активируются и

противовоспалительные сигнальные пути [396]. К биомаркерам с противовоспалительной активностью чаще относят IL-2, IL-4, IL-7, IL-10 [397]. Динамический баланс активности про- и противовоспалительных цитокинов формирует на каждом этапе определенную картину сердечно-сосудистого ремоделирования и вариант клинического течения заболевания. По данным последних публикаций, выявлены достоверные положительные корреляции между формированием диастолической дисфункции левого желудочка и повышенной продукцией вчСРБ и IL-6 [59]. Однако в целом публикации, посвященные прогностической роли воспалительных биомаркеров при сочетании СНсФВ и СОАС, весьма немногочисленны, а представленная в них информация достаточно противоречива. А исследование ассоциаций активности воспалительных цитокинов с характером клинического течения и риском развития неблагоприятных клинических исходов при сочетании СНсФВ и СОАС в доступных источниках практически не представлено.

К наиболее исследованным в качестве предиктора сердечно-сосудистых рисков воспалительным биомаркерам можно без колебаний отнести С-реактивный белок (СРБ). На данный момент в ходе крупных популяционных исследований установлена его прогностическая роль в отношении атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [398]. В последние годы данный биомаркер активно исследуется и в качестве предиктора клинических исходов при сердечной недостаточности, в том числе и при фенотипе СНсФВ [399].

Так, Е.А. Поповой и соавт. было показано значимое увеличение уровня СРБ у пациентов с СНсФВ, по сравнению с группой здоровых лиц, а также выявлены достоверные корреляции концентрации СРБ со стадией сердечной недостаточности по классификации Василенко-Стражеско и функциональным классом в соответствии с классификацией NYHA [400]. Особого внимания заслуживает то, что средний уровень СРБ у пациентов с СНсФВ в данной работе был существенно ниже, чем у пациентов СНнФВ аналогичного класса и стадии.

В нашем исследовании СРБ не проявил себя в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов, продемонстрировав отсутствие каких-либо достоверных ассоциаций как с клиническим течением заболевания, так и с ЭХОКГ-параметрами. При этом определялись отчетливые корреляции уровня СРБ с тяжестью СОАС – ИАГ, что соответствует ранее опубликованным данным [389]. Невысокая прогностическая значимость СРБ в нашем исследовании может быть связана с относительно непродолжительным периодом наблюдения и отсутствием за период наблюдения большого числа серьезных неблагоприятных клинических событий, поскольку, по данным литературы, прогностическая роль СРБ при сердечной недостаточности главным образом определялась прежде всего в отношении наступления фатальных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности [401]. Кроме того, в большинстве проведенных исследований, в которых была продемонстрирована значимая прогностическая роль СРБ при ХСН, в отличие от нашей работы, включались пациенты в стадии декомпенсации сердечной недостаточности. В этой когорте пациентов были получены наиболее убедительные данные по ассоциации СРБ с клиническими исходами. Так, В.А. Костенко с соавт. в работе показали значительный рост смертности пациентов, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности при превышении уровня СРБ выше 20 мг/л [402]. А в исследовании А.А. Власова и соавт. оценка СРБ и IL-6 у 47 пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности выявила кроме того значимую отчетливую ассоциацию уровня данных воспалительных биомаркеров с концентрацией NT-proBNP в крови [396], что может свидетельствовать о вероятной сопряженности патологического механизма перегрузки камер сердца давлением в условиях декомпенсации, стимулирующей продукцию натриуретических пептидов, с активацией воспалительных системных реакций. Таким образом, стабильный характер клинического течения сердечной недостаточности в нашем исследовании мог явиться одной из причин снижения прогностической значимости данного биомаркера.

Другим активно изучаемым у пациентов с сердечной недостаточностью воспалительным цитокином является IL-6 [397]. С учетом представленных на данный момент в литературе данных клинических, экспериментальных и лабораторных исследований, IL-6 проявляет выраженную мультимодальную активность одновременно в нескольких параллельно развивающихся при ХСН патогенетических процессах. Установлено стимулирующее действие данного цитокина на СРБ, продукцию фибриногена, образование амилоида [403]. Ряд важных в аспекте последующего патологического ремоделирования сердца при сердечной недостаточности эффектов IL-6, по данным последних исследований [404], опосредованно обусловлен активацией митогенактируемой протеинкиназы, запускающей процессы клеточной пролиферации и дифференцировки (так называемый MAPK-каскад). Авторы описывают при этом развитие «MAPK-ассоциированного» ремоделирования сердца. В работе Wu С.К. и соавт. [405] была выявлена гипертрофия миокарда, активация апоптоза миокардиоцитов и постепенное формирование характерных признаков систолической дисфункции сердца у экспериментальных мышей с гиперэкспрессией IL-6. Указания на активацию гипертрофии миокарда под влиянием IL-6 встречаются и в более поздних зарубежных публикациях, основанных уже на клинических данных [406]. К другому важному проявлению активности IL-6 авторы относят также инициацию эндотелиальной дисфункции опосредованно через NF-κB сигнальный путь [407].

В последние годы в целом ряде отечественных и зарубежных публикаций была продемонстрирована значимая ассоциация уровня IL-6 с риском неблагоприятных клинических исходов при сердечной недостаточности [408, 409]. При этом объектом исследования в подавляющем большинстве публикаций были пациенты с СНнФВ. Так в масштабном проспективном исследовании MESA [409] с участием 894 пациентов, изначально не имеющих какой-либо сердечно-сосудистой патологии, была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-6 и систолической функцией левого желудочка. Особого внимания заслуживает выявленная в этом исследовании значимая обратная

корреляционная связь IL-6 с функциональными и структурными параметрами правого желудочка - фракцией выброса, конечносистолическим и конечнодиастолическим объемами, что может представлять особый интерес с учетом специфического ремоделирования правых отделов сердца на фоне СОАС [410]. Вместе с тем прогностическая роль IL-6 пока отчетливо не определена даже для фенотипа СНнФВ, в отдельных работах есть указания и на возможную протективную роль данного цитокина в прогрессировании сердечной недостаточности [411]. При фенотипе СНсФВ прогностическая роль IL-6 изучена значительно меньше, однако в отдельных публикациях последних лет авторами высказывается предположение об особой роли воспалительных механизмов в развитии этого варианта сердечной недостаточности и приводятся даже данные о более высоком прогностическом значении таких воспалительных цитокинов, как IL-6 и ФНО- α , по сравнению с классическим маркером сердечной недостаточности NT-proBNP [412].

Гипоксический стресс по современным представлениям является одним из ведущих индукторов активации IL-6 [403], одновременно являясь одной из основных патогенетических реакций при синдроме апноэ во сне, острой и хронической бронхолегочной патологии и целом ряде других заболеваний. Выявленная в нашей работе корреляция уровня IL-6 с основным показателем тяжести обструктивных дыхательных расстройств выглядит в связи с этим вполне закономерно и соответствует данным ранее опубликованных работ других авторов [204]. С другой стороны, восприимчивость IL-6 к гипоксическим стимулам, а также его выраженная многовекторная «универсальная» системная активность, неизбежно может привести к снижению его специфичности, повышению вариативности его уровня и уменьшению его диагностической и прогностической роли в рамках отдельно выделенной нозологии или синдрома. Данные факторы могли в определенной мере повлиять и на результаты нашего исследования, в котором не удалось выявить значимых ассоциаций IL-6 с клиническими исходами при сочетании СНсФВ и СОАС. Кроме того, нужно учесть, что ассоциации IL-6 с клиническими исходами в значительной степени

могут быть опосредованы избыточным весом участвующих в исследовании пациентов. На активную роль жировой ткани в гиперпродукции IL-6 неоднократно указывали ранее и другие исследователи [413]. С другой стороны, известно, что выраженность обструктивных нарушений дыхания во сне, по мнению большинства экспертов, тесно ассоциировано с ИМТ, что подтверждалось в ранее проведенных крупных эпидемиологических исследованиях [414]. На вероятную первичную роль ожирения в увеличении уровня IL-6 у пациентов с тяжелой степенью СОАС в нашем исследовании косвенно указывает и то, что выявленные ассоциации переставали быть статистически значимыми после коррекции полученных данных с учетом влияния ИМТ. Еще одной возможной причиной невысокого прогностического значения IL-6 в нашем исследовании мог быть выбранный нами временной период клинического течения сердечной недостаточности. В подавляющем большинстве проведенных ранее исследований IL-6 проявил себя в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов при его оценке в стадию клинической декомпенсации. Данные по его исследованию в компенсированный период течения заболевания немногочисленны, а опубликованные результаты, как и в нашем случае, не столь убедительны. Так, в отечественном исследовании Ю.Н.Беленкова и соавт. (2009), в котором изучалось стабильное течение сердечной недостаточности, также не было выявлено значимых ассоциаций IL-6 с характером клинических исходов [415].

Одним из наиболее изученных в аспекте сердечно-сосудистых осложнений цитокином с выраженными противовоспалительными свойствами является IL-10. Противовоспалительная активность IL-10 проявляется в подавлении макрофагов и Т-лимфоцитов, ингибировании иммуноглобулинов FНО- α , сдерживании свободнорадикального окисления и ряде других эффектов. В настоящее время нет единого мнения экспертов в отношении влияния IL-10 на ремоделирование сердца и развитие сердечной недостаточности. В отдельных публикациях авторы указывают на такие потенциально протективные эффекты IL-10, как торможение АТ-II – зависимого апоптоза кардиомиоцитов, стимуляция эндотелиальной

синтазы окиси азота, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов [416]. В ряде работ выявлены ассоциации данного биомаркера с клиническими исходами при сердечной недостаточности. В исследовании К.А. Хамитовой и соавт. была продемонстрирована корреляция уровня IL-10 с тяжестью клинического течения сердечной недостаточности [417]. В другой работе отечественных авторов было выявлено значимое отличие содержания IL-10 у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, по сравнению с группой контроля с сохранной функцией сердца [418]. Выявленная в проведенных исследованиях характерная корреляция IL-10 с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО- α) и их схожая динамика при повторной оценке могут указывать на возможное взаимодействие исследуемых цитокинов в рамках единой системы динамического про- и противовоспалительного баланса. Особого внимания заслуживают результаты исследований роли IL-10 при СНсФВ. Отмечая противовоспалительную активность IL-10 и потенциально связанные с ней протективные эффекты данной биомолекулы, в отдельных работах авторы даже рассматривают возможность использования IL-10 в качестве иммунотерапии у пациентов с СНсФВ [419]. Другие авторы, напротив, указывают на вероятную отрицательную роль IL-10 при СНсФВ и возможность его активного участия в патогенезе сердечной недостаточности [420]. В этой связи следует обратить внимание на упоминаемый в недавно опубликованных научных работах эффект инициации под влиянием IL-10 процессов раннего фиброобразования в миокарде у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ неишемической природы [61]. Указанный эффект, по мнению авторов, реализуется опосредованно через стимуляцию IL-10 сердечных макрофагов, активирующих в свою очередь, кардиальные фибробласты, способствуя их дальнейшей пролиферации и продукции ими коллагена.

В нашем исследовании при отсутствии достоверных ассоциаций с комбинированной конечной точкой – характером клинического течения, IL-10 проявил себя как значимый предиктор риска повторных госпитализаций при сердечной недостаточности. Повторные госпитализации при ХСН в данный

момент рассматриваются как важнейшая промежуточная точка при наблюдении этих пациентов, имеющая независимое прогностическое значение для сердечно-сосудистой смертности при ХСН [2]. Стоит отметить, что достоверность ассоциаций активности IL-10 с повторными госпитализациями сохранялась и после учета в нашей работе демографических и антропометрических показателей. Учитывая выявленные ранее другими авторами [421] тесные однонаправленные корреляции с уровнем целого ряда ведущих провоспалительных медиаторов, IL-10 приобретает свойства своего рода «индикатора» общей воспалительной активности у пациентов с сердечной недостаточностью. В сочетании с выявленным прогностическим значением, независимым от влияния наиболее вероятных для исследуемой когорты факторов – ИМТ и возраста, IL-10 представляется перспективным в прогностическом плане биомаркером и требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание высокое предсказательное значение IL-10 в отношении повторных госпитализаций, связанных с ухудшением течения сердечной недостаточности, особый интерес при планировании будущих исследований представляет оценка данного биомаркера в динамике с определением его содержания в крови в стадию декомпенсации сердечной недостаточности, а также на фоне проводимой терапии с последующим уточнением его диагностической и прогностической роли и оценкой эффекта от проводимого лечения.

В ряду воспалительных медиаторов, задействованных в множественных патогенетических каскадах процессов, ведущих к сердечно-сосудистому ремоделированию при сердечной недостаточности особое место занимают факторы патологического неоангиогенеза. К наиболее изученным цитокинам этого класса относят семейство фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), среди представителей которого в аспекте сердечно-сосудистой патологии чаще упоминают его подтип VEGF-A (далее просто VEGF) [422]. Основные эффекты данной биомолекулы связывают со способностью индуцировать пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток эндотелия [423]. Экспериментально также установлены увеличение сосудистой проницаемости, вазодилатация, рост

провоспалительного и тромбогенного потенциала сосудистой стенки под влиянием VEGF [424]. Данный воспалительный медиатор активно вовлекается в процессы сердечно-сосудистого ремоделирования при сердечной недостаточности сразу на нескольких его важнейших этапах: принимает непосредственное участие в формировании эндотелиальной дисфункции, модулирует апоптоз кардиомиоцитов, стимулирует фиброгенез и неоангиогенез. Согласно имеющимся экспериментальным данным, продукция VEGF запускается при артериальной гипертензии на фоне избыточного механического напряжения мезангиального слоя сосудистой стенки и активации ренин-ангиотензиноподобной системы [425]. Данные механизмы имеют ключевое значение и в постепенном последующем специфическом ремоделировании миокарда, и в развитии СНсФВ у пациентов с артериальной гипертензией. По мнению Е.И.Губарева и соавт., возрастающая активность VEGF в данной ситуации у пациентов с артериальной гипертензией может иметь компенсаторное значение и играть определенную протективную роль [422]. Другой мощный механизм индукции VEGF связан с экспрессией молекулы HIF-1 α в условиях хронической гипоксии и становится особенно актуален у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и другими дыхательными нарушениями, в том числе и синдромом обструктивного апноэ во сне [426]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о более высоком содержании VEGF у пациентов с СОАС, а также о его корреляции со степенью тяжести дыхательных нарушений во сне [391]. Особый интерес представляют опубликованные данные о снижении повышенного уровня VEGF у пациентов с выраженным СОАС на фоне эффективной аппаратной CPAP-терапии, что было убедительно продемонстрировано недавно в метаанализе Qi J.C. и соавт., объединившем результаты 6 исследований с участием 392 пациентов [221]. Подобные результаты, безусловно, открывают новые перспективы для использования данного биомаркера при построении различных прогностических моделей и терапевтических алгоритмов в будущем.

С учетом активного участия VEGF в процессах кардиоваскулярного ремоделирования, неоднократно предпринимались попытки изучения его диагностического и прогностического значения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, в целом ряде экспериментальных и клинических исследований при артериальной гипертензии были выявлены значимые корреляции концентрации VEGF с уровнем АД, а также со степенью сердечно-сосудистого риска, оцениваемого по общепринятым валидизированным шкалам [427, 428]. Наq I.U. и соавт. в публикации указывают на корреляцию повышенного уровня VEGF с десятилетним риском инфаркта и инсульта по Фремингемской шкале [428], объясняя это протромботическими и неоваскуляризирующими эффектами данного цитокина. В другом исследовании [429] VEGF проявил себя в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда. А Zhou Y. и соавт., напротив, в работе продемонстрировали протективный эффект VEGF у пациентов с ИБС [430]. Роль VEGF в последние годы активно исследуется и у пациентов с сердечной недостаточностью, причем в отдельных работах предпринимаются даже попытки исследования заместительной терапии с использованием данного цитокина, с учетом выявленных у него ранее некоторых протективных эффектов [431].

Выявленное нами повышение активности VEGF в группе с неблагоприятным прогнозом течения сердечно-сосудистых заболеваний коррелировало с выраженностью обструктивных нарушений дыхания (ИАГ) и увеличением риска повторных госпитализаций. При этом данный биомаркер не продемонстрировал значимых ассоциаций с другими клиническими исходами – риском развития фибрилляции предсердий и динамикой толерантности к физическим нагрузкам, оцениваемой по ТШХ. Полученные нами данные отчасти согласуются с результатами, изложенными в работах других исследователей, также указывавших на ассоциации VEGF с тяжестью обструктивных нарушений при СОАС [255]. Возможно, одной из причин отсутствия более убедительных ассоциаций VEGF с клиническими исходами и степенью клинических проявлений

сердечной недостаточности в нашем исследовании явился выбор исследуемого нами изомера VEGF – мы исследовали изомер VEGF-A. Вполне возможно, что результат был бы иным при исследовании активности других изомеров VEGF-B VEGF-C или VEGF-D. На это указывают, в частности, результаты, полученные недавно в исследовании итальянских авторов Varricchi G. и соавт., в котором был продемонстрирован значимо более высокий уровень VEGF-C и VEGF-D изомеров у пациентов с СНсФВ, по сравнению с группой здоровых добровольцев, при отсутствии каких-либо значимых отличий между группами при оценке уровня VEGF-A [434]. По мнению авторов, это может определяться различиями в сигнальных путях и конечных эффектах различных изомеров VEGF. Изоформы VEGF-C и VEGF-D продуцируются в основном макрофагами и тучными клетками, принимающими участие в фиброгенезе и других этапах ремоделирования сердца при СНсФВ, в отличие от VEGF-A, за выработку которых ответственны нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Определенные коррективы в полученные нами результаты могло внести наличие тесных ассоциаций VEGF с жировой тканью. По данным более ранних исследований, VEGF значимо коррелировал с основными критериями метаболического синдрома ИМТ, ОТ и инсулинорезистентностью [217]. Значимые корреляции с ИМТ были выявлены и в нашей работе. С учетом исходного увеличения ИМТ у всех участников нашего исследования данный фактор, безусловно, необходимо принимать во внимание. Таким образом, окончательная прогностическая роль VEGF и его отдельных фракций требует уточнения, однако полученные в нашем исследовании данные, как и результаты исследований других авторов, указывают на его высокий прогностический потенциал при СНсФВ на фоне СОАС.

В ряду воспалительных цитокинов, претендующих на роль нового бимаркера сердечной недостаточности, особое место занимает биомолекула ST₂.

ST2 (Growth Stimulation expressed gene 2 – стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2) принадлежит к семейству цитокинов IL-1 и представлен двумя изоформами – рецепторной, фиксированной на мембране клеток и растворимой sST2, содержащейся в крови, которая и являлась исследуемым нами

биомаркером [433]. В ходе экспериментальных, лабораторных и клинических исследований [434] было установлено, что рецепторная изоформа взаимодействует с циркулирующим IL-33, активируя его и запуская целый комплекс протективных механизмов, препятствующих кардиофиброзу, эндотелиальной дисфункции и другим механизмам сердечно-сосудистого ремоделирования. Растворимый фрагмент sST2 является своего рода «ловушкой» для IL-33, связываясь с ним, блокирует его протективные эффекты [84]. sST2, кроме того, обладает дополнительными свойствами, весьма полезными с точки зрения биомаркера, которые даже являются некоторыми его преимуществами, по сравнению с классическим биомаркером ХСН, BNP обладает меньшей вариабельностью при определении и гораздо меньше подвержен влиянию таких факторов, как пол, возраст, ожирение, почечная функция и коморбидная патология [435]. Это позволяет рассматривать его в качестве перспективного прогностического биомаркера для пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе и для фенотипа СНсФВ.

Нами были выявлены достоверные ассоциации ST₂ со всеми изучаемыми вариантами исходов и промежуточных точек: повторными госпитализациями, развитием пароксизмов фибрилляции предсердий, изменением толерантности к физической нагрузке, оцениваемой по ТШХ. По данным публикаций, sST2 достаточно быстро «реагирует» на достижение компенсации сердечной недостаточности снижением уровня в крови [436], являясь достаточно динамичным биомаркером. Это достоинство sST2 позволяет рассматривать его в качестве потенциального индикатора функционального статуса пациентов с сердечной недостаточностью, что подтверждается выявленной нами отчетливой корреляцией динамики sST2 с изменением у участников нашего исследования дистанции по ТШХ. На эти свойства sST2 указывают в исследовании Е.В. Граковой и соавт. (2019). В данной работе уровень sST2, определяемый в сыворотке крови у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза после проведения ТШХ, имел достоверно большую прогностическую значимость в

отношении клинических исходов, по сравнению с уровнем в образцах, забранных до проведения функционального теста [437]. При этом выявленная авторами по результатам регрессионного анализа точка cut off, ассоциированная с увеличением риска неблагоприятных исходов, продемонстрировала сопоставимую с полученной нами для аналогичного параметра специфичностью (85 % в нашем исследовании – 86,11 %) и большую специфичность (86,7% , у нас – 65,7%). Однако стоит отметить, что помимо особенностей забора проб sST2, который выполнялся после физической нагрузки, существенным отличием от нашего исследования были особенности выборки: ишемический генез сердечной недостаточности и преимущественно фенотип СНнФВ. Наряду с клиническим течением, уровень ST2 также достоверно коррелировал с эхокардиографическими параметрами ремоделирования правых и левых отделов сердца и ключевым показателем тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне – ИАГ.

По прогностической значимости ST2 в нашей работе превзошел даже «золотой стандарт» диагностики ХСН - NT-proBNP . Совместная оценка в качестве биомаркеров NT-proBNP и ST2 не улучшила степень ассоциации с клиническими исходами, по сравнению с изолированной оценкой ST2, что несколько расходится с данными литературы [438]. Однако в литературных источниках, в которых упоминается усиление прогностической значимости при совместной оценке данных биомаркеров, речь шла о пациентах исключительно с ХСН со сниженной, а не сохранной ФВ.

Заслуживают внимания также выявленные корреляции ряда исследуемых биомаркеров с ЭХОКГ-параметрами ремоделирования правых и левых камер сердца. ST2 при этом коррелировал преимущественно с эхокардиографическими критериями ремоделирования левого желудочка: ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ. Данный факт в определенной мере может быть обусловлен большей массой левого желудочка и, возможно, более длительным временным периодом, который требуется для значимого ремоделирования левого желудочка в условиях характерной для СОАС дополнительной нагрузки давлением, сопровождающейся гиперпродукцией ST2. На взаимосвязь ST2 с формированием

гипертрофии миокарда левого желудочка и развитие его диастолической дисфункции указывали и другие авторы [439]. В недавно опубликованном исследовании китайских авторов Wei P. и соавт. приняли участие 97 пациентов с эссенциальной гипертензией, у 52 из которых имелись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, а у 45 – нет [440]. При оценке уровня ST2 в сыворотке крови он был значимо выше в первой группе ($p < 0,001$), при этом определялась его выраженная корреляция со значением индекса массы миокарда левого желудочка ($r = 0,454$, $p < 0,001$), и данный биомаркер в целом проявил себя как независимый фактор риска формирования гипертрофии миокарда левого желудочка (OR=2,99; 95% ДИ 1,650-5,419; $p < 0,001$). С учетом установленного ранее специфического участия ST2 как медиатора в сигнальных путях, инициирующих в том числе гипертрофию кардиомиоцитов, указанные выше корреляции приобретают признаки причинно-следственной связи. А известные характеристики гипертрофии миокарда левого желудочка как мощнейшего в прогностическом плане независимого фактора сердечно-сосудистого риска, существенно усиливают прогностический потенциал и у ST2.

В нашей работе также были выявлены определенные ассоциации исходного уровня ST2 с ремоделированием правых отделов сердца, которые были менее выражены, чем для левых отделов, но, тем не менее, достигали критериев статистической значимости: повышенный уровень ST2 коррелировал со снижением значений Δ СПЖ и TAPSE. Полученные нами данные согласуются в этом аспекте с отдельными работами, опубликованными другими авторами. Так, в исследовании Sugano A. и соавт. [441] при изучении содержания ST2 у пациентов с СНсФВ (ФВ>50%), перенесших эпизод декомпенсации, его уровень значимо коррелировал с давлением наполнения правого желудочка при отсутствии значимых ассоциаций с какими-либо параметрами, характеризующими объемы и сократимость левых камер сердца. Указания на ассоциацию ST2 с дисфункцией правого желудочка приводятся и в публикации, посвященной исследованию RELAX [442]. Ассоциации уровня ST2 с эхокардиографическими признаками дисфункции правых отделов сердца становятся особенно актуальны с учетом

вовлеченности правых камер в общий процесс патологического ремоделирования сердца у пациентов с выраженным СОАС. Выявленные множественные значимые ассоциации ST2 как с клинической картиной, так и с эхокардиографическими и функциональными параметрами могут свидетельствовать о существенной патогенетической роли этого цитокина при данной коморбидной патологии. Результаты исследований, опубликованные в последние годы в авторитетных изданиях, указывают, с одной стороны, на существенную роль ST2 в прогрессировании СНсФВ за счет его гиперэкспрессии в миокарде, с другой стороны, на его некардиальную продукцию и активное участие, в частности, в развитии хронической бронхолегочной патологии [443]. Так, по опубликованным данным ST2, как один из функционально значимых представителей семейства цитокинов, ИЛ-33 играет существенную роль в процессах фиброобразования и ремоделирования легочной ткани у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой [444]. Подобная «полиорганность» этого биомаркера может иметь особое значение в патогенезе сердечной недостаточности при СОАС, поскольку патогенетические кардиопульмональные взаимоотношения у этой категории пациентов чрезвычайно тесно связаны и развиваются практически параллельно. В аспекте коморбидности СОАС и СНсФВ с характерным для нее сложным сердечно-легочным комплексом патогенетических механизмов и взаимодействий представляет интерес появление данных, указывающих на возможность экстракардиальной, а именно легочной продукции ST2 при сердечной недостаточности [445]. Так, в работе Pascual-Figal D.A. и соавт. было зафиксировано значимое увеличение содержания ST2 сначала в эксперименте в препарате легочной ткани животных после экспериментального инфаркта миокарда, а затем и в клинической части исследования – в эндобронхиальном аспирате пациентов на аппаратной ИВЛ по поводу альвеолярного отека легких [446]. Причем увеличение экспрессии ST2 в легочной ткани животных после экспериментального инфаркта миокарда, не осложненного отеком легких, указывало, более вероятно, на активную роль легочной ткани в продукции этого цитокина, а не на пассивный выход из сосудистого русла вместе

с поступающей в альвеолы жидкой частью плазмы, наблюдаемый при левожелудочковой недостаточности. Об активной роли легочной ткани в выработке ST2, по-видимому, свидетельствует и обнаруженное в ряде исследований увеличение его уровня при различных бронхолегочных заболеваниях [447]. СОАС не относится к группе бронхолегочных заболеваний, однако наблюдаемые при СОАС нарушения механики дыхания с патологическим ростом транспульмонального давления в фазу апноэ в сочетании с хронической гипоксией легочной ткани неизбежно приводят к определенным патологическим изменениям бронхолегочной системы. В связи с этим ST2, который некоторые авторы [447] рассматривают в качестве уникального прогностического биомаркера для единого структурно-функционального комплекса «сердце-легкие», становится весьма перспективным биомаркером для пациентов с СОАС. Дополнительным стимулом к исследованию ST2 у пациентов с СОАС может быть появление в последнее время публикаций, демонстрирующих активное участие данного воспалительного цитокина в развитии и прогрессировании метаболического синдрома, поскольку СОАС, по общему мнению экспертов, тесно ассоциирован с метаболическим синдромом [448].

