

На правах рукописи

ЛУЧНИКОВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОРЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Желобов Владимир Геннадьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий

кафедрой пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный

медицинский университет" Минздрава России

Шапошник Игорь Иосифович

доктор медицинских наук, профессор

кафедры госпитальной терапии

ФГБОУ ВО "Уральский государственный

медицинский университет" Минздрава России.

Миронов Владимир Александрович

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Защита состоится « 26 » июня 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайте ВАК РФ: <http://www.vac.ed.gov.ru>, на сайте университета <http://www.psmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 201 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАС) – состояние, характеризующееся эпизодами прекращения или ограничения воздушного потока во время сна на фоне сохраненных усилий дыхательной мускулатуры. При этом за время ночного сна циклически происходит спадение дыхательных путей, за которым следует снижение содержания кислорода в крови, гипоксия тканей и органов. Эпизоды апноэ и гипопноэ заканчиваются пробуждением с восстановлением биохимических параметров. Затем процесс повторяется вновь (Abboud F.,2014; Paiva T., 2014).

СОАС признан независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (Lüthje L.,2008; Marshall N.S.,2008; Young T.,2008; Lavie P.,2007; Marin J.M.,2005; Peker Y.,2006). Согласно крупному когортному исследованию распространенность СОАС в возрасте 30-60 лет составляет 9-24% у мужчин и 4-9% у женщин (Young T.,2002).

К патологическим состояниям, непосредственно связанным с нарушениями сна, относится и артериальная гипертензия (АГ) (Bradley T.D.,2003). Ряд исследований показали, что СОАС является независимым фактором развития АГ (Nieto F.J.,2000). Среди пациентов с резистентной АГ около 83% страдают СОАС (Logan A.G.,2001; Sovaa M.,2015).

Эпизоды апноэ во время сна приводят к гипоксии, которая, через активацию хеморецепторов сонных артерий, вызывает увеличение легочной вентиляции - гипервентиляцию. А такие сопутствующие факторы как психо-эмоциональный стресс, депривация сна, АГ, дисбаланс вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс могут привести к закреплению патологического паттерна дыхания у пациентов с СОАС и АГ в дневное время.

Гипервентиляционный синдром (ГВС) - это синдром, характеризующийся рядом соматических симптомов, вызванных физиологически неправильной гипервентиляцией и обычно воспроизводимых в целом произвольной гипервентиляцией (Международный симпозиум по психофизиологии дыхания, Саутгемптон, Великобритания, 1984г). ГВС является наиболее частым проявлением дисфункции ВНС в дыхательной системе (Молдовану И. В., 1999; Овчаренко С.И. и соавт., 2003; Вейн А.М. с соавт., 2004; Абросимов В. Н., 2009). Распространенность этой патологии составляет от 6 до 28 % среди больных общего профиля при соотношении мужчин и женщин 1:4 – 1:5.

ГВС - главная составная часть нейрореспираторного синдрома (НРС). Кроме гипервентиляции НРС включает в себя эмоционально-личностные, вегетативные

расстройства и связанную с этим дисфункцию внутренних органов (Щекотов В.В с соав., 2003).

Этиологические факторы НРС разнообразны и включают более 50 заболеваний и состояний (Абросимов В. Н., 2009; Ракита Д.Р. с соавт.2011; Duffin J., 2010).

Считается, что для развития НРС необходимы, прежде всего, триггеры. Особенность патогенеза заключается в том, что если причины (триггеры) устранены, то гипервентиляция, которая уже не соответствует требованиям конкретной ситуации, сохраняется (Абросимов В. Н., 2009).

У пациентов с СОАС хорошо изучены гиповентиляционные нарушения, но практически нет данных о возможности у них гипервентиляции в дневные часы. Хотя, такие общие факторы риска как психо-эмоциональный стресс, депривация сна, АГ, дисбаланс вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс провоцируют развитие как СОАС, так и НРС.