Так, в работе китайских авторов Zong X. И соавт., было показано, что в группе пациентов, соответствующих критериям метаболического синдрома NCEP-АТPIII (National Cholesterol Education Program –Third Adult Treatment Panel), уровень ST2 был значимо выше, чем в группе контроля ($14,8 \pm 7,01$ по сравнению с $11,58 \pm 6,41$ нг/мл, $p < 0,01$). Более того, авторы продемонстрировали, что концентрация ST2 коррелировала с выраженностью всех основных компонентов метаболического синдрома отдельно: пациенты с центральным ожирением, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией, гипергликемией и низким уровнем ЛПВП имели значительно более высокий уровень ST2 [449]. Данные ассоциации, по мнению авторов, определяются патогенетическими механизмами развития метаболического синдрома, одну из ключевых ролей в котором играет хроническое системное субклиническое воспаление. Особого внимания заслуживает выявленная, по данным литературы,

активность ST2 при абдоминальном ожирении с возможной его продукцией адипоцитами [224]. Учитывая существенный вклад абдоминального ожирения в патогенез развития и прогрессирования СОАС и реализации его сердечно-сосудистых осложнений, можно предполагать, что эти особенности ST2 могут дополнительно усиливать его патогенетическую роль у данной категории пациентов.

Более тесные ассоциации ST2 с клиническим течением, по сравнению с NT-proBNP, а также тот факт, что поправка на уровень NT-proBNP практически не изменила статистические параметры для ST2, может указывать на лучшую чувствительность и специфичность ST2 в прогнозе течения заболевания, по сравнению с NT-proBNP для пациентов с ХСН-сФВ. Эта гипотеза, несомненно, требует проверки в более масштабных исследованиях.

Активное участие ST2, по данным литературы, в процессе фиброзирования миокарда и ткани легких [228], а также существенная роль в процессах структурного кардиопульмонального ремоделирования в целом, может свидетельствовать о высокой прогностической роли этого биомаркера для пациентов с СОАС и ХСН-сФВ [223]. Причем данные свойства ST2 может проявлять, по-видимому, на самых ранних начальных этапах заболевания. При подтверждении этих гипотез в более крупных исследованиях ST2 потенциально может стать перспективным ранним биомаркером структурного ремоделирования и неблагоприятного клинического течения в этой когорте пациентов. В перспективе возможно использование оценки уровня данного цитокина для стратификации рисков осложнений с дифференцированным назначением медикаментозной и немедикаментозной терапии у этих пациентов.

В научных публикациях последних лет также неоднократно предпринимались попытки рассматривать адипокины в качестве потенциальных предикторов клинических исходов как при сердечной недостаточности, так и при СОАС [450, 451]. Результаты исследования прогностической роли лептина при сердечной недостаточности по данным литературных источников достаточно противоречивы. Данные экспериментальных исследований продемонстрировали

активное участие лептина на ранних этапах ремоделирования миокарда. В частности, было показано, что лептин в качестве одного из провоспалительных эффектов стимулирует процессы гипертрофии миокарда левого желудочка *in vitro* [452]. В опытах на животных была зафиксирована гиперктивация симпатической нервной системы при повышении концентрации лептина у мышей [453]. Вовлеченность лептина в эти механизмы, несомненно, могла бы отражать его активную роль в процессах ремоделирования миокарда при СНсФВ. Вместе с тем в работах других авторов [454] был показан протективный эффект лептина в отношении формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у мышей с признаками ожирения. Итоги клинических исследований роли лептина при сердечной недостаточности на данный момент неоднозначны и касаются в основном пациентов с СНнФВ [455]. В этой когорте пациентов с ХСН получены также данные по определенным ассоциациям уровня лептина с дыхательными нарушениями во сне. Так, в работе Cundrle I. и соавт. [456] уровень лептина у пациентов с СНнФВ был значимо ниже при наличии центрального апноэ во сне ($8 \pm 10,7$ нг/мл), по сравнению с обструктивным апноэ ($19,7 \pm 14,7$ нг/мл; $p < 0,01$) и отсутствием дыхательных расстройств во сне ($17,1 \pm 8,4$ нг/мл; $p < 0,01$). Исследования данной тематики с участием пациентов с СНсФВ в литературных источниках представлены значительно меньше. В исследовании Kamimura D. и соавт. с участием 1172 пациентов с СНсФВ была выявлена значимая обратная корреляционная связь между уровнем лептина и выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка, а также степенью диастолической дисфункции, что расценивается авторами, как наличие потенциально протективного эффекта лептина в данной когорте пациентов [457]. Однако данный эффект в указанном исследовании отмечался лишь среди женщин с выраженным ожирением, причем все они были представительницами исключительно афроамериканской популяции.

В нашей работе лептин не продемонстрировал значимых ассоциаций с клиническими исходами у пациентов СНсФВ и СОАС, сохраняя при этом отчетливую корреляцию с ИМТ. В определенной степени это может указывать на

более вероятную для данного биомаркера роль «свидетеля», а не активного участника разворачивающихся при изучаемой коморбидности патогенетических механизмов. При этом уровень лептина может лишь отражать его повышенную продукцию избыточными отложениями жировой ткани, имеющимися у всех участников нашего исследования. Об основном вкладе ожирения в повышение уровня лептина при СОАС при отсутствии значимых прямых ассоциаций с ИАГ упоминали в своих работах и другие авторы [458]. Существенное влияние на оценку прогностической роли лептина в нашей работе могли оказать особенности дизайна исследования, а также выбранные критерии исключения: женский пол и наличие сахарного диабета. Так, авторы отдельных ранее опубликованных исследований указывали на выявленные ассоциации лептина с клиническими исходами преимущественно у женщин [459], а формирование инсулинорезистентности с более ранней манифестацией сахарного диабета является одним из наиболее изученных патогенных эффектов лептина [460].

В последние годы отмечается рост числа публикаций, посвященных изучению прогностической роли при сердечной недостаточности и других представителей адипокинов – резистина и адипонектина. В обсервационном исследовании Frankel D.S. и соавт. с участием 58 пациентов, наблюдаемых в течение 6 лет, было выявлено, что увеличение концентрации резистина на 7.45 нг/мл ассоциировано с увеличением на 26% риска развития сердечной недостаточности [461]. Причем резистин, по представленным в литературе данным других авторов, проявил себя в качестве предиктора развития и прогрессирования сердечной недостаточности как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Так, в работе Butler J. и соавт. было показано значимое увеличение вероятности развития СНсФВ при увеличении уровня резистина (ОР 1.42 при увеличении концентрации резистина на 10 нг/мл 95% ДИ 1.27-1.58) [462]. Адипонектин также продемонстрировал свою прогностическую значимость при сердечной недостаточности в целом ряде проведенных исследований. В исследовании Yin W. и соавт. в группе пациентов с повышенным уровнем адипонектина отмечался трехкратный рост риска развития

неблагоприятных клинических исходов, включающих сердечную смерть, риск повторных госпитализаций и показания к трансплантации сердца, при этом повышенный уровень адипонектина коррелировал с увеличением концентрации NTproBNP в крови [463]. А проведенный Bai W. и соавт. [464] метаанализ (2019), объединивший данные 7 исследований с общей базой данных по 862 пациентам с сердечной недостаточностью, показал, что повышенный уровень адипонектина был ассоциирован со значимым ростом смертности от всех причин (ОР 2,05; 95% ДИ 1,22-3,43) и ростом комбинированной конечной точки, включающей сердечную смертность и повторные госпитализации (ОР 2,22; 95% ДИ 1,38-3,57). Необходимо отметить, что в вышеуказанных исследованиях приняли участие лишь пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка, а существенную долю пациентов составляли пациенты с ишемической болезнью сердца, которая и являлась основной причиной развития сердечной недостаточности. Напротив, при оценке прогностической роли адипонектина при СОАС по данным, представленным в литературных источниках, выявленные ассоциации его концентрации с клиническими исходами носили обратный характер. Так, по данным Abdel-Fadei M. и соавт. пациенты с СОАС, имеющие низкий уровень адипонектина, чаще имели выраженную артериальную гипертензию и у них раньше развивались сердечно-сосудистые осложнения [465]. Представленные закономерности возможно указывают на изменение патогенетической роли и прогностического значения адипонектина на различных этапах сердечно-сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, ассоциированных с СОАС. В нашем исследовании не было получено убедительных доказательств прогностической значимости резистина и адипонектина в отношении неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СНсФВ и СОАС. Также не были выявлены значимые ассоциации уровня данных адипокинов с эхокардиографическими признаками ремоделирования сердца, более того, концентрации резистина и адипонектина не коррелировали с тяжестью СОАС после поправки на ИМТ. Учитывая выявленное в более ранних исследованиях активное вовлечение данных адипокинов в разные

этапы атерогенеза [466], одной из возможных причин полученных нами результатов может быть исходное внесение в наше исследование ишемической болезни сердца в список критериев исключения. Принимая во внимание также роль резистина в формировании инсулинорезистентности, можно утверждать, что определенное влияние на полученный нами результат могло оказать внесение сахарного диабета в критерии исключения при планировании работы.

С учетом наличия целого ряда факторов риска, сопоставимых по своей значимости, сложности патогенетических механизмов, разнообразия клинической картины с целью более точной стратификации сердечно-сосудистых рисков при СОАС, среди экспертов в последнее время активно обсуждаются различные прогностические модели, которые одновременно учитывают несколько прогностически важных клинических, биохимических и функциональных характеристик данных пациентов, объединенных в рамках отдельных фенотипов. В литературе чаще упоминается фенотип пациентов СОАС с «повышенной сонливостью», характеризующийся преобладанием в клинике жалоб на выраженную дневную сонливость, и фенотип с «дефицитом сна», проявляющийся высоким ИАГ и выраженной фрагментацией сна [467]. При этом прогностически более неблагоприятен в отношении сердечно-сосудистых осложнений, в особенности в аспекте развития сердечной недостаточности, по мнению большинства авторов, именно второй вариант [330]. Это определяется, по-видимому, ассоциацией данного фенотипа с активацией симпатического отдела нервной системы, которая одновременно является мощным патогенетическим механизмом для основных сердечно-сосудистых заболеваний. По данным отдельных наблюдательных исследований, в когорте пациентов СОАС, соответствующей указанному клиническому фенотипу, распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета и ишемической болезни сердца составляет от 10 до 35% [8]. В отличие от фенотипа с «повышенной сонливостью», данный фенотип был пока менее исследован и, по результатам отдельных исследований, сопровождался менее выраженным эффектом от СРАР-терапии [468]. Так, в исследовании Zinchuk и соавт. представители данного

фенотипа СОАС средней и тяжелой степени (ИАГ > 15 в час) продемонстрировали худшую по сравнению с общей когортой пациентов СОАС приверженность СРАР-терапии (29%) и не показали значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности на фоне СРАР-терапии (OR=0,55; p>0,05) [326]. Полученные нами данные в целом соответствуют данным литературных источников и также демонстрируют значимые ассоциации фенотипа «с дефицитом сна» с неблагоприятными клиническими исходами. Наиболее отчетливо это было продемонстрировано в отношении риска повторных госпитализаций, а также ухудшения функционального статуса пациента, оцениваемого по ТШХ.

Пока многофакторный подход реализуется в большей степени в вопросах диагностики СОАС. Так, некоторые эксперты предлагают многофакторные модели оценки вероятности наличия СОАС в виде специальных диагностических шкал, учитывающих основные клинические симптомы СОАС, а также ответ на проводимую СРАР-терапию [4].

Одним из важных этапов нашей работы стала разработка прогностических моделей, включивших в себя наиболее значимые предикторы неблагоприятных клинических исходов в качестве переменных. В частности, были разработаны прогностические модели, обладающие высокой предсказательной значимостью в отношении наступления общей комбинированной конечной точки – неблагоприятного характера клинического течения сердечной недостаточности, а также ее важнейшего компонента – риска повторных госпитализаций. Разработанные модели при этом продемонстрировали достаточно высокую чувствительность и специфичность. Существенно, что включенные в данные модели в качестве переменных эхокардиографические параметры являлись маркерами ремоделирования как левых (ИММЛЖ), так и правых (TAPSE) камер сердца, что имеет особое значение с учетом специфики патогенеза СОАС, характеризуя процессы ремоделирования как на ранних (GLS), так и на более поздних (ФВ ЛЖ) стадиях прогрессирования заболевания.

Изучение прогностической роли исследуемых эхокардиографических, биохимических, полисомнографических и клинических биомаркеров с построением многофакторной прогностической модели в нашей работе было необходимо для последующей выработки персонифицированного комплексного терапевтического подхода при СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Решение этой задачи невозможно без тщательной оценки всех составляющих комплексной терапии при данной коморбидности с выделением предикторов эффективности отдельных терапевтических стратегий, которые можно условно поделить на медикаментозные и немедикаментозные. Среди немедикаментозных методов лечения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, помимо мероприятий по коррекции образа жизни, в частности, направленных на снижение избыточного веса, особое место занимает аппаратная респираторная поддержка в период ночного сна – СРАР-терапия.

При отсутствии надежных доказательств улучшения клинического прогноза при проведении СРАР-терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с СОАС, в литературных источниках имеются многочисленные указания на положительные эффекты данного вида лечения в отношении качества жизни и функционального статуса пациентов, а также положительной динамики наиболее важных в патогенетическом аспекте гемодинамических параметров и биохимических маркеров. Так в отдельных публикациях авторы указывают на уменьшение гиперсимпатикотонии на фоне аппаратной СРАР-терапии, что приводит к последующему уменьшению тахикардии и стабилизации исходно повышенных цифр АД [266]. Очевидно, что данные гемодинамические эффекты СРАР-терапии могут принести ощутимую пользу, принимая во внимание ключевую роль симпатикотонии и артериальной гипертензии в развитии сердечной недостаточности на фоне СОАС. Влияние СРАР-терапии на другие патогенетически значимые механизмы прогрессирования ХСН – системную воспалительную реакцию, эндотелиальную дисфункцию, нейрогуморальный дисбаланс – менее исследованы. В работе японских авторов Yoshihisa A. и соавт. [469] было продемонстрировано содержание мозгового натриуретического

пептида и С-реактивного белка было существенно ниже после 6 месяцев проведения СРАР-терапии в дополнение к стандартной медикаментозной терапии у пациентов СНсФВ, имеющих дыхательные расстройства во сне. В нашем исследовании уровень NT-proBNP снижался как в группе медикаментозной терапии, так и в группе, где медикаментозная терапия сердечной недостаточности дополнялась СРАР-терапией. Значимых различий в динамике данного биомаркера между группами при этом выявлено не было, что, по-видимому, обусловлено вполне предсказуемым влиянием проводимой в обеих группах оптимальной медикаментозной терапии, значительно более выраженным по сравнению с эффектами аппаратной респираторной поддержки. Это согласуется и с некоторыми опубликованными ранее данными других авторов, так, Ferrier К.А. и соавт. в исследовании также не выявили значимого влияния СРАР-терапии на уровень BNP у пациентов с СНсФВ и дыхательными нарушениями во сне [470]. Отсутствие значимого влияния СРАР-терапии на уровень NT-proBNP в нашем исследовании мог быть связан также с уже описанным ранее влиянием коморбидной патологии, а именно ожирения, на концентрацию этого биомаркера, поскольку в нашей работе все участники имели избыточный вес, в отличие от цитируемого выше исследования японских авторов, продемонстрировавшего влияние СРАР-терапии на уровень BNP, где ИМТ у всех участников был в пределах нормальных значений. Помимо влияния на систему натриуретических пептидов, в последнее время активно изучается возможное влияние СРАР-терапии на различные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, в отдельных работах [471] описывается значимое снижение концентрации альдостерона у пациентов с СОАС и рефрактерной артериальной гипертензией на фоне эффективной аппаратной СРАР-терапии, однако в когорте пациентов с установленным диагнозом сердечной недостаточности этот эффект СРАР-терапии еще не исследован.

В последние годы увеличивается количество публикаций, посвященных противовоспалительным эффектам СРАР-терапии, проводимой пациентам с СОАС и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, активно изучается и

возможное влияние СРАР-терапии на функцию эндотелия у этой категории пациентов.

Так, в исследовании отечественных авторов Е.М. Елфимовой и соавт. [472] проведение СРАР-терапии у пациентов с СОАС и артериальной гипертензией в течение 3 месяцев сопровождалось значимым снижением уровня фибриногена и тенденцией к снижению содержания С-реактивного белка по сравнению с группой контроля без достоверных различий в содержании других исследуемых цитокинов (IL-1 β , IL-6, ФНО- α) и биомаркеров состояния эндотелия (эндотелин-1, тромбоксан В₂). Оценка эндотелиальной функции с помощью потокзависимой вазодилатации также не выявила возможного влияния СРАР-терапии в этом исследовании. В исследовании Lin C. и соавт. авторы продемонстрировали значимое снижение исходно повышенной у пациентов с СОАС концентрации VEGF в конденсате выдыхаемого воздуха [473]. В нашем исследовании была выполнена оценка возможного влияния СРАР-терапии на уровень другого воспалительного цитокина, являющегося одновременно перспективным биомаркером сердечной недостаточности - ST₂. Подобные исследования в литературных источниках практически не представлены. Полученные нами результаты не выявили значимого снижения концентрации данного биомаркера на фоне проводимой СРАР-терапии. Однако обращает на себя внимание, что в группе пациентов, не получающих СРАР-терапию, сохранялся отчетливый значимый рост концентрации ST₂ в динамике, в отличие от группы пациентов, получающих эффективную СРАР-терапию, что указывает на необходимость дальнейшего исследования прогностического потенциала данного биомаркера, который может быть использован в будущем при разработке дифференцированного подхода к лечению пациентов с СОАС и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Устранение на фоне СРАР-терапии воздействия ведущих патогенных факторов, инициированных гипоксией, – гиперсимпатикотонии, нейрогуморального дисбаланса, системной воспалительной реакции – способствует торможению и обратному развитию патологического ремоделирования сердца при СОАС, что подтверждается

многочисленными свидетельствами соответствующих структурно-функциональных эхокардиографических изменений по информации, представленной в литературных источниках. В подавляющем большинстве публикаций речь идет о пациентах с СНнФВ, для данного фенотипа сердечной недостаточности авторами приводится и более отчетливая динамика эхокардиографических параметров, основанная на достаточно убедительной доказательной базе – клинических рандомизированных исследованиях и объединяющих метанализах. Так, в исследовании Kaneko Y. и соавт. [474] при проведении эффективной CPAP-терапии 24 пациентам с СНнФВ и СОАС в течение месяца было отмечено возрастание ФВ в среднем на 8,8%, а также сокращение конечно-диастолического диаметра левого желудочка. В рандомизированном клиническом исследовании Mansfield D.R. и соавт. с участием 40 пациентов было зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ в среднем на 5% в абсолютном значении при использовании этого вида респираторной поддержки каждую ночь в течение 3-х месяцев [475]. В метанализе Aggarwal S. и соавт. были объединены данные 6 рандомизированных клинических исследований, анализ которых продемонстрировал увеличение ФВ ЛЖ на 5.20 % ($P=0,001$; ДИ 95%; 3.10-7.30) при использовании CPAP у пациентов с СОАС и СНнФВ по сравнению с группой контроля [476]. Влияние CPAP-терапии на эхокардиографические параметры у пациентов с СНсФВ изучено в меньшей степени, однако в последнее время появляются публикации, описывающие успешное использование CPAP-терапии и для этого фенотипа ХСН. Так, в работе Yoshihisa A. и соавт. [471] с участием 109 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС и СНсФВ было показано значимое влияние полугодового курса CPAP-терапии на толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ, LAVI, отношение E/e' , пиковую скорость на трикуспидальном клапане, демонстрирующие тенденцию к нормализации систолической и диастолической функции левого желудочка и уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка. В нашем исследовании было показано значимое влияние проводимой CPAP-терапии на ТМЖП, TAPSE, глобальную продольную деформацию левого

желудочка, а также параметры, характеризующие диастолическую функцию -E/A, E/e, TRV, индекс объема ЛП с отчетливой тенденцией к их нормализации. Обращает на себя внимание существенное увеличение значений глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне СРАР-терапии по результатам проведенного ковариационного анализа, а также достоверное улучшение диастолической функции с учетом значимой положительной динамики практически по всем ее основным эхокардиографическим критериям. Необходимо также отметить выявленное в нашей работе позитивное влияние СРАР-терапии на функцию не только левых, но правых отделов сердца, что проявилось более значимым приростом показателя TAPSE на фоне СРАР-терапии. Это особенно значимо, учитывая, что подобные данные были ранее представлены весьма ограниченно, а публикации, демонстрирующие влияния СРАР-терапии на правые отделы сердца, носят единичный характер. В целом выявленные нами положительные эхокардиографические тренды у пациентов с выраженным СОАС на фоне эффективного аппаратного устранения дыхательных нарушений, по-видимому, носят неслучайный характер и согласуются с данными других авторов. Так, недавно (2023) была опубликована работа отечественных авторов А.Н. Кучмина и соавт., в которой также описывается значимое положительное влияние аппаратной СРАР-терапии на оцениваемые в динамике (через 3 месяца) эхокардиографические параметры: ФВ ЛЖ, глобальную продольную деформацию левого желудочка и показатель TAPSE [477] у пациентов с тяжелой формой СОАС, исходно имеющих нормальную ФВ ЛЖ и не страдающих ИБС и хронической бронхолегочной патологией. Особого внимания заслуживает выявленный в нашей работе значимый прирост значений глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS) в группе пациентов, получающих СРАР-терапию. Для фенотипа пациентов СНсФВ данный показатель является одним из важнейших индикаторов функционального состояния миокарда левого желудочка и имеет большое прогностическое значение. Указания о положительном влиянии СРАР-терапии на этот эхокардиографический параметр при СОАС встречаются и в более ранних публикациях других авторов. По данным

метанализа, выполненного Tadic M. и соавт. (2022) на основе 9 исследований с участием 337 пациентов с выраженным СОАС, проведение эффективной аппаратной CPAP-терапии в течение 1 месяца и более приводило к значимому достоверному увеличению GLS левого желудочка [SMD 0,51±0,08, 95% ДИ: 0,36–0,66, p=0,0001], причем у большей части участников из включенных в данный метанализ не отмечалось существенной динамики значений ФВ ЛЖ [189]. В другом ретроспективном исследовании Kanda T. и соавт. (2022) с участием 275 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, не имеющими исходно структурной патологии сердца по данным ЭХО КГ, в группе пациентов, получающих эффективную CPAP-терапию, было отмечено достоверное значимое увеличение GLS левого желудочка (с -18,1±2,7% до -19,0±2,8%, p=0,004) [478]. Приведенные данные в определенной степени подтверждают наше предположение о высокой чувствительности данного эхокардиографического параметра в отношении положительного влияния CPAP-терапии на функциональное состояние миокарда левого желудочка при СОАС.

С учетом комплекса выявленных в многочисленных исследованиях последних лет положительных гемодинамических и структурно-функциональных эффектов CPAP-терапии, направленных на компенсацию и обратное развитие сердечно-сосудистого ремоделирования, вполне объяснимы ожидания авторов исследований получить доказательства клинической эффективности данного вида терапии у пациентов с СОАС в сочетании с сердечной недостаточностью. Однако неоднократные попытки изучения влияния CPAP-терапии на клинические исходы при данной коморбидности были сопряжены со значительными сложностями на этапе планирования и организации подобных исследований и пока не привели к каким-либо однозначным результатам. Серьезными проблемами, общими для всех исследователей при интерпретации результатов подобных исследований, были необходимость назначения всем участникам многокомпонентной медикаментозной терапии сердечной недостаточности, которая, безусловно, оказывает влияние на клинические исходы, а также технические трудности организации плацебоконтролируемого формата для изучения клинических

эффектов аппаратной CPAP-терапии. В свою очередь, отказ от медикаментозного лечения и использование CPAP-терапии в режиме «плацебо» в качестве вариантов решения этих проблем могли бы привести к не менее значимым этическим негативным последствиям. Наиболее исследованным на данный момент является влияние CPAP-терапии на клинические исходы при фенотипе СНнФВ. Имеющиеся на данный момент результаты этих исследований достаточно противоречивы. Так, Wang H. и соавт. (2007) в работе описали результаты проспективного наблюдения в течение 7 лет 164 пациентов с СНнФВ и СОАС различной степени тяжести, часть из которых получала CPAP-терапию [479]. Анализ полученных данных показал лучшую выживаемость у 14 пациентов, получающих CPAP-терапию ($p=0,07$). Интерпретация данных этого исследования была лимитирована малой выборкой пациентов, отсутствием рандомизации и четких критериев приверженности к аппаратному лечению. Напротив, в исследовании Khayat R.N. и соавт. (2007) [480] авторам не удалось доказать положительное влияние CPAP-терапии в отношении клинических исходов у пациентов с СНнФВ, в том числе на такой важный в прогностическом плане показатель, как частота повторных госпитализаций. Необходимо учесть, что изучение эффективности CPAP-терапии при СНнФВ требует более тщательной предварительной оценки характера дыхательных расстройств во сне с дифференцировкой центральных и обструктивных нарушений, поскольку распространенность центральных апноэ при данном фенотипе ХСН достаточно велика, а эффективность CPAP-терапии при центральных нарушениях дыхания существенно отличается от эффективности при обструктивных апноэ. Более того, по мнению ряда экспертов, инициация CPAP-терапии в автоматическом режиме может даже привести на начальном этапе к увеличению эпизодов центрального апноэ во сне [481].

Влияние CPAP-терапии на клинические исходы у пациентов с СОАС и СНсФВ значительно менее исследовано. Тем не менее, в немногочисленных литературных источниках, посвященных данной проблематике, приводятся обнадеживающие свидетельства снижения смертности на фоне CPAP-терапии у

данной когорты пациентов. Так, в уже упомянутом исследовании Yoshihisa A. и соавт. с участием пациентов с СОАС и СНсФВ и средним периодом их наблюдения в течение 3-х лет описывается наступление 10 случаев кардиальной смерти и 5 случаев некардиальной смерти в группе без СРАР-терапии (n=78) при полном отсутствии летальных исходов в группе с СРАР-терапией (n=16) с достоверным расхождением кривых Каплана-Майера, отражающих сердечно-сосудистую (p=0,014) и общую смертность (p=0,045) [471].

В нашем исследовании было выявлено достоверное влияние СРАР-терапии на риск повторных госпитализаций и функциональный статус пациентов, оцениваемый по ТШХ, при отсутствии значимого влияния на риски развития фибрилляции предсердий и общую композитную точку – характер клинического течения сердечной недостаточности. Определенное влияние на полученные нами результаты могли оказать особенности отбора пациентов. В нашем исследовании принимали участие пациенты относительно молодого возраста (средний возраст участников составил 47 лет), с ожирением и не имеющие другой выраженной коморбидной патологии.

Данный клинический фенотип относительно молодых мужчин, страдающих абдоминальным ожирением и высокими значениями ИАГ, указывался и другими авторами в качестве наиболее благоприятного в отношении успеха СРАР-терапии [482]. Однако возраст, по данным другого крупного наблюдательного исследования, напротив, может являться независимым предиктором эффективности аппаратной СРАР-терапии при сердечной недостаточности. Так, в масштабном исследовании Holt A. и соавт. с использованием базы данных Датского национального регистра ретроспективно оценили риски развития и прогрессирования сердечной недостаточности у 40485 пациентов с СОАС [483]. При этом значимый положительный эффект СРАР-терапии на риски развития и прогрессирования сердечной недостаточности был продемонстрирован лишь для возрастной категории пациентов более 60 лет. Одной из возможных причин этого авторы считают лучшую приверженность более возрастных пациентов к СРАР-терапии, получающих обычно еще и комбинированную медикаментозную

терапию. Наличие у пожилых пациентов целого набора сопутствующих заболеваний, которые, в свою очередь, имеют патогенетические связи с СОАС (сахарный диабет, ИБС, фибрилляция предсердий и т.д.), приводит к появлению дополнительных «точек приложения» действия СРАР-терапии. Более молодой возраст участников нашего исследования мог в этой связи несколько нивелировать влияния СРАР-терапии на клинические исходы (в частности, это касается риска развития фибрилляции предсердий, отчетливо ассоциированного с возрастом), а также сопровождаться более низкими значениями общей и сердечно-сосудистой смертности. Сочетание относительно небольшого периода наблюдения, более молодой возраст и отсутствие выраженной сердечно-сосудистой патологии – все это привело в нашем исследовании к тому, что оценить влияние различных терапевтических стратегий на смертность фактически оказалось невозможным.

Отсутствие в нашем исследовании значимого влияния СРАР-терапии на риски развития фибрилляции предсердий при СОАС вполне согласуется с результатами более ранних исследований. И если в отдельных наблюдательных исследованиях [484] было показано снижение частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с СОАС, получающих СРАР-терапию, то большинство клинических рандомизированных исследований впоследствии не продемонстрировали значимого влияния данного вида лечения на риски развития фибрилляции предсердий [485]. Развитие фибрилляции предсердий, по-видимому, проявляется на этапе уже достаточно выраженных структурно-функциональных патологических изменений сердца при СОАС, и одного лишь устранения дыхательных нарушений с помощью СРАР-терапии в этих условиях будет недостаточно.

Таким образом, в нашем исследовании мы получили более отчетливый эффект СРАР-терапии не на «твердые» конечные точки, а на промежуточные – на эхокардиографические маркеры ремоделирования сердца и функциональный статус пациента, оцениваемый по ТШХ. . Влияние СРАР-терапии на динамику дистанции по ТШХ, безусловно могло быть опосредовано снижением избыточной

массы тела у участников исследования. Однако, проведенный анализ не выявил значимых различий по ИМТ между сравниваемыми группами во второй точке наблюдения (через 12 месяцев), отсутствовала значимая динамика ИМТ и внутри групп сравнения, что практически нивелирует возможное влияние ИМТ на полученные результаты. Отмечаемые в нашем исследовании в группе с СРАР-терапией отдельные признаки обратного ремоделирования сердца с уменьшением степени гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшением размеров камер сердца, улучшением диастолической и систолической функций левого желудочка, по-видимому, во многом удалось наблюдать по причине относительно молодого возраста участников и отсутствия выраженной коморбидности. Так, в работе Naito R. и соавт. авторы указывают на снижение эффективности СРАР-терапии у пациентов с СОАС и СНнФВ с возрастом, объясняя это наступлением необратимых стадий ремоделирования сердца, обусловленных высокой активностью процессов некроза и апоптоза у пожилых [486]. В данной работе авторам не удалось продемонстрировать положительное влияние СРАР-терапии на ФВ ЛЖ в группе более пожилых, в отличие от группы более молодых участников исследования. Кроме того, дополнительным фактором, снижающим у пожилых пациентов потенциальное положительное влияние СРАР-терапии на клинические исходы, может быть постепенное уменьшение с возрастом патогенетической роли гиперсимпатикотонии в реализации сердечно-сосудистых рисков. С учетом изложенных выше объективных сложностей в оценке влияния на выживаемость, важное значение имеет исследование возможного влияния аппаратной СРАР-терапии на качество жизни и функциональный статус пациентов, для решения этой задачи мы оценивали пациентов с помощью общепринятой валидизированной методики, обладающей высокой прогностической значимостью – ТШХ. В ходе проведенного анализа, исключая влияние наиболее значимых кофакторов, в том числе и возраста, нами были получены значимые независимые ассоциации использования СРАР-терапии с увеличением дистанции по ТШХ. К похожим заключениям ранее приходили и другие авторы. Так, в работе Yoshihisa A. и соавт. было выявлено

улучшение функционального класса по NYHA у пациентов с СНсФВ и СОАС после 6 месяцев использования CPAP-терапии [469]. Причем японские коллеги включали в исследование значительно более возрастных, чем в нашем исследовании, участников (средний возраст участников превышал 65 лет). Необходимо отметить, что в отличие от нашего исследования для оценки функционального статуса в данной работе проводился кардиопульмональный тест, более чувствительный, чем ТШХ.

Существенное значение при изучении влияния на клинический прогноз имеет, безусловно, продолжительность курса проводимой CPAP-терапии и периода наблюдения пациентов. Помимо увеличения вероятности наступления «конечных точек», увеличение периода наблюдения и продолжительности курса лечения, по мнению экспертов, может существенно повысить вероятность развития долгосрочных эффектов проводимой CPAP-терапии и положительного влияния этого вида лечения на клинические исходы [486]. Реализация различных эффектов CPAP-терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, по видимому, существенно зависит от длительности лечения. Исследования, в которых использовался относительно непродолжительный курс CPAP-терапии, демонстрируют в основном эффекты, связанные с улучшением функционального статуса пациентов: уменьшение клинических симптомов сердечной недостаточности, стабилизацию артериального давления, тенденцию к улучшению эхокардиографических маркеров систолической и диастолической функции левого желудочка. Так, в работе Wittmer V.L. и соавт. [487] авторы описывают уменьшение одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке уже через 2 недели использования CPAP-терапии у пациентов с СОАС и сердечной недостаточностью. В исследовании Naito R. и соавт. показано значимое возрастание ФВ ЛЖ у пациентов с СНсФВ и СОАС после проведения аппаратной CPAP-терапии в течение 1 месяца [486], а Arias M.A. и соавт. [488] на фоне 3-х месячного курса CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ получили значимое улучшение основных эхокардиографических маркеров диастолической функции ЛЖ. Причем в отдельных работах указывается даже на возможность реализации и

негативных гемодинамических эффектов СРАР-терапии на еще более раннем периоде инициации лечения, в особенности при СНнФВ. Так, в работе Johnson С.В. и соавт. [489] авторы указывают на снижение ударного объема и фракции выброса левого желудочка в первые несколько суток проведения СРАР-терапии с последующей стабилизацией состояния и положительной динамикой данных параметров к 7-й неделе курса.

Указания на обратное структурное ремоделирование сердца на фоне эффективной СРАР-терапии описываются в литературных источниках при более продолжительных курсах лечения – как правило, не менее 6 месяцев. Так, Cloward Т.У. и соавт. [490] сообщают об уменьшении признаков гипертрофии миокарда левого желудочка – толщины стенок и массы миокарда левого желудочка – после 6 месяцев проведения СРАР-терапии у пациентов с СНсФВ. Влияние аппаратной СРАР-терапии на клинические исходы и «твердые» конечные точки у пациентов с сердечной недостаточностью, по мнению большинства экспертов, возможно при еще более продолжительных курсах – не менее 12 месяцев [469]. По-видимому, достаточно продолжительный по времени – 12 месячный период проведения аппаратного лечения – стал одним из факторов, позволивших в нашем исследовании выявить влияние данного вида лечения на один из важнейших в прогностическом плане клинических исходов – риск повторных госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности. Необходимо отметить, что доступные литературные источники содержат единичные исследования, в которых бы изучалось влияние СРАР-терапии на повторные госпитализации при сердечной недостаточности, а полученные в них результаты достаточно противоречивы. Так, Khayat R. и соавт. [491] в исследовании продемонстрировали, что обструктивные нарушения дыхания во сне, наряду с центральными, являются независимым фактором риска повторных госпитализаций в течение 6 месяцев после первичной декомпенсации сердечной недостаточности, однако при этом проведение СРАР-терапии в данном исследовании не оказало какого-либо значимого влияния на этот показатель.

Дыхательные расстройства во сне у участников нашего исследования были представлены исключительно обструктивными нарушениями, у них не регистрировались значимые центральные апноэ во сне, поскольку являлись одним из критериев исключения. Это также могло внести определенный вклад в итоговый результат нашей работы с учетом разной эффективности выбранного нами режима респираторной поддержки при обструктивных и центральных дыхательных расстройствах. Необходимо отметить, что в большинстве ранее опубликованных работ, посвященных изучению влияния аппаратной CPAP-терапии на течение сердечной недостаточности, у участников исследования одновременно имелись дыхательные расстройства той или иной степени выраженности во сне как обструктивного, так и центрального типа, что несомненно, могло повлиять на результаты исследований [491].

В определенной степени успех проводимой аппаратной CPAP-терапии у пациентов с сочетанием СОАС и сердечной недостаточности, по мнению некоторых экспертов, может также зависеть от наличия дополнительных технических опций, используемых в аппарате, а также методики титрации рабочего давления при подборе индивидуальных параметров респираторной поддержки. Так, в отдельных публикациях [492] авторы указывают на достижение лучших гемодинамических и клинических эффектов у пациентов с сердечной недостаточностью и СОАС при использовании не автоматического, а «ручного» режима титрации на этапе подбора параметров и последующего проведения CPAP-терапии. Причиной этому может быть более строгий контроль эффективности CPAP-терапии при использовании «ручного» режима титрации, требующего повторного проведения полисомнографии на фоне аппаратного лечения, в отличие от автоматического режима, когда выбор оптимального уровня давления в контуре выполняется каждую ночь автоматически с помощью специального алгоритма. Существенно, что все указанные выше публикации о возможных преимуществах ручного метода титрации касались исключительно пациентов с СНнФВ. С другой стороны, используемый в том числе и в нашей работе автоматический режим титрации давления, по мнению ряда экспертов,

существенно превосходит «ручной» по комплаентности и приверженности пациентов к проводимой терапии, а также сопряжен со значительно меньшими временными и экономическими затратами на этапе инициации лечения [493].

Анализ представленной в литературных источниках информации и собственный клинический опыт указывают на недостаточную изученность влияния CPAP-терапии на сердечно-сосудистую систему и большое количество нерешенных вопросов, связанных с практическим использованием этой методики лечения у пациентов с сердечной недостаточностью. Создавая дополнительное внутрилегочное давление в фазу выдоха, CPAP-терапия может оказывать и определенные негативные гемодинамические эффекты, проявляющиеся в снижении венозного возврата, росте сосудистого сопротивления в легочном русле, увеличении нагрузки давлением на правые отделы сердца, что может быть далеко не безразлично для пациентов с сердечной недостаточностью. И конечный результат воздействия столь разнонаправленных гемодинамических эффектов CPAP-терапии, по мнению отдельных авторов [494], во многом будет зависеть от гемодинамического статуса пациента, наличия у него исходно тех или иных функциональных или структурных нарушений. С учетом этого, логичным представляется поиск эхокардиографических маркеров, которые бы являлись предикторами эффективности использования аппаратной CPAP-терапии при сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС. По результатам нашего исследования, на роль подобных маркеров у пациентов с СНсФВ могут претендовать глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (GLS), а также соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A). Оба указанных параметра являются ранними маркерами дисфункции миокарда левого желудочка, характеризуют, соответственно, ее систолическую и диастолическую составляющие. Показатель глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка отражает наиболее ранние начальные стадии снижения его сократимости, соответствующие временному периоду, предшествующему формированию выраженного структурного ремоделирования левых камер сердца с активацией множества

патогенетических самоподдерживающихся механизмов. Своевременное устранение нарушений дыхания во сне до появления начальных признаков систолической дисфункции, соответствующих снижению значений глобальной продольной деформации левого желудочка, по-видимому может иметь более отчетливый клинический эффект. В свою очередь показатель E/A в условиях сохраняющегося синусового ритма (а это было условием включения в наше исследование) является одним из наиболее информативных параметров, отражающих диастолическую функцию левого желудочка на начальных этапах ее развития, одновременно являясь ключевым эхокардиографическим критерием в алгоритме определения степени тяжести диастолической дисфункции. Объединение в единой прогностической модели указанных эхокардиографических параметров – GLS и E/A совместно с основным показателем тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне – ИАГ, позволило нам достичь достаточно высокого уровня чувствительности и специфичности данной модели в отношении прогнозирования клинического успеха проводимой СИПАП-терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Полученные нами данные также дают повод рассматривать указанные эхокардиографические параметры в качестве характеристик, соответствующих «фенотипу-респондеру» аппаратной CPAP-терапии. Среди исследуемых нами биохимических маркеров обращает на себя внимание значительно более высокий исходный уровень содержания в крови ST_2 среди пациентов-«нереспондеров CPAP-терапии» по сравнению с «респондерами» (37.81[27.66; 44.58] и 22.08[19.5; 24.73], $P=0.001$), что может отражать активацию системной хронической воспалительной реакции, характерную для продолжительного прогрессирующего сердечно-сосудистого ремоделирования, развивающегося уже относительно независимо от исходного триггера в виде ночной гипоксемии под влиянием целого каскада запущенных ранее самостоятельных патогенетических механизмов. Очевидно, что на этом этапе устранения дыхательных расстройств с помощью CPAP-терапии уже недостаточно для полного блокирования всех патогенетических механизмов, и требуется наращивание терапевтических усилий

с активным использованием в том числе и эффективных медикаментозных стратегий лечения сердечной недостаточности. Необходимость активного применения медикаментозной терапии у пациентов с СОАС определяется высокой коморбидностью данного синдрома и его потенцирующим влиянием на течение наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, способных, при отсутствии соответствующего лечения, привести к формированию сердечной недостаточности – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета. С учетом внесения ишемической болезни сердца и сахарного диабета в критерии исключения для участников нашего исследования важной терапевтической задачей стал эффективный контроль артериальной гипертензии. С учетом ранее опубликованных данных эффективность аппаратной СРАР-терапии в отношении ассоциированной с СОАС вторичной артериальной гипертензии без дополнительного использования гипотензивных медикаментозных средств весьма ограничена и не позволяет достичь адекватного контроля суточного профиля АД у большинства пациентов [495]. Потребность в дополнительном назначении гипотензивных препаратов у пациентов с СОАС связана также с существенными сложностями в определении формы артериальной гипертензии. Принимая во внимание высокую распространенность эссенциальной гипертензии среди взрослой популяции, не менее частое развитие вторичной артериальной гипертензии при СОАС и существующие проблемы с её своевременной диагностикой, затрудняющие оценку причинно-следственных взаимоотношений развития данных синдромов у конкретного пациента, провести дифференциальный диагноз между эссенциальной артериальной гипертензией и вторичной гипертензией на фоне СОАС становится зачастую практически невозможным. С учетом вышеизложенного медикаментозные стратегии становятся фактически обязательным компонентом комплексного лечения у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, и изучение эффективности различных вариантов медикаментозной терапии при данной коморбидности имеет большое практическое значение. В рамках проведенного исследования мы

попытались ретроспективно оценить эффективность отдельных классов используемых для медикаментозного лечения сердечной недостаточности и артериальной гипертензии классов препаратов – ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензиногена, бета-блокаторов и диуретиков, которые были представлены антагонистом минералокортикоидов спиронолактоном. Отдельно была изучена эффективность сакубитрила/валсартана, представителя относительно недавно появившегося класса препаратов антагонистов рецепторов неприлизина, активно используемого на современном этапе как при лечении сердечной недостаточности, так и при артериальной гипертензии.

Наиболее выраженные положительные клинические эффекты были получены нами при использовании сакубитрила/валсартана, который продемонстрировал положительное влияние как на композитную конечную точку, так и на все исследуемые клинические исходы отдельно. Нами были обнаружены статистически значимые различия по характеру клинического течения ($p < 0,001$), динамике теста 6-минутной ходьбы ($p = 0,002$), частоте фибрилляции предсердий ($p = 0,011$) и госпитализаций ($p < 0,001$) за период наблюдения в зависимости от проведения медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном. На фоне лечения сакубитрилом/валсартаном благоприятное клиническое течение встречалось на 39% (95% ДИ: 24 - 55) чаще, а фибрилляция предсердий и повторные госпитализации на 20% (95% ДИ: 5 - 34) и 30% (95% ДИ: 19 - 41) реже, чем при ее отсутствии. Включение препаратов класса АРНИ в комплексную терапию СНсФВ, ассоциированной с СОАС, представляется патогенетически вполне оправданным. Персистирующая ночная гипоксемия и циклическая реоксигенация, выраженные колебания внутрибрюшного давления, являются при СОАС дополнительными мощными факторами, способствующими дисбалансу в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и системе натрийуретических пептидов. Продолжительная чрезмерная стимуляция выработки натрийуретических пептидов на определенном этапе начинает играть патогенетическую роль. Данные нарушения ведут к ускорению ремоделирования правых и левых отделов сердца, формированию легочной

гипертензии и более быстрому прогрессированию сердечной недостаточности. Вовлечение натрийуретических пептидов в патогенетический механизм повреждения сердца при СОАС определяет их место в качестве важной терапевтической мишени у данной категории пациентов. Особо следует отметить, что результаты проведенного нами исследования продемонстрировали не только клиническое улучшение на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном с увеличением толерантности к физическим нагрузкам и снижением частоты повторных госпитализаций, но и ассоциацию приема этого препарата с обратным ремоделированием миокарда – увеличением GLS и ФВ ЛЖ. В ранее опубликованных работах других авторов указывается на ряд дополнительных эффектов препаратов класса АРНИ, которые могут быть полезны при СОАС. В частности описывается улучшение вентиляционных свойств легких и газообмена за счет уменьшения застойных явлений и нормализации функции механорецепции легких, а также восстановления нормальной работы хеморецепторов, регулирующих газообмен в легких [496]. На клиническую эффективность использования сакубитрила/валсартана при сердечной недостаточности и СОАС уже указывали ранее в своих публикациях другие авторы. Однако речь в этих исследованиях шла преимущественно о пациентах с СНнФВ. Так, в работе Pellaia С. и соавт. было показано значительное улучшение функционального статуса у пациентов с СНнФВ и тяжелой формой СОАС через 6 месяцев использования сакубитрила/валсартана, сопровождающегося значимой положительной динамикой целого ряда эхокардиографических параметров: GLS, LAVI, TAPSE и ФВ ЛЖ, свидетельствующей об обратном ремоделировании сердца на фоне проводимого лечения [296]. Авторы также описывают уменьшение дыхательных расстройств во сне после курса проводимой терапии – по данным контрольного кардиореспираторного мониторинга, во сне было отмечено значимое снижение показателя ИАГ. Стоит отметить, что все участники данного исследования, помимо медикаментозной терапии, также получали эффективную аппаратную CPAP-терапию, что, несомненно, внесло определенный вклад в полученный результат. Применение сакубитрила/валсартана в

комплексном лечении пациентов с фенотипом СНсФВ, ассоциированной с СОАС, практически не исследовалось, ссылки на подобные работы в доступных базах данных отсутствуют. Между тем, в крупных клинических рандомизированных исследованиях последних лет, таких как PARAGON-HF и PARADIGM-HF, было убедительно показано положительное влияние на прогноз и существенное улучшение клинических исходов при назначении сакубитрила/валсартана, в том числе и при фенотипе СНсФВ [497], что привело к соответствующим изменениям в последних версиях клинических рекомендаций. А результаты недавно опубликованного исследования PARAMETER [498] позволяют рассматривать сакубитрил/валсартан в качестве эффективного гипотензивного препарата с возможностью его назначения еще до формирования сердечной недостаточности, что может быть весьма полезным для пациентов с СОАС, у которых артериальная гипертензия является важнейшим ассоциированным синдромом. В значительной степени возможности стабилизации уровня АД при СОАС при использовании фиксированной комбинации сакубитрил/валсартан определяются выраженным гипотензивным эффектом валсартана, который ранее уже был продемонстрирован в отдельных исследованиях у данной когорты пациентов. Так, по данным Perin J.L. и соавт., гипотензивный эффект Валсартана при артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС, четырехкратно превосходил гипотензивный эффект аппаратной CPAP-терапии, проводимой в изолированном формате [499].

Особого внимания заслуживает сочетанное использование сакубитрила/валсартана и аппаратной CPAP-терапии. Пациенты, в лечении которых использовалась данная комбинация, были выделены нами в отдельную подгруппу. Именно в этой подгруппе пациентов удалось достичь наиболее выраженных клинических эффектов, в частности, снижения риска повторных госпитализаций на 30%. Эффективность использования данной комбинации, по-видимому, обусловлена терапевтическим воздействием одновременно на несколько ключевых для исследуемой коорбидности патогенетических звеньев: на гиперсимпатикотонию, поддерживаемую ночной гипоксемией и фрагментацией сна, на активацию ренин-ангиотензиноподобной системы и

угнетение системы натриуретических пептидов. В литературных источниках описываются и другие патогенетически направленные эффекты подобного комбинированного подхода. В работе Е.М. Елфимовой и соавт. было показано снижение системной воспалительной реакции, оцениваемой по уровню ряда воспалительных цитокинов и лейкоцитарной активности, а также улучшение показателей эндотелиальной функции на фоне комбинации СРАР-терапии и медикаментозной гипотензивной терапии ингибиторами АПФ у пациентов с тяжелой формой СОАС и артериальной гипертензией [472]. По-видимому, столь разноплановый системный характер лечебного воздействия нашел свое отражение и в нашем исследовании, способствуя тому, что достигнутый клинический эффект сопровождался при данном виде терапии отчетливыми эхокардиографическими признаками обратного ремоделирования как левых, так и правых отделов сердца. Причем данная тенденция была выражена в значительно большей степени, чем при других вариантах лечения. У пациентов, прошедших курс СРАР-терапии в комбинации с сакубитрилом/валсартаном, было зафиксировано значимое увеличение GLS, TAPSE, ФВ ЛЖ, уменьшение ИММЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, улучшение показателей диастолической функции левого желудочка – уменьшение E/A, E/e', LAVI. Таким образом, данный вариант лечения можно рассматривать в качестве перспективной для СНсФВ, ассоциированной с СОАС, комбинированной терапевтической стратегии, которая требует проверки в более масштабных и продолжительных исследованиях.

Лекарственные препараты других классов, в отличие от сакубитрила/валсартана, не продемонстрировали в нашем исследовании столь значимых ассоциаций с клиническими исходами. Возможно, это было связано с тем, что подавляющее большинство наших пациентов (72%) принимало одновременно 3 и более препарата в составе комбинированной медикаментозной терапии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, и выделить при этом клинические эффекты отдельных препаратов было затруднительно. Причем в подавляющем большинстве случаев основным показанием к назначению

изучаемых классов медикаментов – ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина, бета-блокаторов и спиронолактона – была именно артериальная гипертензия, в связи с чем используемые дозировки не соответствовали целевым дозировкам, рекомендуемым для лечения сердечной недостаточности. Требуется уточнения выявленная тенденция к снижению риска развития фибрилляции предсердий при назначении спиронолактона. Известно, что этот представитель антагонистов минералокортикоидов, помимо диуретического, обладает также выраженным антифибротическим и кардиопротективным эффектами, способствующими, как было показано в крупном клиническом рандомизированном исследовании TOPCAT, в том числе и обратному ремоделированию левых отделов сердца у пациентов с СНсФВ [500]. Данные свойства могут быть потенциально полезны и при фармакотерапии исследуемой нами коморбидности СНсФВ и СОАС. В этой связи представляют интерес появившиеся в последнее время публикации об уменьшении выраженности обструктивных расстройств дыхания во сне у пациентов с СОАС на фоне терапии спиронолактоном в качестве компонента диуретической терапии для коррекции артериальной гипертензии либо сердечной недостаточности [501]. В наибольшей степени данный эффект проявлялся у пациентов с резистентными формами артериальной гипертензии и не зависел от степени снижения повышенных значений АД. По данным метаанализа Khurshid K. и соавт., объединившего данные 11 исследований, из которых 5 являлись рандомизированными, с общим количеством 299 участников было выявлено значимое снижение ИАГ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, получавших спиронолактон в среднем более, чем на 14 эпизодов апноэ в час [502]. Авторы связывают данные эффекты спиронолактона с устранением альдостерон-зависимой перегрузки жидкостью и, как следствие, уменьшением выраженности отека мягких тканей верхних дыхательных путей, нарастание которого в горизонтальном положении после засыпания может усугублять их обструкцию при СОАС. Значимость этого механизма дополнительно возрастает при наличии диастолической или систолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с сердечной

недостаточностью. Для более точной и корректной оценки эффективности спиронолактона у данной категории пациентов, безусловно, необходимо проведение более масштабных и продолжительных исследований.