Можно предположить, что наличие расстройств дыхания во сне (остановки дыхания с десатурацией) при СОАС могут провоцировать либо усугублять изменение паттерна дыхания в дневное время, выступая триггерным фактором, запускающим развития НРС.

Распространенность гипервентиляции среди пациентов с артериальной гипертензией от 20 до 56,6% (Абросимов В. Н. ,2005), а по данным некоторых авторов - до 88% (Урбан П.И, 2014).

В связи с этим актуальным представляется вопрос об изучении взаимосвязей между СОАС и НРС у пациентов с артериальной гипертензией.

Цель исследования:

Оценить особенности НРС и влияние на него СРАР-терапии у пациентов с СОАС и артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности вентиляции в дневное время у пациентов с АГ и СОАС разных степеней тяжести.
2. Определить особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени тяжести СОАС у пациентов с АГ.
3. Выделить особенности ВРС у этой группы пациентов.
4. Сравнить эффекты различных стратегий терапии (СРАР-терапия, антигипертензивная терапия) на течение НРС, АГ, ВРС у пациентов с СОАС.

Научная новизна исследования.

В процессе работы выявлены особенности течения НРС у пациентов с СОАС и АГ.

Получены достоверные данные об отрицательном влиянии СОАС у пациентов с АГ на вегетативную регуляцию сердечного ритма и дыхания в дневное время в покое и при проведении функциональной пробы.

Выявлены индивидуальные черты НРС у пациентов с разной степенью тяжести СОАС.

Определены факторы, оказывающие дополнительное влияние на состояние вегетативной регуляции дыхания у этой группы пациентов (ИМТ и наличие СД). На основании этого разработана шкала для диагностики НРС у пациентов с СОАС и АГ.

Выявлены положительные эффекты CPAP-терапии не только на течение АГ, но и на функциональное состояние организма в целом: улучшение профиля вегетативной регуляции по данным анализа ВРС. В то же время выявлено, что эффектов CPAP-терапии недостаточно для достижения компенсации НРС без дополнительных вмешательств.

Практическая значимость работы.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в практической медицине. В работе разработана шкала для определения тяжести дыхательных нарушений в дневное время без проведения капнометрии. Шкала позволяет с высокой точностью выявить наличие НРС у пациента на приеме без применения дополнительных инструментальных методов диагностики - капнометрии.

Доказано, что для индивидуализации лечебных подходов у больных гипертонической болезнью необходима своевременная диагностика и структурная оценка нарушений дыхания во время сна и гипервентиляционных нарушений.

Оценены возможности применения CPAP-терапии у пациентов с НРС на фоне АГ и СОАС. Сформулированы рекомендации по отбору пациентов, у которых применение CPAP-терапии будет максимально эффективно. Выделены критерии, по которым можно предположить, насколько эффективно будет применение CPAP-терапии, и потребуются ли дополнительные вмешательства для компенсации АГ и НРС.

Положения выносимые на защиту:

1. С увеличением тяжести дыхательных расстройств во время сна у пациентов с АГ происходит нарастание тяжести НРС, проявляющееся регуляторным дисбалансом как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем.
2. У больных АГ при прогрессировании СОАС наблюдаются более высокие цифры АД, что влечет за собой больший объем терапии, необходимой для поддержания нормотензии.

3. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с СОАС и АГ позволяет повысить эффективность лечения АГ и уменьшить проявления НРС.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в практику отделения кардиологии ГБУЗ «Клинической медико-санитарной части №1» и ООО Медицинская компания УралМед, поликлиника «Надежда» г.Перми. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер государственной регистрации темы 01.2.00305520.

Апробация работы.