С учетом патогенетического значения гиперсимпатикотонии при СОАС также вполне понятен интерес исследователей к классу бета-блокаторов, попытки изучения эффективности которых у данной категории пациентов уже предпринимались неоднократно ранее. Так, в наблюдательном исследовании Kraiczí Н. и соавт. (2000), при лечении артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС [503], бета-блокатор атенолол показал существенное превосходство в отношении снижения ночного АД над всеми остальными 4 изучаемыми классами гипотензивных препаратов: антагонистами Са, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина и диуретиками. Однако в крупных рандомизированных клинических исследованиях преимущество бета-блокаторов, как и какого-либо из остальных основных классов гипотензивных средств, пока убедительно не доказано. По мнению ряда экспертов [504], в качестве определенных недостатков назначения бета-блокаторов при СОАС рассматриваются риски усугубления ночных брадиаритмий и ухудшение качества сна. Однако вероятность развития данных побочных эффектов при использовании бета-блокаторов в крупных клинических исследованиях также пока окончательно не установлена. Анализируя публикации последних лет, посвященные данной проблеме, можно прийти к выводу об отсутствии на данный момент каких-либо убедительных доказательств преимущества любого из имеющихся классов гипотензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС в режиме монотерапии [505]. Наряду с этим в литературных источниках представлены результаты отдельных, в том числе рандомизированных, клинических исследований, демонстрирующие эффективность у этой когорты пациентов комбинированной гипотензивной терапии с одновременным назначением всех основных классов гипотензивных препаратов [506]. Знаковые изменения в последних редакциях клинических рекомендаций, посвященные курации

пациентов с СНсФВ [507], с достаточно высоким классом доказательности указывают на возможность использования отдельных классов медикаментов для улучшения прогноза этих пациентов. С этой целью рекомендовано назначение ИАПФ либо АРНИ, бета-блокаторов, спиронолактона, ингибиторов SGLT2, при этом фактически допускается реализация принципа «квадритерапии» с одновременным назначением указанных классов препаратов, ставшая уже общепринятой для пациентов с СНсФВ [2]. Таким образом, у клинициста, курирующего пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, сегодня появляется возможность выбора различных терапевтических стратегий, включающих как медикаментозное лечение с использованием нескольких классов медикаментозных препаратов, так и немедикаментозное, в виде аппаратной СРАР-терапии, а также их различные комбинации. Разработка персонифицированных алгоритмов лечения исследуемой коморбидности предусматривает необходимость использования фенотипического подхода, весьма распространенного в настоящее время при лечении различных нозологий. Поиск клинических и инструментальных фенотипов, способствующий оптимизации лечения, активно ведется в последние годы как в популяции пациентов с сердечной недостаточностью, так и среди пациентов с СОАС. Помимо общепринятого «классического» распределения пациентов с сердечной недостаточностью на фенотипы в соответствии с фракцией выброса левого желудочка, эксперты предлагают также дополнительное выделение ряда фенотипов на основании определенных вариантов структурного ремоделирования сердца, этиологии, наличия различной коморбидной патологии, уровня мозгового натриуретического пептида и ряда других признаков [508]. Наиболее активно предпринимаются попытки разработки различных фенотипических кластеров среди пациентов с СНсФВ, что, по-видимому, определяется значительной этиологической и патогенетической неоднородностью данной разновидности сердечной недостаточности, а также недостаточной доказательной базой в отношении лечебной тактики у этой когорты пациентов с сердечной недостаточностью. При этом наиболее распространенными клиническими

фенотипами СНсФВ, по мнению экспертов, являются 3 указанных ниже [509]. Первый составляет группа относительно молодых пациентов с формирующейся гипертрофией миокарда левого желудочка и его умеренной диастолической дисфункцией на фоне артериальной гипертензии и незначительным повышением концентрации мозгового натриуретического пептида. С учетом патогенетических особенностей эксперты указывают на вероятный успех терапии сакубитрилом/валсартаном при данном фенотипе [510]. Второй фенотип объединяет пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью либо уже манифестирующим сахарным диабетом, выраженной диастолической дисфункцией и высокой распространенностью СОАС. В лечении пациентов этой группы в качестве медикаментозной стратегии выбора чаще рассматриваются препараты класса ингибиторов SGLT2. Третий фенотип формируется пациентами с развивающейся преимущественно правожелудочковой дисфункцией на фоне хронической бронхолегочной патологии либо легочной гипертензии различного генеза при менее выраженных структурно-функциональных изменениях левого желудочка. Терапевтические усилия при лечении этих пациентов в первую очередь должны быть направлены на устранение или компенсацию легочной гипертензии. Нетрудно заметить, что пациенты с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, на различных этапах развития и прогрессирования данной коморбидности могут иметь характерные признаки, соответствующие в той или иной мере всем трем описанным выше фенотипам.

Анализ литературных источников демонстрирует также рост числа публикаций, посвященных выделению различных фенотипов непосредственно внутри популяции пациентов с СОАС, направленного на построение дифференцированного лечебного подхода [511]. У пациентов с СОАС при делении на фенотипы, помимо клинических признаков, учитываются различные полисомнографические паттерны, отражающие выраженность дыхательных расстройств во сне, степень ночной гипоксемии и наличие нарушений структуры сна, чаще оцениваемой по степени фрагментации сна [512]. Основной практической целью выделения фенотипов среди пациентов с СОАС при этом,

главным образом, является оценка вероятности успеха аппаратной СРАР и приверженности пациентов к этому виду лечения. В качестве фенотипов-респондеров СРАР-терапии в литературе чаще упоминаются фенотип «с повышенной дневной сонливостью», характеризующийся тяжелой дневной сонливостью, ассоциированный также, как правило, с выраженным абдоминальным ожирением, и фенотип «с выраженными дыхательными расстройствами», характеризующийся высокими значениями ИАГ и значимым снижением ночной сатурации; а также сочетание этих двух фенотипов. По данным других исследований [513], существует определенная неоднородность даже внутри выделенных фенотипов, так, по результатам работы Robinson G. и соавт. [514], оптимальный эффект СРАР-терапии в отношении стабилизации уровня АД и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечался лишь при условии наличия у пациентов с СОАС исходной выраженной дневной сонливости, при отсутствии дневной сонливости даже при высоких значениях ИАГ и существенной ночной гипоксемии достичь подобного эффекта на фоне аппаратного лечения уже не удавалось.

В нашей работе группа «респондеров» СРАР-терапии также характеризовалась более высокими значениями ИАГ и более выраженной дневной сонливостью, оцениваемой по шкале Эпворт. Однако при проведении в последующем регрессионного анализа свойства предиктора успеха этой лечебной стратегии сохранил лишь показатель ИАГ. Возможно, на уменьшение предсказательной значимости уровня дневной сонливости могло повлиять уже описываемое ранее другими авторами [336] снижение распространенности данного клинического признака при сочетании СОАС и сердечной недостаточности. С другой стороны, в исследуемой субпопуляции пациентов с сердечной недостаточностью и СОАС возрастает прогностическая роль другого полисомнографического параметра, отражающего фрагментацию сна, – индекса микроактиваций, повышенный уровень которого лег в основу выделения еще одного клинического фенотипа пациентов с СОАС – фенотипа с «нарушением сна». В литературе с данным фенотипом ассоциируется менее выраженный

эффект от проводимой CPAP-терапии, однако участниками данных исследований были, как правило, пациенты с СОАС без сердечной недостаточности [515]. При этом встречаются публикации, в которых различные разновидности данного фенотипа даже превосходили по прогностической значимости в отношении успеха CPAP-терапии классический фенотип «тяжелого СОАС». Так, в исследовании Charciūnaite К. И соавт., авторы оценили эффективность аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СОАС, предварительно поделив их на 3 фенотипа: выраженный СОАС на фоне ожирения; позиционнозависимый СОАС и СОАС в сочетании с нарушением сна и повышенной двигательной активностью конечностей во сне [516]. При этом наибольший эффект от CPAP-терапии был продемонстрирован именно для последнего фенотипа. В нашей работе индекс микроактиваций, отражающий фрагментацию сна, обладал меньшей прогностической значимостью и не проявил себя в качестве значимого предиктора эффективности CPAP-терапии. В этой связи более пристального внимания к себе заслуживает, по-видимому, другой полисомнографический параметр – индекс микроактиваций, ассоциированных с обструктивными нарушениями дыхания во сне (RERA), одновременно являющийся индикатором как обструктивных дыхательных нарушений, так и фрагментации сна. Именно этот показатель продемонстрировал в нашей работе свою прогностическую значимость для всех исследуемых вариантов клинических исходов, что определяет перспективы дальнейшего исследования его возможного включения в состав фенотипа-респондера CPAP-терапии при сочетании СОАС и СНсФВ.

Особого внимания заслуживает отсутствие значимых различий по степени ночной гипоксемии у респондеров и нереспондеров CPAP-терапии в нашем исследовании. Это могло быть связано, с одной стороны, с особенностями отбора пациентов – исключением хронической бронхолегочной патологии и ТЭЛА, что привело к достаточно высокому среднему уровню ночной сатурации и снизило чувствительность этого показателя у участников исследования. С другой стороны, нельзя исключить дополнительное влияние на уровень сатурации определенных гемодинамических факторов, связанных с постепенным развитием сердечной

недостаточности, – появлением и учащением различных сердечных аритмий и блокад, которые могут носить на начальном этапе характер достаточно «доброкачественных» и часто бессимптомных, но при этом снижать диагностические возможности пульсоксиметрии как основного неинвазивного метода определения насыщения крови кислородом.

Одновременно со снижением прогностического потенциала отдельных клинических и инструментальных показателей, таких как выраженность дневной сонливости и тяжесть ночной гипоксемии, по мере развития сердечной недостаточности у пациентов с СОАС появляются предпосылки для использования других прогностических маркеров, в частности, ранних эхокардиографических маркеров дисфункции миокарда левого желудочка. В связи с этим вполне закономерно, что в нашу прогностическую модель, продемонстрировавшую достаточно высокое предсказательное значение в отношении успеха аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СОАС и СНсФВ, помимо показателя тяжести дыхательных нарушений во сне – ИАГ, вошли также ранние маркеры дисфункции миокарда левого желудочка: показатель глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS) и один из показателей диастолической функции левого желудочка – отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолы к его скорости в систолу предсердий (E/A). Фактически данные эхокардиографические маркеры отражают начальную стадию формирования СНсФВ еще до появления структурных признаков ремоделирования левых отделов сердца, являясь ее достаточно чувствительными и практически хорошо воспроизводимыми эхокардиографическими признаками. Это позволяет рассчитывать на то, что практическое внедрение разработанной нами прогностической модели у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, будет способствовать раннему выявлению фенотипа-респондера CPAP-терапии и своевременному назначению данного вида аппаратной респираторной поддержки, что в конечном итоге должно привести к улучшению клинического прогноза этих пациентов.

В качестве дополнительных ориентиров при принятии решений в рамках разрабатываемого алгоритма дифференцированной терапии сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС, безусловно, существенную пользу может принести использование биохимических маркеров. Исходя из того, что прогностическое значение «классического» маркера сердечной недостаточности – NT-proBNP – в нашей работе оказалось недостаточным в условиях коморбидности с СОАС и данный маркер не проявил себя при прогнозировании эффекта СРАР-терапии, более перспективным с учетом полученных нами данных представляется использование для этих целей другого современного биомаркера – ST2. Не показав непосредственно при проведении регрессионного анализа достаточной прогностической значимости в отношении эффекта СРАР-терапии, тем не менее данный биомаркер продемонстрировал наибольшую из всех исследуемых биомолекул прогностическую значимость в отношении клинических исходов. Кроме того, в группе пациентов, получающих СРАР-терапию, наметилась отчетливая тенденция к снижению данного показателя, не достигшая уровня статистической значимости, в отличие от контрольной группы, у участников которой сохранялся достоверный рост уровня ST2 во второй точке исследования. Таким образом, биомаркер ST2 может быть рассмотрен в качестве дополнительного критерия при построении персонализированной лечебной стратегии у пациентов с СНсФВ и СОАС, в частности, при принятии решения о своевременном иницировании аппаратной СРАР-терапии.

Далеко не полный контроль всех действующих при сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС, патогенетических механизмов на фоне проводимой СРАР-терапии, а также сохраняющиеся проблемы приверженности и доступности аппаратного лечения, требуют от клинициста принятия дополнительных терапевтических мер при данной коморбидности, прежде всего – своевременного назначения оптимальной медикаментозной терапии. Показания к назначению медикаментозной терапии, улучшающей прогноз при фенотипе сердечной недостаточности СНсФВ, появились по сути лишь в последних редакциях зарубежных и национальных клинических

рекомендаций, пока под осторожной классификацией уровня доказательности для отдельных классов препаратов Ib [2], при соответствующей формулировке: «У отдельных пациентов можно рассмотреть применение...». Данная неоднозначная формулировка возлагает ответственность принятия решения о назначении конкретного препарата в значительной мере на лечащего врача, оставляя ему при этом определенные возможности маневрировать в принятии этого решения.

В этой связи дополнительным поводом к началу медикаментозной терапии у пациентов с СНсФВ, помимо наличия симптоматики, ухудшающей качество жизни пациента, является повышенный риск неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности и наступления неблагоприятных клинических исходов. Определенную помощь в своевременном принятии решения о начале или усилении медикаментозной терапии при исследуемой коморбидности СНсФВ и СОАС может оказать учет выявленных в нашей работе клинических, эхокардиографических и биохимических предикторов неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности в сочетании с СОАС. К таким предикторам, согласно полученным в нашей работе данным, можно отнести: выраженность дыхательных расстройств во сне и степень фрагментации сна (оцениваемые по ИАГ и RERA), выраженность дневной сонливости в соответствии со шкалой Эпворт; наличие отдельных признаков структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца (в соответствии с динамикой эхокардиографических параметров - GLS, ИММЛЖ, TAPSE, а также критериев диастолической дисфункции -E/A и LAVI), увеличение уровня в крови отдельных биохимических воспалительных маркеров - ST₂ и VEGF, наличие генетических предикторов – установленных нами полиморфизмов генов MMP-9 и HIF-1 α , ассоциированных с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов. Соответствующее отклонение данных показателей от общепринятых нормативов и референсных значений указывает на возрастание рисков неблагоприятных клинических исходов течения сердечной недостаточности, ассоциированной СОАС, и является сигналом лечащему врачу для возможного пересмотра терапевтической стратегии – дополнительного

назначения медикаментов, способных в соответствии с действующими клиническими рекомендациями положительно повлиять на клинический прогноз. На данный момент к медикаментозным средствам, обладающим подобными свойствами, относят 4 класса препаратов, уже провозглашенных экспертами золотым стандартом лечения ХСН или «квадритерапией»: АРНИ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидов и ингибиторы SGLT2. С учетом результатов нашего исследования и патогенетических особенностей прогрессирования сердечной недостаточности при СОАС в условиях персистирующей артериальной гипертензии и относительного дефицита активности натриуретических пептидов, есть основания рассмотреть в качестве препарата первой линии выбора в данной когорте пациентов сакубитрил/валсартан. Выявленные нами предикторы неблагоприятных клинических исходов при сочетании СНсФВ и СОАС, одновременно являющиеся маркерами раннего структурно–функционального ремоделирования левого желудочка, – снижение значений GLS, увеличение ИММЛЖ, LAVI, E/A – с учетом особенностей кардиопротективного действия сакубитрила/валсартана могут при этом рассматриваться в качестве дополнительных показаний к его назначению. Другим перспективным классом препаратов для лечения данной коморбидности является представитель класса антагонистов минералокортикоидов спиронолактон, который может быть наиболее востребован у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, ассоциированной с СОАС. Принимая во внимание установленный в более ранних исследованиях антифибротический эффект спиронолактона, целесообразно при решении вопроса о его назначении при СНсФВ и СОАС обратить внимание на повышенный уровень биомаркера ST2, обладающего определенными профиброгенными свойствами и проявившего себя в качестве независимого предиктора неблагоприятного течения сердечной недостаточности в нашем исследовании. Патогенетически оправданным в связи с необходимостью контроля гиперсимпатикотонии при СОАС представляется также использование бета-блокаторов в случае развития на его фоне СНсФВ. Однако с учетом возможных

негативных эффектов на структуру сна и гемодинамику в ночной период времени влияние этого класса препаратов на клинические исходы требует уточнения в будущих исследованиях. Определенные ожидания экспертов связаны и с возможностью использования при исследуемой коморбидности четвертого компонента квадритерапии – ингибиторов SGLT2. В отдельных исследованиях уже были получены многообещающие результаты применения этого класса препаратов при сочетании СОАС и сахарного диабета. Так, в работе Tang Y. и соавт. были продемонстрированы ряд положительных эффектов при назначении дапаглифлозина пациентам с СОАС и сахарным диабетом 2 типа: стабилизация АД, улучшение липидного профиля, уменьшение значений ИАГ и выраженности дневной сонливости [302]

Таким образом, основными лечебными стратегиями, доступными при курации пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, на данном этапе являются аппаратная СРАР-терапия, назначение комбинированной медикаментозной терапии с использованием классов препаратов, имеющих доказательную базу при лечении СНсФВ, а также сочетание этих двух подходов. Выявление установленных в нашем исследовании дополнительных клинических, инструментальных, биохимических, эхокардиографических и генетических маркеров, коррелирующих с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности, ассоциированной с СОАС, указывает на необходимость пересмотра общего плана лечения в направлении дальнейшей эскалации терапии. При этом помощь в выборе конкретной лечебной стратегии может оказать учет выявленных нами предикторов эффективности аппаратной СРАР-терапии, что будет указывать на целесообразность инициации данной лечебной методики у пациентов, которые ее еще не получали. Независимо от факта проведения аппаратной СРАР-терапии, наличие у пациентов с исследуемой коморбидностью выявленных нами маркеров неблагоприятного клинического прогноза является поводом к началу или усилению медикаментозной терапии сердечной недостаточности – назначению в качестве первой линии терапии сакубитрила/валсартана с последующим присоединением других классов

препаратов, составляющих «квадритерапию». Проведенное нами исследование существенно лимитировано по причине отсутствия рандомизации, а также вследствие особенностей формирования достаточно ограниченной по своим характеристикам выборки участников исследования. В исследовании приняли участие исключительно мужчины, преимущественно трудоспособного возраста, не имеющие помимо исследуемой коморбидности другой значимой сопутствующей патологии. С учетом этого, полученные нами результаты не могут быть на данном этапе перенесены на общую популяцию пациентов, а внедрение предложенного нами терапевтического алгоритма курации пациентов с СНсФВ и СОАС (схематически представлен в Приложении) в клиническую практику, безусловно, требует предварительного проведения более масштабных и продолжительных исследований с возможностью его последующей валидации и более детальной оценки непосредственного вклада изученных нами предикторов в общий клинический сердечно-сосудистый прогноз с перспективой разработки количественных шкал стратификации сердечно-сосудистого риска, практическая востребованность которых при данной коморбидности достаточно велика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенной работы были определены характерные особенности клинического течения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне, исследованы отдельные патогенетические механизмы развития данной коморбидности, а также аспекты структурно-функционального ремоделирования сердца у данной когорты пациентов. Выделены особые нарушения структуры сна, характеризующиеся специфическими полисомнографическими паттернами, ассоциирующиеся с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности 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 предикторов неблагоприятных клинических исходов. Наибольшей прогностической значимостью в отношении неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности на фоне СОАС при этом обладал показатель, отражающий одновременно и дыхательные расстройства и фрагментацию сна – индекс микроактиваций, обусловленных обструктивным апноэ во сне.

Исследование генетических полиморфизмов, ответственных за экспрессию ряда биомолекул, играющих важную патогенетическую роль при СОАС и сердечной недостаточности, позволило выявить гены-предикторы неблагоприятных клинических исходов у участников исследования. Наибольшее прогностическое значение при этом было выявлено для отдельных полиморфизмов генов, определяющих экспрессию матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9), и гипоксией – индуцированного фактора (HIF-1 α). Носительство данных генотипов ассоциировалось со снижением функционального статуса пациентов, оценваемого по ТШХ, увеличением риска развития фибрилляции предсердий и сопровождалось более выраженным структурным ремоделированием левых и правых камер сердца. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетически обусловленной

предрасположенности к прогрессированию сердечной недостаточности и развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС, обладающих определенным генотипом, что может быть использовано при стратификации сердечно-сосудистых рисков у этой категории пациентов.

Изучение эхокардиографических маркеров раннего ремоделирования левых и правых отделов сердца позволило выявить наиболее существенные в прогностическом плане показатели, среди которых в этом аспекте оказались наиболее значимыми показатель глобальной проольной деформации миокарда левого желудочка, ряд показателей, отражающие диастолическую функцию левого желудочка и степень его гипертрофии (E/A, LAVI, ИММЛЖ), а также сократительную функцию правого желудочка (TAPSE). Включение дополнительно к показателям, отражающим тяжесть дыхательных нарушений при СОАС, параметров, характеризующих начальные этапы патологического структурно-функционального ремоделирования в качестве переменных, способствовало построению новых комплексных прогностических моделей, открывающих дополнительные возможности для более точной оценки сердечно-сосудистых рисков у данной категории пациентов.

Важное практическое значение в современных условиях имеет разработка для пациентов с сердечной недостаточностью новых чувствительных биохимических маркеров. С учетом снижения чувствительности и специфичности для отдельных категорий пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе и пациентов с сопутствующим СОАС, «классического» биомаркера – NT-proBNP, определенные ожидания экспертов в последние годы связаны с появлением нового биомаркера ST₂, молекула которого одновременно является активным участником патогенетически важных для изучаемой коморбидности процессов воспаления и фиброобразования. В исследовании были получены весьма обнадеживающие данные о высокой предсказательной значимости данного биомаркера в отношении наступления основных неблагоприятных клинических событий. При этом ST₂ также продемонстрировал свойства независимого предиктора 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.

С учетом патогенетической роли системной воспалительной реакции в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности на фоне СОАС особый интерес также представляют результаты исследования прогностического значения других воспалительных цитокинов, в частности, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и IL-10. Анализ полученных в исследовании данных указывает на наличие достоверных ассоциаций уровня VEGF с характером клинического течения сердечной недостаточности у участников исследования, а концентрация IL-10 с другим не менее важным в прогностическом аспекте клиническим исходом – риском повторных госпитализаций. Другие исследуемые цитокины (С-реактивный белок, IL-6), наряду с исследуемыми адипокинами, не продемонстрировали существенных ассоциаций с характером клинического течения сердечной недостаточности у участников исследования. Полученные данные открывают новые перспективы изучения роли воспалительных маркеров в диагностике и прогнозе клинических исходов у данной когорты пациентов и могут быть использованы для дифференцированного назначения патогенетически обусловленной терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

Аппаратная СРАР-терапия, используемая в нашей работе в качестве одной из основных лечебных стратегий, продемонстрировала отчетливое положительное влияние на оцениваемые клинические исходы – характер клинического течения сердечной недостаточности и риски повторных госпитализаций, что сопровождалось также менее выраженными эхокардиографическими признаками структурного ремоделирования сердца при их динамической оценке. Важным аспектом исследования было выявление фенотипа-респондера СРАР-терапии, необходимое для последующего построения персонифицированного лечебного алгоритма. В качестве наиболее значимых характеристик подобного фенотипа в ходе проведенной исследовательской работы были определены тяжесть обструктивных дыхательных расстройств во сне, оцениваемая по ИАГ, и наличие

ранних эхокардиографических признаков структурно-функционального ремоделирования левого желудочка – значение глобальной продольной деформации миокарда в сочетании с критериями диастолической дисфункции левого желудочка. Своевременное выявление указанных признаков у пациентов с СНсФВ и СОАС в перспективе может оказать помощь лечащему врачу в принятии решения о сроках инициации аппаратной СРАР-терапии. Дополнительный существенный рост клинической эффективности лечения пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, был отмечен при использовании комбинированного подхода сочетающего аппаратную СРАР-терапию и использование современных медикаментозных препаратов, обладающих достаточной доказательной базой при лечении сердечной недостаточности и назначенных в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Отдельно было изучено использование в подобном комплексном подходе препарата класса АРНИ сакубитрила/валсартана. 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. Своеобразным дополнительным ориентиром лечащему врачу для наращивания терапевтических усилий и возможного перехода на описанную выше комбинированную стратегию лечения может быть выявление критериев высокого риска наступления неблагоприятных клинических исходов с помощью разработанных нами многофакторных прогностических моделей.

Принимая во внимание ограничения исследования, обусловленные его дизайном, объемом выборки и сроками клинического наблюдения, полученные в нем данные, безусловно, требуют проверки в более масштабных и продолжительных исследованиях с включением более разнородной по возрасту,

полу, коморбидности популяции пациентов. Выявленные в работе терапевтические эффекты и предложенные прогностические модели нуждаются в дополнительном уточнении и не могут быть на данном этапе экстраполированы на популяционные группы, не вошедшие, в соответствии с выбранным дизайном, в проведенное исследование, в частности, на женщин и лица старческого возраста.

Тем не менее, с учетом большой распространенности исследуемой коморбидности во взрослой популяции, а также ассоциированного с ней высокого сердечно-сосудистого риска, разработанные в ходе проведенной исследовательской работы многофакторные высокочувствительные прогностические модели и предложенный по итогам исследования персонифицированный лечебный алгоритм обладают большой практической значимостью и имеют перспективы клинического внедрения.

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 показателя ИАГ, отражающего степень дыхательных расстройств и показателя RERA, отражающего степень фрагментации сна, обусловленной нарушениями дыхания, были значимо выше в группе с неблагоприятным характером клинического течения: 37 событий в час [32, 42,5] по сравнению с 26,5 [21,75, 29,75]; $p < 0,001$ для ИАГ; и 36 событий в час [28,5, 38,5] по сравнению с 22 [17, 27] ($p < 0,001$) для RERA.

2. Степень выраженности обструктивных дыхательных расстройств во сне (ИАГ) и связанных с ними нарушений структуры сна (RERA) у пациентов с СНсФВ на фоне СОАС коррелируют с ключевыми маркерами структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца: 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 ($\rho = 0,323$; $p = 0,012$)

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 ТШХ (ОШ 2,75; [1,307, 5,80]; $p = 0,004$) и увеличением риска развития фибрилляции предсердий (ОШ 2,75; [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 ТШХ (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 ТШХ 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 структурного ремоделирования и дисфункции левых и правых отделов сердца (GLS, TAPSE, ИММЛЖ, ФВ ЛЖ) являются предикторами неблагоприятного клинического течения СНсФВ у пациентов с СОАС (предсказательная точность модели 88%, AUC=0.906, чувствительность 82%, специфичность 90%. $p < 0,001$) и увеличения риска повторных госпитализаций. (предсказательная точность 88%, AUC=0,857, чувствительность 91%, специфичность 69%; $p < 0.001$).

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 ТШХ.

8. Эффективная длительная аппаратная CPAP-терапия сопровождается значимым улучшением отдельных эхокардиографических параметров левых и правых отделов сердца: увеличением GLS (с -17,34% [-16,82, -17,91]; до -18,4 %;

[-17,68, -19,1]; $p=0,03$), TAPSE (с 2,41 [2,35, 2,46] до 2,61 [2,62, 2,76]; $p<0.001$) и уменьшением LAVI (с 33,2 [32,69, 33,72] до 31,7 [31,01, 32,39]; $p<0,001$).

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 ИАГ, а также начальные признаки 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 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% [-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% [24, 55]; ($p<0,035$) чаще, а повторные госпитализации на 21% [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 СРАР-терапии в составе комплексной стратегии лечения СНсФВ ассоциированной с СОАС среднетяжелой и тяжелой степени тяжести ($ИАГ \geq 15$ в час).

4. Рекомендуется ранняя инициация аппаратной СРАР-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. Рекомендуется проведение медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном в составе комплексной стратегии лечения СНсФВ ассоциированной с СОАС среднетяжелой и тяжелой степени тяжести ($ИАГ \geq 15$ в час).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АРНИ	– ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина
вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
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
ИОТ	– индекс относительной толщины стенок 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
МЖППЖ	– межжелудочковая перегородка правого желудочка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП-2	– матриксная металлопротеиназа-2
ММП-9	– матриксная металлопротеиназа -9
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОКС	– острый коронарный синдром
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	– окружность талии

ОР	– отношение рисков
ПЖ	- правый желудочек
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СДПЖ	- систолическое давление в правом желудочке
CPAP-терапия	–CPAP-therapy - continuos positive airway pressure - терапия постоянным положительным давлением в верхних 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
ТГФ-β	– трансформирующий фактор роста-β
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТПСПЖ	– толщина передней стенки правого желудочка
ТШХ	– тесты шестиминутной ходьбы
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	–хроническая сердечная недостаточность
ЦАС	– центральное апноэ сна
ЭКГ	– электрокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография
ЭХОКГ	– эхокардиография
AASM	–American medicine sleep academy - американская академия медицины сна
AGT	– angiotensin –ангиотензин
AGTR ₁	– angiotensin receptor ₁ – рецептор ангиотензина 1 типа
AGTR ₂	– angiotensin receptor ₂ – рецептор ангиотензина 2 типа

ADRB1, 2	– (beta-adrenoreceptor _{1,2})- бета-адренорецепторы 1 и 2 типа
ArI	– (arousel index) индекс микропробуждений
BNP	– (brain natriuretic peptide) – мозговой натриуретический пептид;
CKD-EPI	–(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации
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
ERK1 /2	–extracellular signal-regulated kinase - внеклеточные сигнал-опосредованные киназы 1 и 2
ESS	– Epworth Sleepiness Scale – шкала сонливости Эпворта
GLS	–global longitudinal strain – оценка глобальной продольной деформации
GWAS	–genome-wide association studies - полногеномный поиск ассоциаций
HbA1c	– гликированный гемоглобин
HIF-1 α	– индуцируемый гипоксией фактор роста 1 α
HOMA IR	–Homeostasis model assesment of insulin resistance – индекс инсулинорезистентности
IL-6	– интерлейкин -6
IL-1	– интерлейкин – 1
IL-10	– интерлейкин -10
IL-33	– интерлейкин – 33
IVCT	– время изоволюмического сокращения
IVR	- время изоволюмического расслабления
IVRT	–isovolumic relaxation time - время изоволюметрического расслабления миокарда
VEGF	– (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия

сосудов

KLF-5	– Kruppel-like factor-5 – Круппель-подобный фактор 5
LAVI	–left atrium volume index - объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела
NADPH-оксидаза	– никотинамидадениндинуклеотидфосфата-оксидаза
NF- κ b	– ядерный фактор «каппа-би»
NO	– оксид азота
NOS ₃	– эндотелиальная синтаза оксида азота -3
NT-proBNP	– N –terminal precursor for brain natriuretic peptide – N –концевой предшественник мозгового натриуретического пептида
NYHA	– New York Heart Association - Нью-Йоркская ассоциация сердца
PDGF	– platelet -derived growth factor – тромбоцитарный фактор роста
PTX-3	– пентраксин-3
p38MAPK	–mitogen-activated protein kinase – активируемая митогеном протеинкиназа -38
SGLT-2	– ингибиторы - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
SE	– sleep effectiveness – эффективность сна
SPO ₂ cp	– средний уровень ночной сатурации
ST2	– Growth Stimulation expressed gene 2 – стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2
STE	–speckle tracking echocardiography – эхокардиографический метод «отслеживания пятен серой шкалы»
Δ СПЖ	– фракционное изменение площади правого желудочка;
TAPSE	–tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
REM-сон	– rapid eye movements – сон с быстрыми движениями глаз
RERA	–respiratory effort – related arousal – индекс микропробуждений,

связанных с дыхательными усилиями

TRV

– максимальная скорость трикуспидальной регургитации

WASO

–wake up after sleep onset - время бодрствования после наступления сна

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfeffer, M.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective / M.A. Pfeffer, A.M. Shah, B.A. Borlaug // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1598–1617. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
2. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal* – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Van Deursen, V.M. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V.M. van Deursen, R. Urso, C. Laroche [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 103–111. – doi: 10.1002/ejhf.30.
4. Randerath, W. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society / W. Randerath, C.L. Bassetti, M.R. Bonsignore [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52, № 3. – Article ID 1702616. – doi: 10.1183/13993003.02616-2017.
5. Yeghiazarians, Y. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / Y. Yeghiazarians, H. Jneid, JR. Tietjens [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, № 3. – P. 56–67. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
6. Salman, L.A. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management / L.A. Salman, R. Shulman, J.B. Cohen // *Current Cardiology Reports*. – 2020. – Vol. 22, № 2. – Article ID 6. – doi: 10.1007/s11886-020-1257-y.
7. Apoor, S.G. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 Adults / S.G. Apoor, E.J. Olson, W.K. Shen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 610–616.
8. Mazzotti, D.R. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes / D.R. Mazzotti, B.T. Keenan, D.C. Lim [et al.]

// American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019 – Vol. 200, № 4. – P. 493–506. – doi: 10.1164/rccm.201808-1509OC.

9. O'Donnell, C. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms / C. O'Donnell, A.M. O'Mahony, W.T. McNicholas, S. Ryan // Polish Archives of Internal Medicine. – 2021 – Vol. 131, № 6. – P. 550–560. – doi: 10.20452/pamw.16041.

10. Arnaud, C. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms / C. Arnaud, T. Bochaton, J.L. Pépin, E. Belaidi // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol. 113, № 5. – P. 350–358. – doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.

11. Weiss, J.W. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia / J.W. Weiss, R. Tamisier, Y. Liu // Journal of Applied Physiology. – 2015. – Vol. 119, № 12. – P. 1449–54. – doi: 10.1152/jappphysiol.00315.2015.

12. Chadda, K.R. Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients / K.R. Chadda, I.T. Fazmin, S. Ahmad [et al.] // Sleep. – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. zsy136. – doi: 10.1093/sleep/zsy136.

13. Xia, Y. Interaction effects between characteristics of obstructive sleep apnea and obesity on dyslipidemia / Y. Xia, K. You, Y. Xiong // Auris, Nasus, Larynx. – 2022. – Vol. 49, № 3. – P. 437–444. – doi: 10.1016/j.anl.2021.10.016.

14. Labarca, G. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach / G. Labarca, J. Gower, L. Lamperti [et al.] // Sleep & Breathing. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 751–760. – doi: 10.1007/s11325-019-01967-4.

15. Nokes, B. Pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea / B. Nokes, H. Raza, A. Malhotra // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2020. – Vol. 16, № 4. – Article ID 649. – doi: 10.5664/jcsm.8302.

16. Sanderson, J.E. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction / J.E. Sanderson, F. Fang, M. Lu [et al.] // Heart. – 2021 – Vol. 107, № 3. – P. 190–194. – doi: 10.1136/heartjnl-2020-317326.

17. Медведева, Е. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога / Е.А. Медведева, Л.С. Коростовцева, Ю.В. Сазонова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – С.78-82. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.

18. Albuquerque, L.L. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction / L.L. Albuquerque, Meira E Cruz M, C. Salles // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 5. – Article ID 430. – doi: 10.1136/heartjnl-2020-318762.

19. Гусева, В.П. Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ / В.П. Гусева, А.Н. Рябиков, Е.В. Воронина, С.К. Малютина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 36–43. – doi: 10.18087/cardio.2020.7.n932.

20. Tadic, M. Obstructive sleep apnea and cardiac mechanics: how strain could help us? / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi, G. Mancina // Heart Failure Reviews. – 2021. – Vol. 26, № 4. – P. 937–945. – doi: 10.1007/s10741-020-09924-0.

21. Sozer, V. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome / V. Sozer, M. Kutnu, E. Atahan [et al.] // The Clinical Respiratory Journal. – 2018. – Vol.12, № 4. – P. 1615–1622. – doi: 10.1111/crj.12718.

22. Kheirandish-Gozal, L. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines / L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 3. – Article ID 459. – doi: 10.3390/ijms20030459.

23. Dimitropoulos, S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 (ST2) with Endothelial Function in Patients with Ischemic Heart Failure / S. Dimitropoulos, V.C. Mystakidi, E. Oikonomou [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 2, № 24. – Article ID 9385. – doi: 10.3390/ijms21249385.

24. Liu, J. IL-33 Initiates Vascular Remodelling in Hypoxic Pulmonary Hypertension by up-Regulating HIF-1 α and VEGF Expression in Vascular Endothelial Cells / J. Liu, W. Wang, L. Wang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 33. – P. 196–210. – doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.003.
25. Dalal, J.J. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality / J.J. Dalal, A. Digrajkar, B. Das [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70, № 6. – P. 822–827. – doi: 10.1016/j.ihj.2018.08.019.
26. Najjar, E. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U.L. Faxen, C. Hagea [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 21–27. – doi: 10.1080/14017431.2019.1583363.
27. Chirinos, J.A. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / J.A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 1281–1295. – doi: 10.1016 / j.jacc.2019.12.069.
28. Gabryelska, A. IL-33 Mediated Inflammation in Chronic Respiratory Diseases-Understanding the Role of the Member of IL-1 Superfamily / A. Gabryelska, P. Kuna, A. Antczak [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – Article ID 692. – doi: 10.3389/fimmu.2019.00692.
29. Veatch, O.J. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records / O.J. Veatch, C.R. Bauer, B.T. Keenan [et al.] // *BMC Med Genomics*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – Article ID 105. – doi: 10.1186/s12920-020-00755-4.
30. Zhang, Z. Association study of genetic variations of inflammatory biomarkers with susceptibility and severity of obstructive sleep apnea / Z. Zhang, Q. Wang, B. Chen [et al.] // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. e801. – doi: 10.1002/mgg3.801.
31. Jeong, H.H. Obstructive Sleep Apnea and Dementia-Common Gene Associations through Network-Based Identification of Common Driver Genes / H.H. Jeong, A. Chandrakantan, A.C. Adler // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, № 4. – Article ID 542. – doi: 10.3390/genes12040542.

32. Bleumink, G.S. Genetic polymorphisms and heart failure / G.S. Bleumink, A.F. Schut, M.C. Sturkenboom [et al.] // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545741/> Genetics in Medicine. – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 465–474. – doi: 10.1097/01.gim.0000144061.70494.95.

33. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Vol. 61, № 5. – P. 4–16. – doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530.

34. Mohit. Molecular determinants of obstructive sleep apnea / Mohit, A. Shrivastava, P. Chand // Sleep Medicine. – 2021. – Vol. 80. – P. 105–112. – doi: 10.1016/j.sleep.2021.01.032.

35. Wang, S. Matrix Metalloproteinase-9 Is a Predictive Factor for Systematic Hypertension and Heart Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome / S. Wang, S. Li, B. Wang [et al.] // Biomed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 1569701. – doi: 10.1155/2018/1569701.

36. Liu, C. Plasma expression of HIF-1 α as novel biomarker for the diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / C. Liu, H. Wang, C. Zhu [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis – 2020. – Vol. 34. – P.34–46. – doi: 10.1002/jcla.23545.

37. Fang, X. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies / X. Fang, J. Chen, W. Wang [et al.] // Sleep Medicine. – 2020. – Vol. 67. – P. 110–119. – doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1247.

38. Furlow, B. SAVE trial: no cardiovascular benefits for CPAP in OSA / B. Furlow // Lancet Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 4, № 11. – Article ID 860. – doi: 10.1016/S2213-2600(16)30300-9.

39. Baran, R. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension / R. Baran, D. Grimm, M. Infanger, M. Wehland // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 5. – Article ID 2300. – doi: 10.3390/ijms22052300.

40. Labarca, G. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis / G. Labarca, T. Reyes, J. Jorquera [et al.] // *Clinical Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 2361–2368. – doi: 10.1111/crj.12915.

41. Barros, D. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence / D. Barros, F. García-Río // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. zsy236. – doi: 10.1093/sleep/zsy236.

42. Bakker, J.P. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? / J.P. Bakker, T.E. Weaver, S. Parthasarathy, M.S. Aloia // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 6. – P. 1272–1287. – doi: 10.1016/j.chest.2019.01.012.

43. Carmo, J. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial / J. Carmo, I. Araújo, F. Marques, C. Fonseca // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2017. – Vol. 36, № 11. – P. 859–867. – doi: 10.1016/j.repc.2017.06.007.

44. Sauer, A.J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure / A.J. Sauer, R. Cole, B.C. Jensen [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 167–176. – doi: 10.1007/s10741-018-9757-1.

45. Агеев, Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.] // *Журнал Сердечная недостаточность*. – 2006. – Т.7, № 1. – С. 112–115.

46. Ситникова, М.Ю. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации / М.Ю. Ситникова, А.В. Юрченко, Е.А. Лясникова [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 5–13. – doi: 10.18565/cardio.2015.10.5-13.

47. Бойцов, С.А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // *Терапевтический архив*. – 2020. – Vol. 92, № 1. – P. 4–9. – doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.

48. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7–13. – doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

49. Виноградова, Н.Г. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин, М.М. Жиркова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4. С. 51–58. – doi: 10.18087/cardio.2622.

50. Clark, K.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time for a Reset / K.A. Clark, E.J. Velazquez // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 15. – P. 1506–1508. – doi:10.1001/jama.2020.15566.

51. Lauritsen, J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla // ESC Heart Failure. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 685–694. – doi: 10.1002/ehf2.12283.

52. Deichl, A. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction / A. Deichl, R. Wachter, F. Edelmann // Herz. – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 301–307. – doi: 10.1007/s00059-022-05123-9.

53. Nair, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / N. Nair // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 531–540. – doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.

54. Takagi, K. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study / K. Takagi, S. Ishihara, N. Kenji [et al.] // Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 171–176. – doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.013.

55. McDonagh, T.A. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction / T.A. McDonagh, S.D. Robb, D.R. Murdoch [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9095. – P. 9–13. – doi: 10.1016/s0140-6736(97)03034-1.

56. Cheng, V. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study / V. Cheng, R. Kazanagra, A. Garcia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 386–391. – doi: 10.1016/s0735-1097(00)01157-8.

57. Núñez, J. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology / J. Núñez, R. de la Espriella, P. Rossignol [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 1751–1766. – doi: 10.1002/ejhf.2664.

58. Zhang, Y. Immune mechanisms in heart failure / Y. Zhang, J. Bauersachs, H.F. Langer // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1379–1389. – doi: 10.1002/ejhf.942.

59. Mocan, M. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction / M. Mocan, L.D. Mocan Hognogi, F.P. Anton [et al.] // *Disease Markers*. – 2019. – Vol. 2019. – Article ID 7583690. – doi: 10.1155/2019/7583690.

60. Zile, M.R. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study / M.R. Zile, P.S. Jhund, C.F. Baicu [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. e002551. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551.

61. Sziksz, E. Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family / E. Sziksz, D. Pap, R. Lippai [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 764641. – doi: 10.1155/2015/764641.

62. Fuchs, S. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atheroscleroticplaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study / S. Fuchs, I. Lavi, O. Tzang [et al.] // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 123, № 2. – P. 125–132. – doi: 10.1159/000342050.

63. Awada, H.K. Sequential delivery of angiogenic growth factors improves revascularization and heart function after myocardial infarction / H.K. Awada, N.R.

Johnson, Y. Wang // *Journal of Controlled Release*. – 2015. – Vol. 207. – P. 7–17. – doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.034.

64. Ylä-Herttuala, S. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine / S. Ylä-Herttuala, T.T. Rissanen, I. Vajanto, J. Hartikainen // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 10. – P. 1015–1026. – doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.053.

65. Gordon, O. Vascular endothelial growth factor-induced neovascularization rescues cardiac function but not adverse remodeling at advanced ischemic heart disease / O. Gordon, D. Gilon, Z. He [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 1642–1651. – doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248674.

66. Iguchi, M. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 and prognosis in patients with chronic heart failure / M. Iguchi, H. Wada, T. Shinozaki [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 4187–4198. – doi: 10.1002/ehf2.13555.

67. Каде, А.Х. Механизмы миокардиального фиброза / А.Х. Каде, П.П. Поляков, А.Ю. Муратова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – № 2. – С. 192.

68. Nakamura, M. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy / M. Nakamura, J. Sadoshima // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 387–407. – doi: 10.1038/s41569-018-0007-y.

69. de Castro Brás, L.E. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis / L.E. de Castro Brás, N.G. Frangogiannis // *Matrix Biology*. – 2020. – Vol. 91-92. P. 176–187. – doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.006.

70. Юлдашев С. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности / С. Юлдашев, Г. Ахмедова, Э. Ибрагимова [и др.] // *Вопросы науки и образования*. – 2019. – № 27 (76). – С. 47–56.

71. Шумаков Д.В. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка / Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, М.А. Попов // *Российский медицинский журнал*. – 2020. – № 10. – С.17–19.

72. Ramos, P. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells / P. Ramos, C. Rubies, M. Torres [et al.] // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – Article ID 54. – doi: 10.1186/1465-9921-15-54.

73. Abe, H. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases / H. Abe, H. Semba, N. Takeda // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 884–894. – doi:10.5551/jat.RV17009.

74. Поправка, Е.С. HIF-1-маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей / Е.С. Поправка, Н.С. Линькова, С.В. Трофимова [и др.] // *Успехи современной биологии*. – 2018. – Т. 138, № 3. – С. 259–272. – doi: 10.7868/S0042132418030043.

75. Чумакова, С.П. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, М.В. Винс [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 105–112. – doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-105-112.

76. Liu, T. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure / T. Liu, D. Song, J. Dong [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – Article ID 238. – doi: 10.3389/fphys.2017.00238.

77. Działo, E. Crosstalk between TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis / E. Działo, K. Tkacz, P. Błyszczuk // *Acta Biochimica Polonica*. – 2018. – Vol. 65, № 3. – P. 341–349. – doi: 10.18388/abp.2018_2635.

78. Błyszczuk, P. Transforming growth factor- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis / P. Błyszczuk, B. Müller-Edenborn, T. Valenta [et al.] // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38, № 18. – P. 1413–1425. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw116.

79. Frangogiannis, N.G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities / N.G. Frangogiannis // *Molecular aspects of medicine*. - 2019. – Vol. 65. – P. 70–99. – doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
80. Ocaranza, M.P. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease / M.P. Ocaranza, J.A. Riquelme, L. García [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 116–129. – doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.
81. AlQudah, M. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis / M. AlQudah, T.M. Hale, M.P. Czubryt // *Matrix Biology*. – 2020. – Vol. 91. – P. 92–108. – doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.005.
82. Zhao, W.B. Stimulation of β -adrenoceptors up-regulates cardiac expression of galectin-3 and BIM through the Hippo signalling pathway / W.B. Zhao, Q. Lu, M.N. Nguyen [et al.] // *British journal of pharmacology*. – 2019. – Vol. 176, № 14. – P. 2465–2481. – doi: 10.1111/bph.14674.
83. Forte, M. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides / M. Forte, M. Madonna, S. Schiavon [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 16. – Article ID 3874. – doi: 10.3390/ijms20163874.
84. Pascual-Figal, D. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel / D. Pascual-Figal, J.L. Januzzi // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 3B–7B. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
85. Хамитова, А.Ф. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А.Ф. Хамитова, С.С. Дождев, Ш.З. Загидуллин [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 101–107.
86. Nah, E.H. Reference interval and the role of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) in subclinical cardiac dysfunction at health checkups / E.H. Nah, S. Cho, S. Kim, H.I. Cho // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – Vol. 34, № 11. – P. e23461. – doi:10.1002/jcla.23461.

87. Richards, A.M. ST2 and Prognosis in Chronic Heart Failure / A.M. Richards // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2321–2323. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2164.
88. Aimo, A. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis / A. Aimo, G. Vergaro, C. Passino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 280–286. – doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
89. Lupón, J. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score / J. Lupón, H.K. Gaggin, M. de Antonio [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 184. – P. 337–343. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
90. Ojji, D.B. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients / D.B. Ojji, L.H. Opie, S. Lecour [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 899–904. – doi: 10.1111/jch.12205.
91. Pacho, C. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients / C. Pacho, M. Domingo, R. Núñez [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Article ID 109. – doi: 10.1186/s12877-018-0807-2.
92. Полянская Е.А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий / Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 79–86. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4258.
93. Gaggin, H.K. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and b-Blocker Therapy in Chronic Heart Failure / H.K. Gaggin, S. Motiwala, A. Bhardwaj [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1206–1213. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
94. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C.W.

Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 16. – P. 1810–1852. – doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.

95. Smith, N.L. Association of Genome-Wide Variation With the Risk of Incident Heart Failure in Adults of European and African Ancestry: A Prospective Meta-Analysis From the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium / N.L. Smith, J.F. Felix, A.C. Morrison [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Genetics*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 256–266. – doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.895763.

96. Свеклина, Т.С. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Т.С. Свеклина, С.Б. Шустов, С.Н. Колюбаева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – № 3. – С. 111. – doi: 10.17513/spno.30769.

97. Павлова, О.С. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензиноподобной системы / О.С. Павлова, С.Э. Огурцова, Т.Л. Денисевич [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 354–368. – doi: 10.34883/PI.2021.13.3.002.

98. Тепляков, А.Т. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 33–43. – doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43.

99. Лясникова, Е.А. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности / Е.А. Лясникова, А.М. Улитин, В.М. Тишкова [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 15–24.

100. Arnar, D.O. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland / D.O. Arnar, S. Thorvaldsson, T.A. Manolio [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 708–712. – doi:10.1093/eurheartj/ehi727.

101. Ravn, L.S. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population / L.S. Ravn, M. Benn, B.G. Nordestgaard [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 525–533. – doi:10.1097/FPC.0b013e3282f3bd.

102. Kato, K. Genetic factors for lone atrial fibrillation / K. Kato, M. Oguri, T. Hibino [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 933–939. – doi:10.3892/ijmm.19.6.933.

103. Сапельников, О.В. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий / О.В. Сапельников, А.А. Куликов, О.О. Фаворова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 407–415. – doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415.

104. Koutsis, G. The emerging role of microRNA in stroke / G. Koutsis, G. Siasos, K. Spengos // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 13, № 13. – P. 1573–1588. – doi:10.2174/15680266113139990106.

105. Tao, H. DNA methylation in cardiac fibrosis: new advances and perspectives / H. Tao, J.J. Yang, K.H. Shi [et al.] // *Toxicology*. – 2014. – Vol. 323. – P. 125–129. – doi: 10.1016/j.tox.2014.07.002.

106. Tao, H. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2 / H. Tao, J.J. Yang, Z.W. Chen [et al.] // *Toxicology*. – 2014. – Vol. 323. – P. 42–50. – doi: 10.1016/j.tox.2014.06.006.

107. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 1. – P. 62–73. – doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.

108. Иванова, А.А. Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 с внезапной сердечной смертью / А.А. Иванова, В.Н. Максимов, С.К. Малютина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 35–41. – doi:10.15829/1560-4071-2019-10-35-41.

109. Иванова, А.А. Роль метилирования ДНК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к внезапной сердечной смерти (обзор) /

А.А. Иванова, С.В. Максимова, А.А. Гуражева // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 83–100. – doi: 10.17691/stm2022.14.1.08.

110. Vakili, B.A. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B.A. Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux // American Heart Journal. – 2001. – Vol. 141, № 3. – P. 334–341. – doi: 10.1067/mhj.2001.113218.

111. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 322, № 22. – P. 1561–1566. – doi: 10.1056/NEJM199005313222203.

112. Verma, S. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME trial / S. Verma, C.D. Mazer, D.L. Bhatt [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. e42–e44. – doi: 10.2337/dc18-1959.

113. Жерко, О.М. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида в диагностике диастолической и систолической дисфункции левого и правого желудочков / О.М. Жерко // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2020. – № 3(73). – С. 28–33.

114. Жерко, О.М. Ультразвуковые маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / О.М. Жерко // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 330–341. – doi: 10.34883/PI.2020.12.3.003.

115. Чумакова, Г.А. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, О.В. Груздева, А.В. Затеев // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – Article ID 4811. – doi:10.15829/1560-4071-2022-4811.

116. Nagueh, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1321–1360. – doi: 10.1093/ehjci/jew082.

117. Kuznetsova, T. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 1–11. – doi: 10.1161/JAHA.114.000789.

118. Nagueh, S.F. Prognostic Power of Mitral Annulus Indices of Left Ventricular Diastolic Function / S.F. Nagueh // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. e001012. – doi: 10.1161/JAHA.114.001012.

119. Xu, L. Cardiac remodelling predicts outcome in patients with chronic heart failure / L. Xu, J. Pagano, K. Chow [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 5352–5362. – doi: 10.1002/ehf2.13626.

120. Morris, D.A. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis / D.A. Morris, X.X. Ma, E. Belyavskiy [et al.] // *Open Heart*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. e000630. – doi:10.1136/openhrt-2017000630.

121. Van Dalen, B.M. Feasibility and reproducibility of left ventricular rotation parameters measured by speckle tracking echocardiography / B.M. van Dalen, O.I. Soliman, W.B. Vletter [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 669–676. – doi: 10.1093/ejehocard/jep036.