Основные положения работы изложены и обсуждены на Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в Милане, 2015 г (The 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, устный доклад “The Visceral Fat Level Determination Using the Bioelectrical Impedance as a Method to Assess OSA Risk”, получен грант The European Society of Hypertension 2015г); Европейском конгрессе кардиологов в Афинах, 2014 г (ESH-ISH, стендовый доклад “Daily Hyperventilation in OSAS”); на Европейский конгресс по артериальной гипертензии в Милане, 2013 г. (European society of Hypertension, стендовый доклад “Peculiarity of daily hyperventilation in patients with arterial hypertension against the obstructive sleep apnea”); на конференции на иностранных языках, Пермь, 2014. (Иностранные языки в научной деятельности врача, устный доклад “The peculiarity of daily hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome associated with arterial hypertension”).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр поликлинической терапии, факультетской терапии №2 и профессиональных болезней, пропедевтики внутренних болезней №2, госпитальной терапии, лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России от 28 февраля 2017 года (протокол №1/1).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 - в рекомендуемых ВАК изданиях, 1 – в журнале международной базы AGRIS.

Структура и объем работы

Диссертация представляет рукопись на русском языке, объемом 141 страниц машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 182 источника, из которых 134 иностранных. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 16 рисунками.

Личный вклад автора в получении результатов. Личный вклад автора заключается в наборе клинического материала, непосредственном участии в лечебной работе, проведении тестирования, капнометрии, кардиопульмонального мониторинга, оценке variability ритма сердца у всех исследованных пациентов, статистической обработке полученных результатов, подготовке публикаций по теме диссертации.

Особая благодарность за идею и планирование работы доктору медицинских наук, профессору Щекотову Владимиру Валерьевичу

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования: При выполнении работы обследовано 90 пациентов с АГ и избыточной массой тела. Пациенты находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «КМСЧ №1» г. Перми или обращались за амбулаторной помощью в ООО Медицинская компания УралМед, поликлиника «Надежда». Нарушения сна были выявлены у 76 пациентов. Эти пациенты составили группу наблюдения.

Критерии включения: индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) более 5, избыток массы тела - индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², АГ I-III стадии, 1-3 степени, длительностью более 1 года.

Критерии исключения: нарушение ритма и проводимости сердца (частая экстрасистолия, постоянная формы фибрилляции предсердий, АВ-блокада 2-3 степени, CCCY декомпенсированный, постоянный ритм ЭКС); хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA); расстройство мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до исследования; состояние после аортокоронарного шунтирования (менее 6 месяцев); бронхиальная астма в анамнезе; анемия; злокачественные новообразования; патология ЛОР-органов, органические заболевания нервной системы.

Пациенты, включенные в исследование, были информированы о цели, сущности, результатах исследования и дали на него согласие.

В группе наблюдения было 76 человек: 50 мужчин и 26 женщин. Средний возраст больных составил 53,9±10,6 лет. Средний ИМТ - 38,5±7,8 кг/м².

Диагноз АГ выставлялся на основании клинического обследования и данных анамнеза. У 11 пациентов была диагностирована АГ I стадии (14,5%), у 10 (13,1%) - II и у 55 (72,4%) - III стадии.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено стандартное клиничко-функциональное обследование, а также комплекс специальных исследований, составленный для достижения поставленных задач.

Измерение артериального давления: проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2013г.). Трехкратное измерение АД (систолического и диастолического) и частоты пульса проводилось в амбулаторных условиях при помощи тонометра «MICROLIFE» (Швейцария).

Определение состава тела. Вес, процентное содержание общего и висцерального жира оценивались с помощью монитора состава тела BF508 (OMRON). Прибор BF508 измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического импеданса. При расчете состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол пациента.

Опрос по схеме и анкетирование. Для выявления гипервентиляции, характерной для НРС, заполнялся Найменгенский опросник (J. Van Dixhoorn, 1985). Результат в 23 балла и выше считали объективным критерием наличия ГВС. Для оценки уровня дневной сонливости пациенты заполняли опросник Эпворта (Johns M.W,1991). Полученные данные интерпретировались следующим образом: менее 8 баллов – норма, 8-10 баллов – пограничные значения, более 10 баллов – выраженная дневная сонливость. Заполнялся также опросник для выявления признаков вегетативных нарушений (А.М.Вейна,2003). Результат более 15 баллов расценивался как проявление вегетативного дисбаланса.

Кардиопульмональное мониторирование (КПМ). В работе использовался прибор ArneaLink (ResMed, Германия). Прибор за время сна регистрирует респираторный дыхательный поток через носовую канюлю и сатурацию кислорода (SaO₂) методом пульсовой оксиметрии (фотоплетизмографический датчик на палец). ИАГ – количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час записи. Обструктивное апноэ определяется как полное прекращение воздушного потока, длительностью более 10 секунд. При этом дыхательные усилия брюшной и грудной клетки сохраняются. Гипопноэ – снижение воздушного потока более чем на 50% или ограничение более чем на 30%, сопровождающееся снижением сатурации на 3% и более, длительностью более 10 секунд. ИАГ=(количество апноэ+ количество гипопноэ)/длительность записи в часах. При ИАГ более 5 устанавливается диагноз СОАС (American Academy of Sleep Medicine, 1999).

Капнометрическое исследование включало определение процентного содержания CO₂ в конечной порции выдыхаемого воздуха (FetCO₂) с помощью капнометра TIDAL WAVE Sp™ Модель 615. Нормальным считается значение FetCO₂ равное 4,7-5,7 % (Шурыгин И.А., 2000г.). При FetCO₂ менее 4,7% - можно говорить о гипервентиляции, более 5,7% - о гиповентиляции.

Оценка вариабельности ритма сердца (BPC) производилась с помощью российской системы НейроСофт, и ее программного модуля Поли-Спектр-Ритм. Исследование включало запись ЭКГ в покое (300 кардиоинтервалов) и при проведении активной ортостатической пробы (ОСП). Далее проводился спектральный анализ данных.

Статистическая обработка материалов исследования. Математическая обработка статистических данных проводилась с использованием программного пакета «Statistika 6.0» и «Statan». Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ); при ненормальном распределении - медиана и 25, 75 перцентили. Для проверки значимости различий применялся критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрические ранговые критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса – при отсутствии нормального распределения. Для анализа повторных измерений использовался парный критерий Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона (W). Связь признаков оценивалась при помощи корреляционных коэффициентов Пирсона и Спирмена, а также регрессионного анализа. Для решения вопроса о предсказательной ценности полученной диагностической шкалы использовались критерий Фишера χ^2 , оценивалась чувствительность и специфичность, прогностическое значение полученного результата. Нулевая гипотеза отвергалась, и различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Программа терапии и дизайн исследования. Все пациенты получали антигипертензивную терапию в количестве, необходимом для достижения целевых цифр АД, либо максимально возможного снижения АД на момент окончания исследования. Стандартизация терапии не проводилась. Для оценки спектра гипотензивной терапии у пациентов была введена балльная оценка гипотензивной терапии. За каждый препарат в максимальной рекомендуемой дозе начислялось 10 баллов, в половинной – 5 и так далее. За комбинацию препаратов к сумме добавляли 2 балла. Таким образом, для каждого пациента был вычислен свой балл для оценки спектра гипотензивной терапии. Оценивалась частота назначения той или иной группы медикаментов.

По степени тяжести СОАС пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 – 31 пациент с АГ и СОАС легкой и средней тяжести, получающие антигипертензивную терапию.

Группа 2 – 45 пациентов с АГ и СОАС тяжелой степени. Среди них было выделено 2 подгруппы: подгруппа 1, СРАР(-), 29 человек – получающая только антигипертензивную терапию (контроль), подгруппа 2, СРАР(+), 16 человек – комбинированная терапия (антигипертензивная + СРАР-терапия). Разделение пациентов на подгруппы происходило случайным образом. Длительность наблюдения составила 2 месяца.