122. Mondillo, S. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 71–83. – doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.

123. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1301–1310. – doi:10.1093/ehjci/jex244.

124. Lin, M.Y. Investigation on myocardial systolic multi-dimensional deformation in hypertension patients with left ventricular remodeling by two-

dimensional strain echocardiography / M.Y. Lin [et al.] // Chinese Journal of Ultrasound Medicine. – 2012. – Vol. 28, № 5. – P. 421–441.

125. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104. – doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

126. Kouzu, H. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study / H. Kouzu, S. Yuda, A. Muranaka [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 192–199.

127. Stampehl, M.R. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction / M.R. Stampehl, D.L. Mann, J.S. Nguyen [et al.] // Echocardiography. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 71–78. – doi: 10.1111/echo.12613.

128. De Vecchis, R. The Relation Between Global Longitudinal Strain and Serum Natriuretic Peptide Is More Strict Than That Found Between the Latter and Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Study in Chronic Heart Failure / R. De Vecchis, C. Baldi, G. Di Biase // Journal of Clinical Medicine Research. – 2015. – Vol. 7, № 12. – P. 979–988. – doi: 10.14740/jocmr2370w.

129. Stanton, T. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring / T. Stanton, R. Leano, T.H. Marwick // Circulation. Cardiovascular Imaging. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 356–364. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.

130. Сорокина, К.В. Центральное апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К.В. Сорокина, А.Д. Пальман, М.Ю. Бровко, М.Г. Полтавская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 4–2. – С. 99–104. – doi: 10.17116/jnevro201911904299.

131. Giannoni, A. Upright Cheyne-Stokes Respiration in Patients With Heart Failure / A. Giannoni, F. Gentile, P. Sciarrone [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2934–2946. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.033.

132. Javaheri, S. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure / S. Javaheri, R. Shukla, H. Zeigler, L. Wexler // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 20. – P. 2028–2034. – doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.084.

133. Лышова, О. В. Дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ у больного с пароксизмальной неустойчивой желудочковой тахикардией / О. В. Лышова, Н. В. Харина // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. – 2012. – № 2. – С. 54–56.

134. Roebuck, T. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven / T. Roebuck, P. Solin, D.M. Kaye [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 735–740. – doi: 10.1183/09031936.04.00060404.

135. Naughton, M.T. PRO: Persistent Central Sleep Apnea/Hunter-Cheyne-Stokes Breathing, Despite Best Guideline-Based Therapy of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Is a Compensatory Mechanism and Should Not Be Suppressed / M.T. Naughton // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 909–914. – doi: 10.5664/jcsm.7146.

136. Бузунов, Р.В. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых / Р.В. Бузунов, А.Д. Пальман, А.Ю. Мельников [и др.] // *Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия*. – 2018. – № 35. – С. 34–45.

137. Gami, A.S. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A.S. Gami, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 565–571. – doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.

138. Geovanini, G.R. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea / G.R. Geovanini, G. Lorenzi-Filho // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, 34. – P. S4221–S4230. – doi: 10.21037/jtd.2018.12.63.

139. Gami, A.S. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea / A.S. Gami, D.E. Howard, E.J. Olson, V.K. Somers // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 12. – P. 1206–1214. – doi: 10.1056/NEJMoa041832.

140. Marin, J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente, A.G. Agusti // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9464. – P. 1046–1053. – doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7.

141. Rich, J. All-cause mortality and obstructive sleep apnea severity revisited / J. Rich, A. Raviv, N. Raviv, S.E. Brietzke // *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. – 2012. – Vol. 147, № 3. – P. 583–587. – doi:10.1177/0194599812450256.

142. Young, T. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1071–1078.

143. Cunningham, J. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study / J. Cunningham, M. Hunter, C. Budgeon [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 17, № 10. – P. 2029–2039. – doi: 10.5664/jcsm.9378.

144. Nakamura, S. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis / S. Nakamura, K. Asai, Y. Kubota [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2015. – Vol. 104, № 3. – P. 208–216. – doi: 10.1007/s00392-014-0774-3.

145. Javaheri, S. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure / S. Javaheri, E.B. Caref, E. Chen [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 183, № 4. – P. 539–546. – doi: 10.1164/rccm.201003-0406OC.

146. Gottlieb, D.J. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study / D.J. Gottlieb, G. Yenokyan, A.B. Newman [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 4. – P. 352–360. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.

147. Maeder, M. Obstructive sleep apnea and heart failure / M. Maeder, O. Schoch, M. Buser [et al.] // *Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 9–17. – doi:10.4414/cvm.2017.00452.

148. Korcarz, C.E. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study / C.E. Korcarz, P.E. Peppard, T.B. Young [et al.] // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 1187–1195. – doi:10.5665/sleep.5828.

149. Sascau, R. Review of Echocardiographic Findings in Patients with Obstructive Sleep Apnea / R. Sascau, I.M. Zota, C. Stasescu [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 1206217. – doi:10.1155/2018/1206217.

150. Butt, M. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy / M. Butt, G. Dwivedi, A. Shantsila [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 226–233. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964106.

151. Cuspidi, C. Targeting Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. A Meta-analysis of Echocardiographic Studies / C. Cuspidi, M. Tadic, C. Sala [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 310–315. – doi: 10.1093/ajh/hpz198.

152. Chami, H.A. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study / H.A. Chami, R.B. Devereux, J.S. Gottdiener [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 20. – P. 2599–2607. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717892.

153. Altekin, R.E. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea by automated function imaging method; an observational study / R.E. Altekin, A. Yanikoglu, M.S. Karakas [et al.] // *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 320–330. – doi: 10.5152/akd.2012.096.

154. Bodez, D. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function / D. Bodez, T. Damy, L. Soulat-Dufour [et

al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2016. – Vol. 109, № 8–9. – P. 494–503. – doi: 10.1016/j.acvd.2016.02.011.

155. Кляшев, С.М. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией с синдромом обструктивного апноэ сна по данным эхокардиографии / С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, Е.А. Ибрагимова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 2-1. – С. 104–108.

156. Bayram, N.A. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / N.A. Bayram, B. Ciftci, T. Durmaz [et al.] // European Journal of Echocardiography. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 376–382. – doi: 10.1093/ejehocardi/jen257.

157. Fung, J.W. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction / J.W. Fung, T.S. Li, D.K. Choy [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121, № 2. – P. 422–429. – doi: 10.1378/chest.121.2.422.

158. Otto, M.E. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea / M.E. Otto, M. Belohlavek, A. Romero-Corral [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 99, № 9. – P. 1298–1302. – doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.052.

159. Bitter, T. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction / T. Bitter, L. Faber, D. Hering [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 602–608. – doi: 10.1093/eurjhf/hfp057.

160. Loube, D.I. Comparison of respiratory polysomnographic parameters in matched cohorts of upper airway resistance and obstructive sleep apnea syndrome patients / D.I. Loube, T.F. Andrada // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 6. – P. 1519–1524. – doi: 10.1378/chest.115.6.1519.

161. Parker, J.D. Acute and chronic effect of airway obstruction on canine left ventricular performance / J.D. Parker, D. Brooks, L.F. Kozar [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 160, № 6. – P. 1888–1896. – doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9807074.

162. Papanikolaou, J. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities / J. Papanikolaou, M. Ntalapascha, D. Makris [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2019. – Vol. 13. - Article ID 1753466619880076. – doi:10.1177/1753466619880076.

163. Dursunoglu, D. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu, H. Evrengül [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 283–288. – doi: 10.1183/09031936.05.00038804.

164. Altekin, R.E. Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea / R.E. Altekin, M.S. Karakas, A. Yanikoglu [et al.] // *Cardiology Journal*. – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 130–139. – doi: 10.5603/cj.2012.0024.

165. Vural, M.G. Left ventricular torsion in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure therapy: assessment by two-dimensional speckle tracking echocardiography / M.G. Vural, S. Çetin, N. Keser [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2017. – Vol. 72, № 6. – P. 638–647. – doi: 10.1080/00015385.2017.1315257.

166. D' Andrea, A. Subclinical impairment of dynamic left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and preserved left ventricular ejection fraction / A. D' Andrea, A. Canora, S. Sperlongano [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2020. – Vol. 20, № 1. - Article ID 76. – doi: 10.1186/s12890-020-1099-9.

167. Al-Sadawi, M. Sleep Apnea as a Risk Factor for Diastolic Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Al-Sadawi, K. Theodoropoulos, F. Saeidifard [et al.] // *Respiration*. – 2022. – Vol. 101, № 11. – P. 1051–1068. – doi: 10.1159/000525782.

168. Avelar, E. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass / E. Avelar, T.V. Cloward, J.M. Walker [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 34–39. – doi: 10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14.

169. Colish, J. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI / J. Colish, J.R. Walker, N. Elmayergi [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 3. – P. 674–681. – doi: 10.1378/chest.11-0615.

170. Martí-Almor, J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias / J. Martí-Almor, J. Jiménez-López, B. Casteigt [et al.] // *Current Cardiology Reports*. – 2021. – Vol. 23, № 3. - Article ID 20. – doi:10.1007/s11886-021-01445-y.

171. Hindricks, G. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Vol. 26, № 9. – Article ID 4701. – doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.

172. Varghese, M.J. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: A case control study using speckle tracking imaging / M.J. Varghese, G. Sharma, G. Shukla [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 305–310. – doi: 10.1016/j.ihj.2016.12.011.

173. Erbsoll M. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. / M. Erbsoll., N. Valeur, U.M. Mogensen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61:2365-2373. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.061

174. Schoos, M.M. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / M.M. Schoos, M. Dalsgaard, J. Kjærgaard [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2013. – Vol. 13. – Article ID 84. – doi: 10.1186/1471-2261-13-84.

175. Pizarro, C. Speckle tracking echocardiography in chronic obstructive pulmonary disease and overlapping obstructive sleep apnea / C. Pizarro, F. van Essen, F. Linnhoff [et al.] // *International Journal of COPD*. – 2016. – Vol. 11. – P. 1823–1824. – doi: 10.2147/COPD.S108742.

176. Adir, Y. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension / Y. Adir, M. Humbert, A. Chaouat // *The European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 57, № 1. – Article ID 2002258. – doi:10.1183/13993003.02258-2020.

177. Chaouat, A. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients / A. Chaouat, E. Weitzenblum, J. Krieger [et al.] // *Chest*. – 1996. – Vol. 109, № 2. – P. 380–386. – doi: 10.1378/chest.109.2.380.

178. Zhou, N.W. A Novel Method for Sensitive Determination of Subclinical Left-Ventricular Systolic Dysfunction in Subjects With Obstructive Sleep Apnea / N. W. Zhou, X.H. Shu, Y.L. Liu [et al.] // *Respiratory Care*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 366–375. – doi: 10.4187/respcare.04381.

179. Minai, O.A. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome / O.A. Minai, B. Ricaurte, R. Kaw [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 104, № 9. – P. 1300–1306. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.048.

180. Myers, J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing / J. Myers, M. Prakash, V. Froelicher [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346, № 11. – P. 793–801. – doi: 10.1056/NEJMoa011858.

181. Jen, R. Impact of obstructive sleep apnea on cardiopulmonary performance, endothelial dysfunction, and pulmonary hypertension during exercise / R. Jen, J.E. Orr, D. Gilbertson [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2021. – Vol. 283. – Article ID 103557. – doi: 10.1016/j.resp.2020.103557.

182. Sanner, B.M. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / B.M. Sanner, M. Konermann, A. Sturm [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1997. – Vol. 10, № 9. – P. 2079–2083. – doi: 10.1183/09031936.97.10092079.

183. Guidry, U.C. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study / U.C. Guidry, L.A. Mendes, J.C. Evans [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 6. – P. 933–938. – doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2001092.

184. Maripov, A. Right Ventricular Remodeling and Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis / A. Maripov, A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva [et al.] // Canadian Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 2017. - Article ID 1587865. – doi:10.1155/2017/1587865.

185. Tugcu, A. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension / A. Tugcu, D. Guzel, O. Yildirimturk, S. Aytekin // Cardiology. – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 184–192. – doi: 10.1159/000193146.

186. Zakhama, L. Impact of obstructive sleep apnea on the right ventricle / L. Zakhama, B. Herbegue, M. Abouda [et al.] // La Tunisie Medicale. – 2016. – Vol. 94, № 8-9. – P. 612–615.

187. Mazurek, J.A. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension / J.A. Mazurek, A. Vaidya, S.C. Mathai [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 361–371. – doi: 10.1177/2045893217694175.

188. Harańczyk, M. Influence of obstructive sleep apnea on right heart structure and function / M. Harańczyk, M. Koniecznyńska, W. Płazak // Advances in Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 89, № 5. – P. 493–500. – doi:10.5603/ARM.a2021.0095.

189. Tadic, M. Obstructive sleep apnea and right ventricular function: A meta-analysis of speckle tracking echocardiographic studies / M. Tadic, E. Gherbesi, A. Faggiano [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 1247–1254. – doi:10.1111/jch.14550.

190. Akyol, S. Biventricular Myocardial Performance Is Impaired in Proportion to Severity of Obstructive Sleep Apnea / S. Akyol, M. Cortuk, A.O. Baykan [et al.] // Texas Heart Institute Journal. – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 119–125. – doi: 10.14503/THIJ-14-4868.

191. Vitarelli, A. Assessment of Right Ventricular Function in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Pilot Study / A. Vitarelli, C. Terzano, M. Saponara [et al.] // The Canadian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 31, № 7. – P. 823–831. – doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.029.

192. Wu, M.F. Interactions among Obstructive Sleep Apnea Syndrome Severity, Sex, and Obesity on Circulatory Inflammatory Biomarkers in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Retrospective, Cross-Sectional Study / M.F. Wu, Y.H. Chen, H.C. Chen, W.C. Huang // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 13. – Article ID 4701. – doi: 10.3390/ijerph17134701.

193. Yağmur, A.R. The levels of advanced oxidation protein products in patients with obstructive sleep apnea syndrome / A.R. Yağmur, M.A. Çetin, S.E. Karakurt [et al.] // *Irish Journal of Medical Science*. – 2020. – Vol. 189, № 4. – P. 1403–1409. – doi: 10.1007/s11845-020-02225-3.

194. Zeng, M.Y. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses / M.Y. Zeng, I. Miralda, C.L. Armstrong [et al.] // *Molecular Oral Microbiology*. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 27–38. – doi: 10.1111/omi.12252.

195. Khan, N. Oxidative and carbonyl stress in pregnant women with obstructive sleep apnea / N. Khan, G. Lambert-Messerlian, J.F. Monteiro [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 233–240. – doi: 10.1007/s11325-017-1475-8.

196. Мадаева, И.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов / И.М. Мадаева, В.А. Петрова, Л.И. Колесникова, О.Н. Шевырталова // *Пульмонология*. – 2009. – № 2. – С. 65–69.

197. Семёнова, Н.В. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы) / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 31–41. – doi:10.29413/ABS.2020-5.1.4.

198. Testelmans, D. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events / D. Testelmans, R. Tamisier, G. Barone-Rochette [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 210–216. – doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.021.

199. Li, K. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis / K. Li, P. Wei, Y. Qin, Y. Wei // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 19. – P. e6850. – doi: 10.1097/MD.0000000000006850.

200. Nadeem, R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis / R. Nadeem, J. Molnar, E.M. Madbouly [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1003–1012. – doi: 10.5664/jcsm.3070.

201. Suša, R. Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Have an Independent Impact on Systemic Inflammation? / R. Suša, V. Čupurdija, L. Novković [et al.] // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, № 3. – Article ID 292. – doi: 10.3390/medicina57030292.

202. Sharma, S.K. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi / S.K. Sharma, H.K. Mishra, H. Sharma [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 149–156. – doi: 10.1016/j.sleep.2007.02.004.

203. Barceló, A. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea / A. Barceló, C. Miralles, F. Barbé [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 16, № 4. – P. 644–647. – doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16d13.x.

204. Imani, M.M. Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression / M.M. Imani, M. Sadeghi, H. Khazaie [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. - Article ID 1343. – doi: 10.3389/fimmu.2020.01343.

205. Maniaci, A. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients / A. Maniaci, G. Iannella, S. Cocuzza [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – Article ID 277. – doi: 10.3390/jcm10020277.

206. Chen, C.Y. Association of inflammation and oxidative stress with obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients / C.Y. Chen, C.L. Chen, C.C. Yu [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 113–118. – doi: 10.1016/j.sleep.2014.07.027.

207. McNicholas, W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation / W.T. McNicholas // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2009. – Vol. 51, № 5. – P. 392–399. – doi: 10.1016/j.pcad.2008.10.005.

208. Fornadi, K. Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients / K. Fornadi, A. Lindner,

M.E. Czira [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2012. – Vol. 44, № 2. – P. 607–617. – doi: 10.1007/s11255-011-0095-7.

209. Ciccone, M.M. Correlation between Inflammatory Markers of Atherosclerosis and Carotid Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea / M.M. Ciccone, P. Scicchitano, A. Zito [et al.] // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P.1651–1662. – doi: 10.3390/molecules19021651.

210. Полонский, Е.Л. Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна / Е.Л. Полонский, Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, И.П. Ломова // *Медицинский алфавит*. – 2022. – № 6. – С. 47–52. – doi:10.33667/2078-5631-2022-6-47-52.

211. Jiang, H. Tumour necrosis factor- α /interleukin-10 ratio in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome / H. Jiang, H. Cao, P. Wang [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2015. – Vol. 129, № 1. – P. 73–78. – doi:10.1017/S0022215114002990.

212. Oyama, J. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome / J. Oyama, H. Yamamoto, T. Maeda [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 231–236. – doi: 10.1002/clc.21010.

213. Duong-Quy, S. Study of exhaled nitric oxide in subjects with suspected obstructive sleep apnea: a pilot study in Vietnam / S. Duong-Quy, T. Hua-Huy, H.T. Tran-Mai-Thi [et al.] // *Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 2016. - Article ID 3050918. – doi: 10.1155/2016/3050918.

214. Zhang, D. Measurement of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in male patients with obstructive sleep apnea / D. Zhang, Y. Xiao, J. Luo [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 785–793. – doi: 10.1007/s11325-018-1760-1.

215. Юшкевич, Е.К. Функциональное состояние эндотелия у лиц трудоспособного возраста с синдромом обструктивного апноэ сна / Е.К. Юшкевич, Л.В. Картун, Н.П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 553–558.

216. Chung, S. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with severity of obstructive sleep apnea syndrome / S. Chung, I.Y. Yoon, Y.K. Shin [et al.] // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30, № 8. – P. 997–1001. – doi: 10.1093/sleep/30.8.997.

217. Шепель, Р.Н. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 57–61. – doi:10.15829/1728-8800-2019-6-57-61.

218. Siervo, M. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 268, № 4. – P. 338–347. – doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.

219. Castaneda, A. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea / A. Castaneda, E. Jauregui-Maldonado, I. Ratnani [et al.] // *World Journal of Diabetes*. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 66–71. – doi:10.4239/wjd.v9.i4.66.

220. Zhang, X.B. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis / X.B. Zhang, X.T. Jiang, F.R. Cai [et al.] // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2017. – Vol. 274, № 2. – P. 661–670. – doi:10.1007/s00405-016-4102-6.

221. Qi, J.C. Impact of continuous positive airway pressure on vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis / J.C. Qi, L. Zhang, H. Li [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 5–12. – doi:10.1007/s11325-018-1660-4.

222. Цеймах, И.Я. Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения / И.Я. Цеймах, Я.Н. Шойхет // *Пульмонология*. – 2021. – Т. 31, № 3. С. 329–337. – doi:10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337.

223. Sharim, J. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy / J. Sharim, L.B. Daniels // *Current Cardiology Reports*. – 2020. – Vol. 22, № 6. – Article ID 41. – doi:10.1007/s11886-020-01288.

224. Ragusa, R. Effects of obesity on IL-33/ST2 system in heart, adipose tissue and liver: study in the experimental model of Zucker rats / R. Ragusa, M. Cabiati, M.A. Guzzardi [et al.] // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 354–359. – doi: 10.1016/j.yexmp.2017.03.002.

225. Zhang, Z. Expression and clinical significance of IL-33 and its receptor ST2 in children with obstructive sleep apnea syndrome / Z. Zhang, L. Li, L. Zhao [et al.] // *Translational Pediatrics*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 108–113. – doi:10.21037/tp-21-606.

226. Xia, J. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease / J. Xia, J. Zhao, J. Shang [et al.] // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2015. – Vol. 308, № 7. – P. 619–627. – doi:10.1152/ajplung.00305.2014.

227. Wang, Y. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Wang, K. Hu, K. Liu [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 1123–1130. – doi: 10.1016/j.sleep.2015.04.019.

228. Vianello, E. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello, E. Dozio, L. Tacchini [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2019. – Vol. – Article ID 116105619. – doi: 10.1016/j.biocel.2019.105619.

229. Xu, X. Effects of different obesity-related adipokines on the occurrence of obstructive sleep apnea / X. Xu, J. Xu // *Endocrine Journal*. – 2020. – Vol. 67, № 5. – P. 485–500. – doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0036.

230. Lawlor, D.A. Leptin and coronary heart disease risk: prospective case control study of British women / D.A. Lawlor, G.D. Smith, A. Kelly [et al.] // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15, № 6. – P. 1694–1701. – doi: 10.1038/oby.2007.202.

231. Reilly M.P. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe [et al.] // *Circulation*. - 2005. – Vol. 111, № 7. – P. 932–939. – doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43.

232. Shetty G.K. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes / G.K. Shetty, P.A. Economides, E.S. Horton [et al.] // *Diabetes Care*. - 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2450–2457. – doi: 10.2337/diacare.27.10.2450.

233. Ursavas, A. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity / A. Ursavas, Y.O. Ilcol, N. Nalci [et al.] // *Annals of Thoracic Medicine*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 161–165. – doi: 10.4103/1817-1737.65050.

234. Makino, S. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance / S. Makino, H. Handa, K. Suzukawa [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – Vol. 64, №1. – P. 12–19. – doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02407.x.

235. Punjabi, N.M. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study / N.M. Punjabi, E. Shahar, S. Redline [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 160, № 6. – P. 521–530. – doi: 10.1093/aje/kwh261.

236. Wei, Z. Sleep Disturbance and Metabolic Dysfunction: The Roles of Adipokines / Z. Wei, Y. Chen, R.P. Upender // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – Article ID 1706. – doi:10.3390/ijms23031706.

237. Лойко, О.В. Неконвенционные факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ во сне / О.В. Лойко, Е.А. Григоренко, Н.П. Митьковская // *Кардиология в Беларуси*. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 222–230.

238. Savransky, V. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis / V. Savransky, A. Nanayakkara, J. Li [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175, № 12. – P. 1290–1297. – doi: 10.1164/rccm.200612-1771OC.

239. Schiza, S.E. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome: is there an association? / S.E. Schiza, C. Mermigkis, I. Bouloukaki // *Sleep & Breathing*. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 1079–1080. – doi: 10.1007/s11325-015-1139-5.

240. Gislason, T. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome / T. Gislason, J.H. Johannsson, A. Haraldsson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, № 6. – P. 833–838. – doi: 10.1164/rccm.2107121.

241. Kaprio, J. A twin study of snoring / J. Kaprio, M. Koskenvuo, M. Partinen, I. Telakivi // *Sleep Research*. – 1988. – Vol. 17. – Article ID 365.

242. Guilleminault, C. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome / C. Kaprio, M. Partinen, K. Hollman [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 107, № 6. – P. 1545–1551. – doi: 10.1378/chest.107.6.1545.

243. Kaparianos, A. Obstructive sleep apnoea syndrome and genes / A. Kaparianos, F. Sampsonas, K. Karkoulias, K. Spiropoulos // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 64, № 8. – P. 280–289.

244. Palmer, L.J. Whole Genome Scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American Families / L.J. Palmer, S.G. Buxbaum, E.K. Larkin [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 169, № 12. – P. 1314–1321. – doi: 10.1164/rccm.200304-493OC.

245. Maes, H.H. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity / H.H. Maes, M.C. Neale, L.J. Eaves // *Behavior Genetics*. – 1997. – Vol. 27, № 4. – P. 325–351. – doi: 10.1023/a:1025635913927.

246. O'Donnell, C.P. Leptin prevents respiratory depression in obesity / C.P. O'Donnell, C.D. Schaub, A.S. Haines [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 159, № 5, Pt 1. – P. 1477–1484. – doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809025.

247. Sinton, C.M. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation / C.M. Sinton, T.E. Fitch, H.K. Gershenfeld // *Journal*

of Sleep Research. – 1999. – Vol. 8, № 3. – P. 197–203. – doi: 10.1046/j.1365-2869.1999.00158.x.

248. Campos, A.I. Insights into the aetiology of snoring from observational and genetic investigations in the UK Biobank / A.I. Campos, L.M. García-Marín, E.M. Byrne [et al.] // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – Article ID 817. – doi:10.1038/s41467-020-14625-1.

249. Fenik, P. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus / P. Fenik, S.C. Veasey // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167, № 4. – P. 563–569. – doi: 10.1164/rccm.200202-107OC.

250. Ylmaz, M. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome / M. Ylmaz, Y.A. Bayazit, T.U. Ciftci [et al.] // The Laryngoscope. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 832–836. – doi: 10.1097/01.MLG.0000157334.88700.E6.

251. Maiorean, A.D. Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene and the Peripheral 5-Hydroxytryptamine in Obstructive Sleep Apnea: What Do We Know and What are We Looking for? A Systematic Review of the Literature / A.D. Maiorean, I.R. Bordea, T. Salagean [et al.] // Nature and Science of Sleep. – 2021. – Vol. 13. – P. 125–139. – doi:10.2147/NSS.S278170.

252. Yim, J. Gene expression and gene associations during the development of heart failure with preserved ejection fraction in the Dahl salt sensitive model of hypertension / J. Yim, H. Cho, S.W. Rabkin // Clinical and Experimental Hypertension. – 2018. – Vol. 40, № 2. – P. 155–166. – doi:10.1080/10641963.2017.1346113.

253. Prabhakar, N.R. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea / N.R. Prabhakar, Y.J. Peng, J. Nanduri // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 5042–5051. – doi: 10.1172/JCI137560.

254. Franczak, A. Activity of serum matrix metalloproteinase 9 in patients with obstructive sleep apnea / A. Franczak, R. Skomro, I. Bil-Lula [et al.] // Polish Archives of Internal Medicine. – 2021. – Vol. 131, № 6. – P. 586–589. – doi:10.20452/pamw.16014.

255. de Lima, F.F. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review / F.F. de Lima, D.R. Mazzotti, S. Tufik, L. Bittencourt // *Sleep & Breathing*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 331–338. – doi: 10.1007/s11325-015-1226-7.

256. Zhang, X. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome / X. Zhang, R.Y. Liu, Z. Lei [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 485–493. – doi: 10.3892/ijmm_00000155.

257. Jones, J. Relationships between C-reactive protein concentration and genotype in healthy volunteers / J. Jones, L.S. Chen, L. Baudhuin [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 20–25. – doi: 10.1515/CCLM.2009.005.

258. Kaditis, A.G. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations / A.G. Kaditis, D. Gozal, A. Khalyfa [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 228–235. – doi: 10.1016/j.sleep.2013.08.795.

259. Kim, J. DNA methylation in inflammatory genes among children with obstructive sleep apnea / J. Kim, R. Bhattacharjee, A. Khalyfa [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185, № 3. – P. 330–338. – doi:10.1164/rccm.201106-1026OC.

260. Jiang, P. MiR-34a inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through targeting Notch1 in murine macrophages / P. Jiang, R. Liu, Y. Zheng [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2012. – Vol. 318, № 10. – P. 1175–1184. – doi:10.1016/j.yexcr.2012.03.018.

261. Qaseem, A. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, J.E.C. Holty, D.K. Owens [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 159, № 7. – P. 471–483. – doi: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704.

262. Бабак, С.Л. Современная стратегия диагностики и терапии пациентов с обструктивным апноэ сна / С.Л. Бабак, А.В. Будневский, Р.В. Бузунов // *Терапия*. – 2021. – Т. 7, № 8(50). – С. 144–150. – doi:10.18565/therapy.2021.8.144-150.

263. Kartali, N. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea / N. Kartali, E. Daskalopoulou, P. Geleris [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 635–640. – doi:10.1007/s11325-013-0926-0.

264. Picard, F. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea / F. Picard, P. Panagiotidou, L. Weinig [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 151–161. – doi: 10.1007/s11325-020-02075-4.

265. Labarca, G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis / G. Labarca, A. Schmidt, J. Dreyse [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 58. - Article ID 101446. – doi: 10.1016/j.smr.2021.101446.

266. Usui, K. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure / K. Usui, T.D. Bradley, J. Spaak [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, № 12. – P. 2008–2011. – doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.080.

267. Pleava, R. Long-Term Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy on Obesity and Cardiovascular Comorbidities in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension-An Observational Study / R. Pleava, S. Mihaicuta, C.L. Serban [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 9. – Article ID 2802. – doi:10.3390/jcm9092802.

268. Basoglu, O.K. Change in weight and central obesity by positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients: longitudinal data from the

ESADA cohort / O.K. Basoglu, D. Zou, M.S. Tasbakan [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. e12705. – doi: 10.1111/jsr.12705.

269. Chin, K. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy / K. Chin, K. Shimizu, T. Nakamura [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 7. – P. 706–712. – doi:10.1161/01.cir.100.7.706.

270. Чижова, О.Ю. Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома и ожирения / О.Ю. Чижова // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 49–52.

271. Garcia, J.M. Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity / J.M. Garcia, H. Sharafkhaneh, M. Hirshkowitz [et al.] // *Respiratory Research*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – Article ID 80. – doi:10.1186/1465-9921-12-80.

272. Dawson, A. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep / A. Dawson, S.L. Abel, R.T. Loving [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 538–542.

273. Wu, X. Treatment of OSA reduces the risk of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention / X. Wu, S. Lv, X. Yu [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 147, № 3. – P. 708–718. – doi: 10.1378/chest.14-1634.

274. Chen, Y. Does continuous positive airway pressure therapy benefit patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea? A systematic review and meta-analysis / Y. Chen, Y. Chen, F. Wen [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2021. – Vol. 44, № 8. – P. 1041–1049. – doi:10.1002/clc.23669.

275. Antic, N.A. The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints (SAVE) Trial: Rationale, Ethics, Design, and Progress / N.A. Antic, E. Heeley, C.S. Anderson [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 1247–1257. – doi: 10.5665/sleep.4902.

276. Sun, H. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of

randomized controlled trials / H. Sun, J. Shi, M. Li, X. Chen // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e62298. – doi: 10.1371/journal.pone.0062298.

277. Labarca, G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis / G. Labarca, J. Dreyse, L. Drake [et al.] // Sleep Medicine Reviews. – 2020. – Vol. 52. - Article ID 101312. – doi: 10.1016/j.smrv.2020.101312.

278. Hammerstingl, C. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy / C. Hammerstingl, R. Schueler, M. Wiesen [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76352. – doi: 10.1371/journal.pone.0076352.

279. Vural, M.G. Impact of continuous positive airway pressure therapy on left atrial function in patients with obstructive sleep apnoea: assessment by conventional and two-dimensional speckle-tracking echocardiography / M.G. Vural, S. Cetin, H. Firat [et al.] // Acta Cardiologica. – 2014. – Vol. 69, № 2. – P. 175–184. – doi: 10.1080/ac.69.2.3017299.

280. Kim, D. Continuous Positive Airway Pressure Therapy Restores Cardiac Mechanical Function in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea: A Randomized, Sham-Controlled Study / D. Kim, C.Y. Shim, Y.J. Cho [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 826–835. – doi: 10.1016/j.echo.2019.03.020.

281. Tadic, M. The impact of continuous positive airway pressure on cardiac mechanics: Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies / M. Tadic, E. Gherbesi, A. Faggiano [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2022. – Vol. 24, № 7. – P. 795–803. – doi:10.1111/jch.14488.

282. Li, L. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies / L. Li, Z.W. Wang, J. Li [et al.] // Europace. – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 1309–1314. – doi: 10.1093 /europace/ euu066.

283. Хачатрян, Н.Т. Длительная терапия положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

и синдромом обструктивного апноэ сна / Н.Т. Хачатрян, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 72–78. – doi: 10.36396/MS. 2020.15.4.010.

284. Msaad, S. How does serum brain natriuretic peptide level change under nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome? / S. Msaad, R. Marrakchi, M. Grati [et al.] // The Libyan Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 11. - Article ID 31673. – doi:10.3402/ljm.v11.31673.

285. Friščić, T. Impact of CPAP Therapy on New Inflammation Biomarkers / T. Friščić, M. Perčić, D. Vidović [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 20. – Article ID 6113. – doi:10.3390/jcm11206113.

286. Baessler, A. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis / A. Baessler, R. Nadeem, M. Harvey [et al.] // Journal of Inflammation. – 2013. – Vol. 10, № 13. – doi:10.1186/1476-9255-10-13.

287. Zota, I.M. CPAP Influence on Readily Available Inflammatory Markers in OSA-A Pilot Study / I.M. Zota, C.A. Adam, D.T. Marcu [et al.] // Internal Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 20. – Article ID 12431. – doi:10.3390/ijms232012431.

288. Михайлова, О.О. Приверженность ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 37–43. – doi:10.26442/2075082X.2020.4.200529.

289. Budhiraja, R. Impact of Randomization, Clinic Visits, and Medical and Psychiatric Comorbidities on Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Obstructive Sleep Apnea / R. Budhiraja, C.A. Kushida, D.A. Nichols DA [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 333–341. – doi:10.5664/jcsm.5578.

290. Wickwire, E.M. Value-based sleep and breathing: health economic aspects of obstructive sleep apnea / E.M. Wickwire // Faculty Reviews. – 2021. – Vol. 10, № 40. – doi: 10.12703/r/10-40.

291. Шнайдер, НА Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, И.В. Демко, О.В. Алексеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 81–86.

292. Lindberg, E. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women—a population-based study / E. Lindberg, C. Berne, K.A. Franklin [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 101, № 6. – P. 1283–1290. – doi: 10.1016/j.rmed.2006.10.015.

293. Newman, A.B. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group / A.B. Newman, C.F. Spiekerman, P. Enright [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 115–123. – doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb03901.x.

294. Pien, G.W. Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic sleep apnea cohort / G.W. Pien, L. Ye, B.T. Keenan [et al.] // *Sleep*. – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. zsx201. – doi:10.1093/sleep/zsx201

295. Bayazit, Y.A. Role of nitric oxide synthase gene intron 4 and exon 7 polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome / Y.A. Bayazit, M. Yilmaz, E. Erdal [et al.] // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2009. – Vol. 266, № 3. – P. 449–454. – doi:10.1007/s00405-008-0763-0.

296. Pelaia, C. Effects of Sacubitril-Valsartan on Clinical, Echocardiographic, and Polygraphic Parameters in Patients Affected by Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Sleep Apnea / C. Pelaia, G. Armentaro, M. Volpentesta [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. - Article ID 861663. – doi: 10.3389/fcvm.2022.861663.

297. Jaffuel, D. Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRESTO-SAS study / D. Jaffuel, E. Nogue, P. Berdague [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 2513–2526. – doi: 10.1002/ehf2.13455.

298. Gronda, E. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction / E. Gronda, E. Vanoli, M. Iacoviello // *European Heart*

Journal Supplements. – 2020. – Vol. 18, № 22. – P. L77–L81. – doi: 10.1093/eurheartj/suaa140.

299. Бузунов, Р. В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг / Р. В. Бузунов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 30–33. – doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-2-30-33.

300. Furukawa, S. The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus / S. Furukawa, T. Miyake, H. Senba [et al.] // Endocrine Journal. – 2018. – Vol. 65, № 9. – P. 953–961. – doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0545.

301. Kusunoki, M. Effect of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on the Initiation of Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Type 2 Diabetic Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome / M. Kusunoki, F. Hisano, N. Wakazono [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. – 2021. – Vol. 13, № 10-11. – P. 497–501. – doi: 10.14740/jocmr4626.

302. Tang, Y. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study / Y. Tang, Q. Sun, X.Y. Bai [et al.] // Nutrition & Diabetes. – 2019. – Vol. 9, № 1. – Article ID 32. – doi: 10.1038/s41387-019-0098-5.

303. Packer, M. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial / M. Packer, J. Butler, F. Zannad [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144, № 16. – P. 1284–1294. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

304. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. - Article ID 4083. – doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

305. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166, № 1. – P. 111–117. – doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

306. Kapur, V.K. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / V.K. Kapur, D.H. Auckley, S. Chowdhuri [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 479–504. – doi: 10.5664/jcsm.6506.

307. Hori, T. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard / T. Hori, Y. Sugita, E. Koga [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2001. – Vol. 55, № 3. – P. 305–310. – doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x.

308. Ардашев, А.В. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение / А.В. Ардашев, Т.Ф. Складорова, Е.Г. Желяков [и др.] // *Кардиология*. – 2007. – Т. 47, № 11. – С. 64–74.

309. Fletcher, G.F. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association / G.F. Fletcher, P.A. Ades, P. Kligfield [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 8. – P. 873–934. – doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.

310. Zheng, T. Sleep disturbance in heart failure: A concept analysis / T. Zheng // *Nursing Forum*. – 2021. – Vol. 56, № 3. – P. 710–716. – doi: 10.1111/nuf.12566.

311. McAlpine, C.S. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis / C.S. McAlpine, M.G. Kiss, S. Rattik [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 566, № 7744. – P. 383–387. – doi: 10.1038/s41586-019-0948-2.

312. Riegel, B. Modifiable factors associated with sleep dysfunction in adults with heart failure / B. Riegel, D. Glaser, K. Richards [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 402–409. – doi: 10.1016/j.ejcnurse.2011.02.001.

313. Yan, B. Sleep fragmentation and incidence of congestive heart failure: the Sleep Heart Health Study / B. Yan, Y. Wu, X. Fan [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 17, № 8. – P. 1619–1625. – doi: 10.5664/jcsm.9270.

314. Kanno, Y. Prognostic Significance of Insomnia in Heart Failure / Y. Kanno, A. Yoshihisa, S. Watanabe [et al.] // *Circulation Journal*. – 2016. – Vol. 80, № 7. – P. 1571–1577. – doi: 10.1253/circj.CJ-16-0205.

315. McMorris, T. Effect of acute hypoxia on cognition: a systematic review and meta-regression analysis / T. McMorris, B.J. Hale, M. Barwood [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 74. – P. 225–232. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.019.

316. Wang, T.J. Factors influencing heart failure patients' sleep quality / T.J. Wang, S.C. Lee, S.L. Tsay, H.H. Tung // *Journal of Advanced Nursing*. – 2010. – Vol. 66, № 8. – P. 1730–1740. – doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05342.x.

317. Herkenrath, S.D. Loop Gain in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Periodic Breathing Is Associated with Sleep Stage and Arousals / S.D. Herkenrath, C. Lacerda, M. Treml [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1591–1595. – doi:10.1513/AnnalsATS.201903-224RL.

318. Medvedeva, E. The Prognostic Role of Polysomnography Parameters in Heart Failure Patients with Previous Decompensation / E. Medvedeva, L. Korostovtseva, M. Bochkarev [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 13. – Article ID 3656. – doi: 10.3390/jcm11133656.

319. Yan, B. Objective Sleep Efficiency Predicts Cardiovascular Disease in a Community Population: The Sleep Heart Health Study / B. Yan, J. Yang, B. Zhao [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. e016201. – doi: 10.1161/JAHA.120.016201.

320. Леушина, Е.А. распространенность инсомнии у работников железной дороги при приеме лекарственных препаратов и некоторых субстанций / Е.А. Леушина // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № S5. – С. 35.

321. Костенко, Н.А. Условия труда, медицинское обеспечение и заболеваемость стресс-обусловленными невротическими расстройствами работников ОАО «РЖД» / Н.А. Костенко, И.В. Бухтияров, Е.В. Жовнерчук [и др.] // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2023. – Т. 63, № 6. – С. 379–385. – doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-6-379-385.

322. Broström, A. Sleep disturbances in patients with chronic heart failure and their holistic consequences-what different care actions can be implemented? / A. Broström, P. Johansson // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 183–197. – doi: 10.1016/j.ejcnurse.2005.04.005.

323. Simms, T. Differential timing of arousals in obstructive and central sleep apnea in patients with heart failure / T. Simms, M. Brijbassi, L.T. Montemurro, T.D. Bradley // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9, № 8. – P. 773–779. – doi:10.5664/jcsm.2918.

324. McArdle, N. Effect of continuous positive airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome: a randomized controlled trial / N. McArdle, N.J. Douglas // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 8, Pt 1. – P. 1459–1463. – doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2008146.

325. Ruttanaumpawan, P. Effect of continuous positive airway pressure on sleep structure in heart failure patients with central sleep apnea / P. Ruttanaumpawan, A.G. Logan, J.S. Floras, T.D. Bradley // *Sleep*. – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 91–98.

326. Zinchuk, A. Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine / A. Zinchuk, H.K. Yaggi // *Chest*. – 2020. – Vol. 157, № 2. – P. 403–420. – doi:10.1016/j.chest.2019.09.002.

327. Pevernagie, D.A. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal / D.A. Pevernagie, B. Gnidovec-Strazisar, L. Grote [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. e13066. – doi:10.1111/jsr.13066.

328. Zinchuk, A.V. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches / A.V. Zinchuk, M.J. Gentry, J. Concato, H.K. Yaggi // *Sleep Medicine Reviews*. – 2017. – Vol. 35. – P. 113–123. – doi: 10.1016/j.smr.2016.10.002.

329. Ho, V. Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas / V. Ho, C.M. Crainiceanu, N.M. Punjabi [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 12. – P. 1887–1892. – doi: 10.5665/sleep.5234.

330. Khalyfa, A. The Challenges of Precision Medicine in Obstructive Sleep Apnea / A. Khalyfa, A. Gileles-Hillel, D. Gozal // *Sleep Medicine Clinics*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 213–226. – doi: 10.1016/j.jsmc.2016.01.003.

331. Gellen, B. Apnea-hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? / B. Gellen, F. Canouï-Poitrine, L. Boyer [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 203. – P. 1022–1028. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.108.

332. Ramos, A.R. Sleep Patterns and Hypertension Using Actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos / A.R. Ramos, J. Weng, D.M. Wallace [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 1. – P. 87–93. – doi:10.1016/j.chest.2017.09.028.

333. Respiratory sleep medicine: European Respiratory society handbook / Simonds A.K., de Backer W.P. (ed.). European Respiratory Society. – 2021. – 250 p. ISBN: 978-1-84984-164-1.

334. Wang, H.Q. Subjective sleepiness in heart failure patients with sleep-related breathing disorder / H.Q. Wang, G. Chen, J. Li [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2009. – Vol.122, № 12. – P. 1375–1379.

335. Arzt, M. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry / M. Arzt, H. Woehrle, O. Oldenburg [et al.] // *JACC. Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 116–125. – doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.014.

336. Herrscher, T.E. Clinical predictors of sleep apnoe in heart failure outpatients / T.E. Herrscher, H. Akre, B. Overland [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 68, № 6. – P. 725–730. – doi: 10.1111/ijcp.12396.

337. Yumino, D. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction / D. Yumino, H. Wang, J.S. Floras [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 279–285. – doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.015.

338. Pak, V.M. Mechanisms of reduced sleepiness symptoms in heart failure and obstructive sleep apnea / V.M. Pak, L. Strouss, H.K. Yaggi [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2019. – Vol. 28, № 5. – P. e12778. – doi:10.1111/jsr.12778.

339. Chervin, R.D. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea / R.D. Chervin, M.S. Aldrich // *Neurology*. – 1999. – Vol. 52, № 1. – P. 125–131. – doi: 10.1212/wnl.52.1.125.

340. Abrishami, A. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea / A. Abrishami, A. Khajehdehi, F. Chung // *Canadian Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 57, № 5. – P. 423–438. – doi: 10.1007/s12630-010-9280-x.

341. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14, № 6. – P. 540–545. – doi: 10.1093/sleep/14.6.540.

342. Белозерова, Н.В. Определение фенотипа синдрома обструктивного апноэ во сне как основа выбора тактики лечения лиц трудоспособного возраста / Н.В. Белозерова, С.Г. Горохова, М.С. Буниатян // *Эффективная фармакотерапия*. – 2021. – Т.17, № 33. – С. 42–47. – doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-33-42-47.

343. Жукова, А.Г. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор / А.Г. Жукова, А.С. Казицкая, Т.Г. Сазонтова, Н.Н. Михайлова // *Гигиена и санитария*. – 2019. – Т. 98, № 7. – С. 723–728. – doi:10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728.

344. Li, Y. The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis / Y. Li, C. Li, H. Shi [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 1561–1574.

345. Gladek, I. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies / I. Gladek, J. Ferdin, S. Horvat [et al.] // *Genes Chromosomes and Cancer*. – 2017. – Vol. 56, № 6. – P. 439–452. – doi:10.1002/gcc.22449.

346. López-Reyes, A. The HIF1A rs2057482 polymorphism is associated with risk of developing premature coronary artery disease and with some metabolic and cardiovascular risk factors. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study / A. López-Reyes, J.M. Rodríguez-Pérez, J. Fernández-Torres [et al.] //

Experimental and Molecular Pathology. – 2014. – Vol. 96, № 3. – P. 405–410. – doi: 10.1016/j.yexmp.2014.04.010.

347. Li, Y. The association of functional polymorphisms in genes expressed in endothelial cells and smooth muscle cells with the myocardial infarction / Y. Li, S. Wang, D. Zhang [et al.] // Human Genomics. – 2019. – Vol. 13, № 1. – Article ID 5. – doi:10.1186/s40246-018-0189-8.

348. Балабанович, Т.И. Взаимосвязь полиморфизма гена HIF-1A с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий, страдающих ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией / Т.И. Балабанович, В.И. Шишко, Т.Л. Степура, В.Р. Шулика // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 666–671.

349. Babapoor-Farrokhran, S. Atrial fibrillation: the role of hypoxia-inducible factor-1-regulated cytokines / S. Babapoor-Farrokhran, D. Gill, J. Alzubi, S.K. Mainigi // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2021. – Vol. 476, № 6. – P. 2283–2293. – doi:10.1007/s11010-021-04082-9.

350. Belaidi, E. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications / E. Belaidi, J. Morand, E. Gras [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2016. – Vol. 168. – P. 1–11. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.010.

351. Cao, C. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea / C. Cao, B. Wu, Y. Wu [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Article ID 8966. – doi: 10.1038/srep08966.

352. Franczak, A. Serum matrix metalloproteinase-2 as a predictor of level of hypoxemia and severity of obstructive sleep apnea / A. Franczak, R. Skomro, J. Sawicka [et al.] // Sleep & Breathing. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 877–886. – doi: 10.1007/s11325-020-02200-3.

353. Wang, W. Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2 / W. Wang, G. Sawicki, R. Schulz // Cardiovascular

Research. – 2002. – Vol. 53, № 1. – P. 165–174. – doi: 10.1016/s0008-6363(01)00445-x.

354. Chuang, L.P. Increased matrix metalloproteinases-9 after sleep in plasma and in monocytes of obstructive sleep apnea patients / L.P. Chuang, N.H. Chen, S.W. Lin [et al.] // *Life Sciences*. – 2013. – Vol. 93, № 5–6. – P. 220–225. – doi: 10.1016/j.lfs.2013.06.009.

355. Ben-Yosef, Y. Hypoxia of endothelial cells leads to MMP-2-dependent survival and death / Y. Ben-Yosef, A. Miller, S. Shapiro, N. Lahat // *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. 1321–1331. – doi: 10.1152/ajpcell.00079.2005.

356. Galis, Z.S. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling / Z.S. Galis, C. Johnson, D. Godin [et al.] // *Circulation Research*. – 2002. – Vol. 91, № 9. – P. 852–859. – doi: 10.1161/01.res.0000041036.86977.14.

357. Peters, A.J. [Prognostically relevant parameters in patients with coronary heart disease, arterial hypertension and sleep apnea disorders] / A.J. Peters, C. Perings, A. Schwalen // *Pneumologie*. – 1997. – Vol. 51, № 6. – P. 580–585.

358. Liu, B. Effects of obstructive sleep apnea on cardiac function and clinical outcomes in Chinese patients with ST-elevation myocardial infarction / B. Liu, R. Guo, S. Zhou [et al.] // *ScientificWorldJournal*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 908582. – doi: 10.1155/2014/908582.

359. Buffolo, F. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: a cross-sectional multi-ethnic study / F. Buffolo, Q. Li, S. Monticone [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 1532–1540. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13833.

360. Cuspidi, C. Obstructive sleep apnea and left ventricular hypertrophy: More questions than answers / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 1908–1909. – doi:10.1111/jch.13718.

361. Bang, C.N. Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric

hypertrophy in hypertensive patients / C.N. Bang, E. Gerds, G.P. Aurigemma [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 422–429. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001275.

362. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550–1558. – doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

363. Лясникова, Е.А. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы / Е.А. Лясникова, А.А. Куулар, А.В. Павловская [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 90–99. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4462.

364. Singh, M. Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size / M. Singh, A. Sethi, A.K. Mishra [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. e014609. doi:10.1161/JAHA.119.014609.

365. Myslinski, W. Left ventricular geometry in patients with obstructive sleep apnea coexisting with treated systemic hypertension / W. Myslinski, H.W. Duchna, K. Rasche [et al.] // *Respiration*. – 2007. – Vol. 74, № 2. – P. 176–183. – doi: 10.1159/000091187.

366. Gozdzik, A. Comparison of left ventricular longitudinal systolic function parameters in the prediction of adverse outcome in heart failure with preserved ejection fraction / A. Gozdzik, T.H. Marwick, M. Przewlocka-Kosmala [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 1531–1540. – doi: 10.1002/ehf2.13247.

367. Wan, Q. Left atrial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a combined assessment by speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography / Q. Wan, G. Xiang, Y. Xing [et al.] // *Annals of Palliative Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 2668–2678. – doi: 10.21037/apm-20-1125.

368. Kusunose, K. Relation of Echocardiographic Characteristics of the Right-Sided Heart With Incident Heart Failure and Mortality in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction / K. Kusunose, D. Phelan, S. Seicean [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 118, № 8. – P. 1268–1273. – doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.024.

369. Welsh, P. Reference Ranges for NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and Risk Factors for Higher NT-proBNP Concentrations in a Large General Population Cohort / P. Welsh, R.T. Campbell, L. Mooney [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2022. – Vol. 15, № 10. – P. e009427. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427.

370. Daubert, M.A. Differences in NT-proBNP Response and Prognosis in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / M.A. Daubert, E. Yow, H.X. Barnhart [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. e019712. – doi: 10.1161/JAHA.120.019712.

371. Madamanchi, C. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida, M.S. Runge // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 611–617. – doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.

372. Shah, R. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox / R. Shah, E. Gayat, J.L. Januzzi Jr [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 8. – P. 778–785. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.072.

373. Parcha, V. Glycosylation of natriuretic peptides in obese heart failure: mechanistic insights / V. Parcha, P. Arora // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 22. – Article ID 611. – doi: 10.21037/atm.2019.10.59.

374. Parcha, V. Obesity and Serial NT-proBNP Levels in Guided Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the GUIDE-IT Trial / V. Parcha, N. Patel, R. Kalra [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. e018689. – doi: 10.1161/JAHA.120.018689.

375. Reddy, Y.N. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study / Y.N. Reddy, G.D. Lewis, S.J. Shah [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94, № 7. – P. 1199–1209. – doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.

376. Eriksson, B. Limited value of NT-proBNP as a prognostic marker of all-cause mortality in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction in primary care: A report from the swedish heart failure register / B. Eriksson, P. Wändell, U. Dahlström [et al.] // Scandinavian Journal of Primary Health Care. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 434–443. – doi: 10.1080/02813432.2019.1684029.

377. Verbrugge, F.H. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality / F.H. Verbrugge, K. Omote, Y.N. Reddy [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, № 20. – P. 1941–1951. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.

378. Lam, C.S. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure / C.S. Lam, Y.H. Li, A. Bayes-Genis [et al.] // Journal of the Chinese Medical Association. – 2019. – Vol. 82, № 6. – P. 447–451. – doi: 10.1097/JCMA.000000000000102.

379. Frantz, R.P. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Data From the REVEAL Registry / R.P. Frantz, H.W. Farber, D.B. Badesch [et al.] // Chest. – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 126–135. – doi: 10.1016/j.chest.2018.01.009.

380. Liu, Y. The Clinical Value of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Coronary Artery Disease / Y. Liu, Z. Huang, K. Huang [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2019. – Vol. 15, № 10. – P. 1403–1409. – doi: 10.5664/jcsm.7962.