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым (рисунок 1).

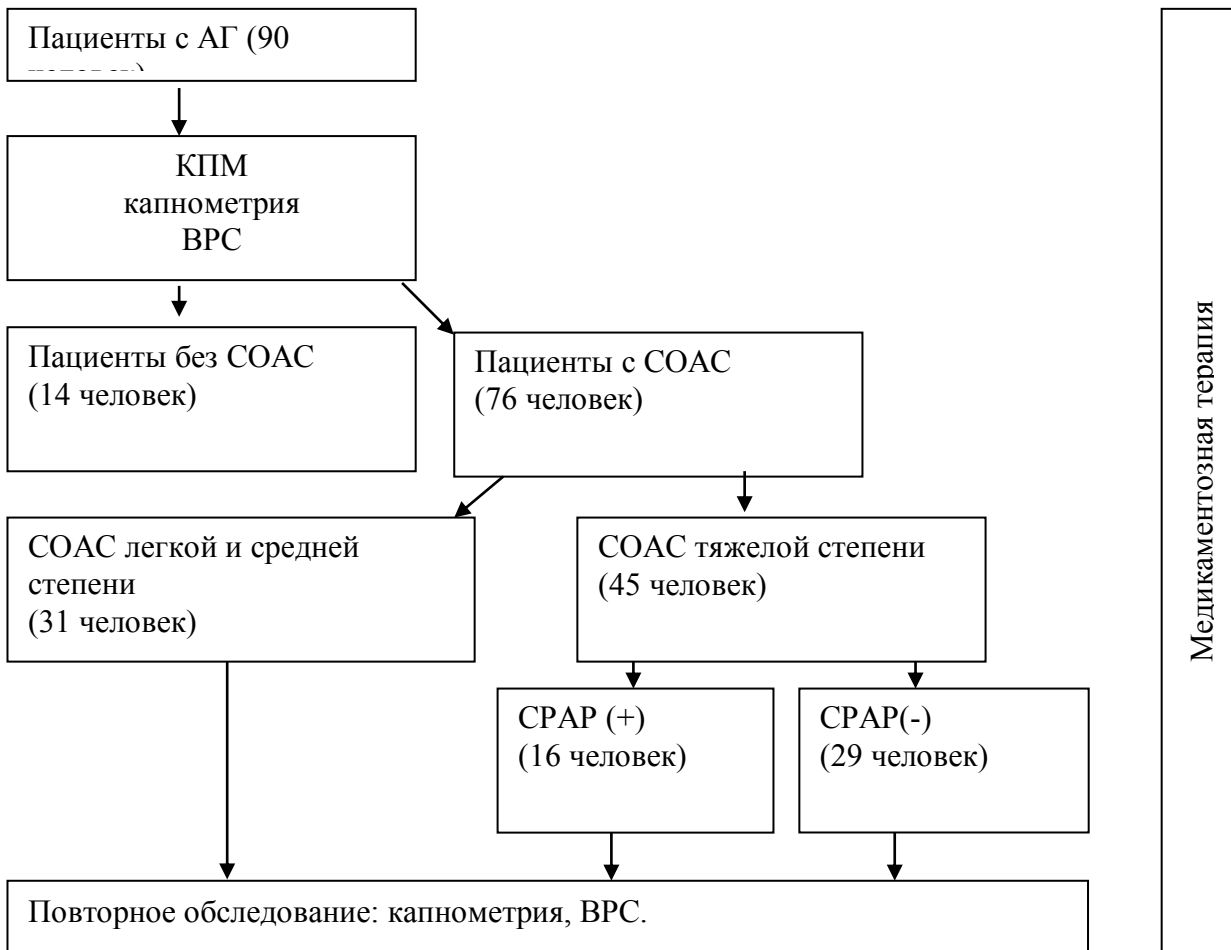


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования были оценены особенности АГ у пациентов с СОАС. В группе 1 стаж АГ составил $8,5 \pm 6,5$ лет, в группе 2 – $10,6 \pm 5,6$ лет ($p=0,18$). По средним значениям офисного АД группы 1 и 2 не различались.

Исходно средний балл спектра гипотензивной терапии в группе 1 составил $10,9 \pm 8,4$, в группе 2 - $17,7 \pm 9,4$ баллов, $p=0,01$. Частота использования комбинированной терапии в первой

группе составила 65%, во второй – 84,4%, $p=0,05$. Значимых различий по фармакологическому составу исходной гипотензивной терапии получено не было.

Для достижения целевых цифр АД использовалось увеличение доз уже принимаемых препаратов либо добавление к схеме лечения нового медикамента. В результате через 2 месяца средний балл гипотензивной терапии стал значимо выше во всех группах наблюдения (таблица 1).

Таблица 1.

Спектр гипотензивной терапии исходно и по окончании срока наблюдения.

Показатель	Группа 1 n=31	Группа 2 СРАР(-) n=29	Группа 2 СРАР(+) n=16
Исходно	10,9±8,4	20,4±8,8	15,7±8,1
Через 2 месяца	17,4±12,8	25,9±9,7	17,1±9,9
p*	$p<0,001$	$<0,001$	0,04

*p - уровень статистической значимости (до и после лечения).

Средний балл спектра гипотензивной терапии был значимо выше в группе пациентов с СОАС тяжелой степени, не использующих СРАР-терапию, по сравнению с группой пациентов с СОАС легкой и средней тяжести (17,4±12,8 и 25,9±9,7 баллов, соответственно, $p=0,01$). Подгруппы пациентов с тяжелым СОАС исходно не различались по спектру гипотензивной терапии – $p=0,14$, после окончания срока наблюдения в подгруппе СРАР(+) этот показатель стал значимо ниже – 17,1±9,9, $p=0,01$. При этом подгруппа пациентов использующих терапию положительным давлением и группа 1 не различались по этому показателю – $p=0,95$.

Частота использования комбинированной терапии выросла во всех группах пациентов. Для достижения нормотензии в подгруппе СРАР(-) применялось более 3 препаратов в 81% случаев, в подгруппе СРАР(+) такое количество медикаментов было необходимо лишь в 45% случаев ($p=0,02$). Значимых различий по фармакологическому составу гипотензивной терапии на момент окончания исследования получено не было.

В группе 1 все пациенты к моменту окончания исследования достигли целевых значений АД, в подгруппе СРАР(+) таких пациентов было 13 (81,2%), в подгруппе СРАР(-) – 14 (48,3%). Значимость различий по этому показателю между подгруппами СРАР(+) и СРАР(-) была достоверна – $p=0,05$.

Полученные данные антропометрии подтвердили тесную связь ожирения с тяжестью СОАС. Группы 1 и 2 достоверно различались по всем показателям КПМ. Тяжесть нарушений дыхания во время сна в большей степени коррелировала с ИМТ и обхватом шеи (ОШ). Значимых корреляций между данными КПМ полом и возрастом не получено.

При внутригрупповом анализе в группе СОАС легкой и средней тяжести объемы тела и ИМТ не влияли на показатели КПМ. Значимые корреляции выявлены с процентной долей жировой ткани в организме (ПЖТ) и уровнем висцерального жира (ВЖ). В группе пациентов с тяжелым СОАС сохранялась прямая зависимость между антропометрическими показателями (ИМТ, ПЖТ, ВЖ) и КПМ.