381. Svatikova, A. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea / A. Svatikova, A.S. Shamsuzzaman, R. Wolk [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2004. – Vol. 94, № 4. – P. 529–532. – doi: 10.1016/j.amjcard.2004.05.010.

382. Sugiura, K. Sleep-disordered breathing is independently associated with elevated natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases / K. Sugiura, T. Kohno, S. Kohsaka [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2022. – Vol. 37, № 6. – P. 994–1002. – doi: 10.1007/s00380-021-01998-6.

383. Hendriks, P.M. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis / P.M. Hendriks, L.D. van de Groep, K.M. Veen [et al.] // *American Heart Journal*. – 2022. – Vol. 250. – P. 34–44. – doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.006.

384. Bower, J.K. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / J.K. Bower, M. Lazo, K. Matsushita [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 28, № 10. – P. 1262–1266. – doi: 10.1093/ajh/hpv026.

385. Freitag, M.H. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study / M.H. Freitag, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 978–983. – doi: 10.1161/01.HYP.0000061116.20490.8D.

386. Paget, V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension / V. Paget, L. Legedz, N. Gaudebout [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 702–709. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163550.

387. Nicoli, C.D. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Longitudinal Risk of Hypertension / C.D. Nicoli, T.B. Plante, D.L. Long [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 476–483. – doi: 10.1093/ajh/hpaa224.

388. Bajaj, N.S. Racial Differences in Plasma Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Outcomes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / N.S. Bajaj, O.M. Gutiérrez, G. Arora [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 11–17. – doi: 10.1001/jamacardio.2017.4207.

389. Yokoe, T. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive

airway pressure / T. Yokoe, K. Minoguchi, H. Matsuo [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 8. – P. 1129–1134. – doi: 10.1161/01.cir.0000052627.99976.18.

390. Schulz, R. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia / R. Schulz, C. Hummel, S. Heinemann [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 165, № 1. – P. 67–70. – doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2101062.

391. Yang, R. Stress-related hormone norepinephrine induces interleukin-6 expression in GES-1 cells / R. Yang, Q. Lin, H.B. Gao, P. Zhang // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 101–109. – doi: 10.1590/1414-431X20133346.

392. Meng, Y. Angiotensin II Regulates Dendritic Cells through Activation of NF- κ B /p65, ERK1/2 and STAT1 Pathways / Y. Meng, C. Chen, Y. Liu [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 1550–1558. – doi: 10.1159/000479272.

393. Матвеева, В.Г. Влияние цитозольной фракции кардиомиоцитов и липополисахарида на функцию моноцитов / В.Г. Матвеева, А.С. Головкин, М.Н. Чернова [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 439–448.

394. Терещенко, С.Н. Диагностическая значимость иммунологических маркеров у больных воспалительной кардиомиопатией / С.Н. Терещенко, А.А. Скворцов, А.Ю. Щедрина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 2. – С. 22–29

395. Dutka, M. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 537–548. – doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.

396. Власов, А.А. Взаимосвязь концентрации факторов хронического системного воспаления с уровнем n-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови больных хронической сердечной недостаточностью / А.А. Власов, С.П. Саликова, Н.В. Головкин [и др.] // *Известия Российской военно-медицинской академии*. – 2021. – Т. 40, № S2. – С. 22–29.

397. Овчинников, А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, Т.И. Арефьева, А.В. Потехина [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2020. – Т. 12, № 2(45). – С. 40–51. – doi: 10.32607/actanaturae.11154.

398. Казакова, М.И. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза / М.И. Казакова, Е.А. Высоцкая, Н.П. Митьковская // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 1707–1713. – doi: 10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707.

399. Cheng, J.M. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J.M. Cheng, K.M. Akkerhuis, L.C. Batters [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1350–1362. – doi: 10.1093/eurjhf/hft106.

400. Попов, Е.А. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Попов, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 47–52. – doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-47-52.

401. Макконен, К.Ф. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца / К.Ф. Макконен, С.Б. Суязова, О.А. Осипова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 123–127.

402. Костенко, В.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в свете концепции системной воспалительной реакции и напряженного иммунного ответа / В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность – 2015. – Т. 16, № 5 (92). – С. 263–269.

403. Друцкая, М.С. Интерлейкин 6 – от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням / М.С.

Друцкая, М.А. Носенко, К.С. Атретханы [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 937–943.

404. Лискова, Ю.В. Роль экспрессии p38 MAP-киназы в ремоделировании миокарда при экспериментальной сердечной недостаточности, возможности фармакологического воздействия / Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, С.П. Саликова // Журнал сердечная недостаточность – 2015. – Т. 16, № 5. – С. 4–12.

405. Wu, C.K. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ATPase / C.K. Wu, J.K. Lee, F.T. Chiang [et al.] // Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 984–992. – doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a91b9.

406. Wrigley, B.J. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure / B.J. Wrigley, G.Y. Lip, E. Shantsila // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13, № 11. – P. 1161–1171. – doi: 10.1093/eurjhf/hfr122.

407. Oliveira, A.J. The Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), Gut Microbiota, and Cardiovascular Health / A.J. Oliveira, L.D. de Farias, V. Mafra, J. Cota // Protein and Peptide Letters. – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 827–832. – doi: 10.2174/0929866524666170728145333.

408. Eskandari, V. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure / V. Eskandari, A.A. Amirzargar, M.J. Mahmoudi [et al.] // Irish Journal of Medical Science. – 2018. – Vol. 187, № 2. – P. 359–368. – doi: 10.1007/s11845-017-1680-2.

409. Yan, A.T. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A.T. Yan, R.T. Yan, M. Cushman [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 875–882. – doi:10.1093/eurheartj/ehp454.

410. Harhay, M.O. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study / M.O. Harhay,

R.P. Tracy, E. Bagiella [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 3818–3824. – doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.028.

411. Segiet, O.A. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction / O.A. Segiet, A. Piecuch, L. Mielanczyk [et al.] // Anatolian Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 22, № 6. – P. 287–299. – doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.32748.

412. Van Wijk, S. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction / S. van Wijk, V. van Empel, N. Davarzani [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 1006–1014. – doi:10.1002/ejhf.414.

413. Lee, M.Y. Intermittent hypoxia induces NF- κ B-dependent endothelial activation via adipocyte-derived mediators / M.Y. Lee, Y. Wang, J.C. Mak, M.S. Ip // American Journal of Physiology. Cell Physiology. – 2016. – Vol. 310, № 6. – P. 446–455. – doi: 10.1152/ajpcell.00240.2015.

414. Newmarch, W. Obesity cardiomyopathy: the role of obstructive sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome / W. Newmarch, M. Weiler, B. Casserly // Irish Journal of Medical Science. – 2019. – Vol. 188, № 3. – P. 783–790. – doi: 10.1007/s11845-018-01959-5.

415. Беленков, Ю.Н. Влияние терапии β -блокаторами на клинико-гемодинамические показатели, маркеры воспаления и уровень фактора Виллебранда у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 6. – С. 58–64.

416. Samanta, A. IL-10 for cardiac autophagy modulation: New direction in the pursuit of perfection / A. Samanta, B. Dawn // Journal of Molecular and Cell Cardiology. – 2016. – Vol. 91. – P. 204–206. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.002.

417. Хамитова, К.А. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями / К.А. Хамитова, А.Н. Чепурная, В.И.

Никуличева, Г.Ш. Сафуанова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 48–54.

418. Серебрякова, О.В. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией / О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Ю.В. Бакалова, В.И. Просяник // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 54–60.

419. Cihakova, D. Interleukin-10 stiffens the heart / D. Cihakova // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 215, № 2. – P. 379–381. – doi: 10.1084/jem.20180049.

420. Березикова, Е.Н. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 57–60.

421. Кузнецов, В.А. Биомаркеры воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина [и др.] // *Кардиология*. – 2012. – Т. 52, № 8. – С. 38–43.

422. Губарева, Е.Ю. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией / Е.Ю. Губарева, И.В. Губарева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 40–44.

423. Peach, C.J. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2 / C.J. Peach, V.W. Mignone, M.A. Arruda [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. E1264. – doi: 10.3390/ijms19041264.

424. Коваль, С.Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко // *Артериальная гипертензия*. – 2012. – № 4(24). – С. 36–41.

425. Ferroni, P. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies / P. Ferroni, D. Della-Morte, R. Palmirotta [et al.] //

Current Vascular Pharmacology. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 479–493. – doi: 10.2174/157016112800812836.

426. Shibuya, M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling / M. Shibuya // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2013. – Vol. 5, № 10. – P. a009092. – doi: 10.1101/cshperspect.a009092.

427. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases / J. Zhang // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 2. – Article ID 73. – doi: 10.31083/j.rcm2302073.

428. Haq, I.U. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men / I.U. Haq, L.E. Ramsay, W.W. Yeo [et al.] // Heart. – 1999. – Vol. 81, № 1. – P. 40–46. – doi: 10.1136/hrt.81.1.40.

429. Garcia, R. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / R. Garcia, C. Bouleti, M. Sirol [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 291. – P. 19–24. – doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.067.

430. Zhou, Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou, X. Zhu, H. Cui [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – Article ID 738325. – doi:10.3389/fcvm.2021.738325.

431. Taimeh, Z. Vascular endothelial growth factor in heart failure / Z. Taimeh, J. Loughran, E.J. Birks, R. Bolli // Nature Reviews. Cardiology. – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. 519–530. – doi: 10.1038/nrcardio.2013.94.

432. Varricchi, G. Angiotensins, vascular endothelial growth factors and secretory phospholipase A2 in heart failure patients with preserved ejection fraction / G. Varricchi, R. Poto, A.L. Ferrara [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 106. – P. 111–119. – doi: 10.1016/j.ejim.2022.10.014.

433. Kakkar, R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker / R. Kakkar, R.T. Lee // Nature Reviews. Drug Discovery. – 2008. – Vol. 7, № 10. – P. 827–840. – doi: 10.1038/nrd2660.

434. Тепляков, А.Т. Роль цитокинов в улучшении стратификации риска коронарного рестеноза после эндоваскулярного стентирования у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков, Е.В. Рыбальченко, Т.Е. Сулова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 45–51.

435. Муксинова, М.Д. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / М.Д. Муксинова, О.Ю. Нарусов, А.А. Скворцов // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 22–33. – doi: 10.36396/MS.2019.15.4.003.

436. Breidthardt, T. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance / T. Breidthardt, C. Balmelli, R. Twerenbold [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2013. – Vol. 19, № 12. – P. 821–828. – doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003.

437. Гракова, Е.В. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой / Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 12–18. – doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.

438. Ky, B. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey [et al.] // Circulation. Heart Failure. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 180–187. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.

439. Farcaş, A.D. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients / A.D. Farcaş, F.P. Anton, C.M. Goidescu [et al.] // Disease Markers. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 2714095. – doi: 10.1155/2017/2714095.

440. Wei, P. Expression of soluble ST2 in patients with essential hypertension and its relationship with left ventricular hypertrophy / P. Wei, L. Liu, X. Wang [et al.] // ESC Heart Failure. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 303–310. – doi: 10.1002/ehf2.14147.

441. Sugano, A. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction / A. Sugano, Y.

Seo, T. Ishizu [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 326–332. – doi: 10.1016/j.jjcc.2018.10.012.

442. AbouEzzedine, O.F. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / O.F. AbouEzzedine, P.M. McKie, S.M. Dunlay [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e004382. – doi: 10.1161/JAHA.116.004382.

443. Bajwa, E.K. ST2 in Pulmonary Disease / E.K. Bajwa, A. Mebazaa, J.L. Januzzi // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 44B–7B. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.040.

444. Kotsiou, O.S. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis / O.S. Kotsiou, K.I. Gourgoulanis, S.G. Zarogiannis // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Article ID 2432. – doi: 10.3389/fimmu.2018.02432.

445. Bartunek, J. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52, № 25. – P. 2166–2174. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.

446. Pascual-Figal, D.A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure / D.A. Pascual-Figal, M.T. Pérez-Martínez, M.C. Asensio-Lopez [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2018. – Vol. 11, № 12. – P. e005488. – doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488.

447. Chen, W.Y. Myocardial pressure overload induces systemic inflammation through endothelial cell IL-33 / W.Y. Chen, J. Hong, J. Gannon [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2015. – Vol. 112, № 23. – P. 7249–7254. – doi: 10.1073/pnas.1424236112.

448. Яценко, А.В. Взаимное влияние обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома / А.В. Яценко, А.В. Коньков // *Health, Food & Biotechnology*. – 2019. – Т.1, № 1. – С. 14–26. – doi: 10.36107/hfb.2019.i1.s144.

449. Zong, X. Soluble ST2 levels for predicting the presence and severity of metabolic syndrome / X. Zong, Q. Fan, H. Zhang [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 336–344. – doi: 10.1530/EC-20-0645.

450. Lau, W.B. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease / W.B. Lau, K. Ohashi, Y. Wang [et al.] // *Circulation Journal*. – 2017. – Vol. 81, № 7. – P. 920–928. – doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.

451. Ryan, S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction / S. Ryan // *The Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595, № 8. – P. 2423–2430. – doi: 10.1113/JP273312.

452. Madani, S. Direct effects of leptin on size and extracellular matrix components of human pediatric ventricular myocytes / S. Madani, S. De Girolamo, D.M. Munoz [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 716–725. – doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.022.

453. Schwartz, M.W. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.A. Campfield [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 98, № 5. – P. 1101–1106. – doi: 10.1172/JCI118891.

454. Barouch, L.A. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice / L.A. Barouch, D.E. Berkowitz, R.W. Harrison [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 6. – P. 754–759. – doi: 10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD.

455. Shimada, Y.J. Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation: Population-Based, Self-Controlled Series / Y.J. Shimada, Y. Tsugawa, D.F. Brown, K. Hasegawa // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 8. – P. 895–903. – doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.016.

456. Cundrle Jr, I. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea / I. Cundrle Jr, V.K. Somers, P. Singh [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2018. – Vol. 27, № 2. – P. 240–243. – doi: 10.1111/jsr.12574.

457. Kamimura, D. Higher plasma leptin levels are associated with reduced left ventricular mass and left ventricular diastolic stiffness in black women: insights from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study / D. Kamimura, T.

Suzuki, W. Wang [et al.] // *Hypertension Research*. – 2018. – Vol. 41, № 8. – P. 629–628. – doi: 10.1038/s41440-018-0062-0.

458. Pamuk, A.E. The serum leptin level in non-obese patients with obstructive sleep apnea / A.E. Pamuk, A.E. Süslü, A. Yalçinkaya [et al.] // *Auris, Nasus, Larynx*. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 796–800. – doi: 10.1016/j.anl.2017.11.009.

459. Rashad, N.M. Effect of a 24-week weight management program on serum leptin level in correlation to anthropometric measures in obese female: A randomized controlled clinical trial / N.M. Rashad, S.E. Sayed, M.H. Sherif, M.Z. Sitohy // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 2230–2235. – doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.027.

460. Flak, J.N. A leptin-regulated circuit controls glucose mobilization during noxious stimuli / J.N. Flak, D. Arble, W. Pan [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127, № 8. – P. 3103–3113. – doi: 10.1172/JCI90147.

461. Frankel, D.S. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study / D.S. Frankel, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 9. – P. 754–762. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.073.

462. Butler, J. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study / J. Butler, A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 1144 –1149. – doi: 10.1161/ATVBAHA.109.186783.

463. Yin, W.H. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure / W.H. Yin, J. Wei, W.P. Huang [et al.] // *Circulation Journal*. – 2012. – Vol. 76, № 9. – P. 2139–2147. – doi: 10.1253/circj.cj-11-1549.

464. Bai, W. Association between elevated adiponectin level and adverse outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis / W. Bai, J. Huang, M. Zhu [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2019. – Vol. 52, № 7. – P. e8416. – doi: 10.1590/1414-431X20198416.

465. Abdel-Fadeil, M.R. Obstructive sleep apnea: Influence of hypertension on adiponectin, inflammatory markers and dyslipidemia / M.R. Abdel-Fadeil, A.S. Abdelhaffez, H.A. Makhlouf, G.A. Al Qirshi // *Pathophysiology*. – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 305–315. – doi: 10.1016/j.pathophys.2017.08.003.

466. Cherneva, R.V. Resistin and oxidative stress as markers of atherosclerosis in obstructive sleep apnea / R.V. Cherneva, O.B. Georgiev, D.S. Petrova [et al.] // *Current Respiratory Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 131–137. – doi: 10.2174/1573398X10666140723172355.

467. Malhotra, A. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea / A. Malhotra, O. Mesarwi, J.L. Pepin, R.L. Owens // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 609–614. – doi: 10.1097/MCP.0000000000000724.

468. Gagnadoux, F. Relationship Between OSA Clinical Phenotypes and CPAP Treatment Outcomes / F. Gagnadoux, M. Le Vaillant, A. Paris [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 1. – P. 288–290. – doi: 10.1016/j.chest.2015.09.032.

469. Yoshihisa, A. Beneficial Effects of Positive Airway Pressure Therapy for Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction / A. Yoshihisa, S. Suzuki, H. Yamauchi [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 413–421. – doi: 10.1002/clc.22412.

470. Ferrier, K.A. Continuous positive airway pressure in heart failure patients with obstructive sleep apnoea / K.A. Ferrier, A.M. Neill, T. O’Meeghan [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2008. – Vol. 38, № 11. – P. 829–836. – doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01585.x.

471. Souza, F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial / F. Souza, E.S. Muxfeldt, V. Margallo [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 837–844. – doi: 10.1097/HJH.0000000000001254.

472. Елфимова, Е.М. Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с

синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертонией / Е. М. Елфимова, А. В. Рвачева, М. И. Трипотень [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 37–40.

473. Lin, C.C. Effects of continuous positive airway pressure on exhaled transforming growth factor- β and vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea / C.C. Lin, S.F. Liaw, C.H. Chiu, M.W. Lin // Journal of Thoracic Disease. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 932–941. – doi: 10.21037/jtd.2019.12.55.

474. Kaneko, Y. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea / Y. Kaneko, J.S. Floras, K. Usui [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, № 13. – P. 1233–1241. – doi: 10.1056/NEJMoa022479.

475. Mansfield, D.R. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure / D.R. Mansfield, N.C. Gollogly, D.M. Kaye [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 169, № 3. – P. 361–366. – doi: 10.1164/rccm.200306-752OC.

476. Aggarwal, S. The effects of continuous positive airways pressure therapy on cardiovascular end points in patients with sleep-disordered breathing and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / S. Aggarwal, R. Nadeem, R.S. Loomba [et al.] // Clinical Cardiology. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 57–65. – doi: 10.1002/clc.22201.

477. Кучмин, А.Н. Состояние систолической и диастолической функций миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени и их динамика при проведении СИПАП-терапии / А.Н. Кучмин, В.В. Екимов, А.А. Казаченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 52–56. – doi: 10.26442/20751753.2023.1.202163.

478. Kanda, T. Subclinical and latent cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea and effectiveness of continuous positive airway pressure / T. Kanda, K. Tawarahara, H. Kato [et al.] // Sleep & Breathing. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. 1709–1716. – doi: 10.1007/s11325-022-02774-0.

479. Wang, H. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure / H. Wang, J.D. Parker, G.E. Newton [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 15. – P. 1625–1631. – doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.046.

480. Khayat, R.N. Obstructive sleep apnea may play a role in the acute decompensation of heart failure / R.N. Khayat, B.T. Patt, T. Yamokoski, W.T. Abraham // Journal of Cardiac Failure. – 2007. – Vol. 13, № 6. – Article ID 172. – doi: 10.1016/j.cardfail.2007.06.654.

481. Полуэктов, М.Г. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Мед-форум. – 2016. – С. 298–318.

482. Naito, R. Factors Associated With the Improvement of Left Ventricular Systolic Function by Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Obstructive Sleep Apnea / R. Naito, T. Kasai, T. Dohi [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. - Article ID 781054. – doi: 10.3389/fneur.2022.781054.

483. Holt, A. Sleep Apnea, the Risk of Developing Heart Failure, and Potential Benefits of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy / A. Holt, J. Bjerre, B. Zareini [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 13. – P. e008684. – doi: 10.1161/JAHA.118.008684.

484. Holmqvist, F. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation - Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / F. Holmqvist, N. Guan, Z. Zhu [et al.] // American Heart Journal. – 2015. – Vol. 169, № 5. – P. 647–654. – doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.

485. Traaen, G.M. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Arrhythmia in Atrial Fibrillation and Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial / G.M. Holmqvist, L. Aakerøy, T.E. Hunt [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 204, № 5. – P. 573–582. – doi: 10.1164/rccm.202011-4133OC.

486. Khattak, H.K. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis / H.K. Khattak, F. Hayat, S.V. Pamboukian [et al.] // *Texas Heart Institute Journal*. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 151–161. – doi: 10.14503/THIJ-15-5678.

487. Wittmer, V.L. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure / V.L. Wittmer, G.M. Simoes, L.C. Sogame, E.C. Vasquez // *Chest*. – 2006. – Vol. 130, № 1. – P. 157–163. – doi: 10.1378/chest.130.1.157.

488. Arias, M.A. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men / M.A. Arias, F. García-Río, A. Alonso-Fernández [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 3. – P. 375–383. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501841.

489. Johnson, C.B. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure / C.B. Johnson, R.S. Beanlands, K. Yoshinaga [et al.] // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 24, № 9. – P. 697–704. – doi: 10.1016/s0828-282x(08)70668-8.

490. Cloward, T.V. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with continuous positive airway pressure / T.V. Cloward, J.M. Walker, R.J. Farney, J.L. Anderson // *Chest*. – 2003. – Vol. 124, № 2. – P. 594–601. – doi: 10.1378/chest.124.2.594.

491. Khayat, R. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure / R. Khayat, W. Abraham, B. Patt [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 534–540. – doi: 10.1016/j.cardfail.2012.05.003.

492. Smith, L.A. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial / L.A. Smith, M. Vennelle, R.S. Gardner [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, № 10. – P. 1221–1227. – doi: 10.1093/eurheartj/ehm131.

493. Бузунов, Р.В. Неинвазивная респираторная поддержка при расстройствах дыхания во сне / Р.В. Бузунов. – Москва. – Литрес, 2019. – 314 с. ISBN: 978-5-6040613-6-7.

494. Bradley, T.D. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure / T.D. Bradley, R.M. Holloway, P.R. McLaughlin [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1992. – Vol. 145, (2 Pt 1). – P. 377–382. – doi: 10.1164/ajrccm/145.2_Pt_1.377.

495. Литвин, А.Ю. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией: мнение экспертов / А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, И.Е. Чазова // *Системные гипертензии*. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 77–78. – doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.77-78.

496. Giannoni, A. Contribution of the Lung to the Genesis of Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure: Plant Gain Beyond Chemoreflex Gain and Circulation Time / A. Giannoni, F. Gentile, A. Navari [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 13. – P. e012419. – doi: 10.1161/JAHA.119.012419.

497. Vaduganathan, M. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF / M. Vaduganathan, R.J. Mentz, B.L. Claggett [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 31. – P. 2982–2993. – doi: 10.1093/eurheartj/ehad344.

498. Williams, B. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study / B. Williams, J.R. Cockcroft, K. Kario [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 411–420. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.

499. Pépin, J.L. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea / J.L. Pépin, R. Tamisier, G. Barone-Rochette [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182, № 7. – P. 954–960. – doi: 10.1164/rccm.200912-1803OC.

500. Desai, A.S. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / A.S. Desai, P.S. Jhund // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 41. – P. 3135–3140. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw114.

501. Gaddam, K. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report / K. Gaddam, E. Pimenta, S.J. Thomas [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 532–537. – doi: 10.1038/jhh.2009.96.

502. Khurshid, K. Effect of Antihypertensive Medications on the Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Khurshid, J. Yabes, P.M. Weiss [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 1143–1151. – doi: 10.5664/jcsm.6054.

503. Kraiczi, H. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea / H. Kraiczi, J. Hedner, Y. Peker, L. Grote // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – Vol. 161, № 5. – P. 1423–1428. – doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909024.

504. Kirby, D.A. Effects of beta adrenergic receptor blockade on hemodynamic changes associated with obstructive sleep apnea / D.A. Kirby, J.M. Pinto, J.W. Weiss [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 1995. – Vol. 58, № 5. – P. 919–923. – doi: 10.1016/0031-9384(95)00150-h.

505. Wolf, J. Managing comorbid cardiovascular disease and sleep apnea with pharmacotherapy / J. Wolf, K. Narkiewicz // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 961–969. – doi: 10.1080/14656566.2018.1476489.

506. Pelttari, L.H. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure inpatients with sleep disordered breathing / L.H. Pelttari, E.K. Hietanen, T.T. Salo [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 1998. – Vol. 11, (3 Pt 1). – P. 272–279. – doi: 10.1016/s0895-7061(97)00469-x.

507. Heidenreich, P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P.A. Heidenreich, B.

Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 79, № 17. – P. e263–e421. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.

508. Полунина, Е.А. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019ю – Т. 18, № 3. С. 41–47. – doi:10.15829/1728-8800-2019-3-41-47.

509. Цыганкова, О.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. С. 81–92. – doi:10.15829/1560-4071-2021- 4436.

510. Агеев, Ф.Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 7. – С. 44–53.

511. Ntenta, P.K. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Comorbidity Phenotypes in Primary Health Care Patients in Northern Greece / P.K. Ntenta, G.D. Vavougiou, S.G. Zarogiannis, K.I. Gourgoulis // Healthcare. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. Article ID 338. – doi: 10.3390/healthcare10020338.

512. Park, S. Polysomnographic phenotype as a risk factor for cardiovascular diseases in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective cohort study / S. Park, B. Shin, J.H. Lee [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 907–915. – doi: 10.21037/jtd.2019.12.66.

513. Zhang, D. Continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis / D. Zhang, J.M. Luo, Y.X. Qiao, Y. Xiao // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 2738–2747. – doi: 10.21037/jtd.2016.09.40.

514. Robinson, G.V. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients / G.V. Robinson, D.M. Smith, B.A.

Langford [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 1229–1235. – doi: 10.1183/09031936.06.00062805.

515. Barbé, F. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial / F. Barbé, L.R. Mayoralas, J. Duran [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2001. – Vol. 134, № 11. – P. 1015–1023. – doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00007.

516. Charčiūnaitė, K. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Phenotypes Treatment Effectiveness / K. Charčiūnaitė, R. Gauronskaitė, G. Šlekytė [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 57, № 4. – Article ID 335. – doi: 10.3390/medicina57040335.

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