Анализируя значимость опросника Эпворта в скрининговой диагностике СОАС, мы пришли к выводу о том, что прогностическая ценность его выше при тяжелых формах СОАС. Уровень дневной сонливости был значимо выше у пациентов с тяжелым СОАС. В группе 1 средний балл составил $6,5 \pm 4,0$, во группе 2 - $12,8 \pm 6,8$ баллов, $p=0,003$. При анализе всей группы пациентов, а также группы тяжелого СОАС выявлены прямые корреляции между количеством баллов, полученных при заполнении опросника, и ИАГ, индексом гипопноэ, индексом десатурации, а также временем, в течение которого уровень сатурации кислорода (SaO_2) крови был ниже должного. Средний и минимальный уровень SaO_2 находились в обратной зависимости от степени дневной сонливости. В группе легкого и среднетяжелого апноэ этих взаимосвязей не было.

С увеличением объемов и массы тела происходило увеличение сонливости в дневные часы. Корреляции более значимы для группы пациентов с тяжелым СОАС.

Кроме того, среди всех обследованных на уровень дневной сонливости оказывала прямое влияние стадия АГ – $r=0,38$, $p=0,024$. Значимых корреляций с возрастом и полом пациентов и баллом по опроснику Эпворта не получено.

Среди обследуемых пациентов с увеличением степени тяжести СОАС происходит увеличение показателя FetCO_2 ($r=0,32$, $p=0,005$ – для ИАГ). Среднее значение FetCO_2 было значимо выше в группе пациентов с тяжелым СОАС: группе 1 - FetCO_2 составило $4,14 \pm 0,45\%$, в группе 2 - $4,54 \pm 0,67\%$, $p=0,007$. По данным Наймигентского опросника группы не различались: $19,5 \pm 13,7$ балла – в группе 1 и $19,2 \pm 13,4$ - в группе 2, $p=0,96$. Количество субъективных жалоб прямо зависело от продолжительности эпизодов десатурации в течение ночи ($r=0,40$, $p=0,03$), а также от степени дневной сонливости по опроснику Эпворта ($r=0,44$, $p=0,008$).

При внутригрупповом анализе корреляций носили разнонаправленный характер, свидетельствуя о противоположном влиянии СОАС различных степеней тяжести на дыхательный паттерн. В группе 1 с увеличением степени тяжести СОАС наблюдалась тенденция к снижению FetCO_2 . В группе тяжелого СОАС сохранялась положительная взаимосвязь между продолжительностью десатурации и FetCO_2 . Это касалось не только показателей КПМ, но и данных Наймигентского опросника.

При сравнении показателей капнометрии и данных Наймигентского опросника в группах с разными стадиями АГ с помощью дисперсионного анализа различий не получено: для капнометрии - $p=0,99$, для Наймигентского опросника – $p=0,41$.

При повторном измерении через 2 месяца $FetCO_2$ на фоне терапии в группе 1 составил $4,06 \pm 0,37\%$, в подгруппе СРАР(-) - $4,66 \pm 0,64\%$, в подгруппе СРАР(+) - $4,57 \pm 0,58\%$. Во всех группах изменения не достигли статистически значимых. Изменения носили разнонаправленный характер – показатель возрос в подгруппе СРАР(+) ($p=0,15$) и снизился в группе 1 и подгруппе СРАР(-) ($p=0,44$ и $p=0,55$, соответственно). По $\Delta FetCO_2$ подгруппа СРАР(+) отличалась от группа контроля, в которой зарегистрирован снижение показателя ($\Delta FetCO_2 = -0,23$) – $p=0,01$.

Для выявления факторов, оказывающих наибольшее влияние на $FetCO_2$, был проведен множественный регрессионный анализ. Ранжирование факторов показало, что значимые парные корреляции существуют между $FetCO_2$ и ИМТ ($r=0,262$, $p<0,05$), наличием сахарного диабета ($r=0,196$, $p<0,05$). Такие факторы как стадия АГ ($r=0,062$) и ее стаж ($r=0,0074$), наличие ИБС ($r=0,055$) не влияли на исходный уровень $FetCO_2$, $p>0,05$.

Получена зависимость ($R^2=0,586$, $F=0,586$, $p<0,001$):

$$FetCO_2 = 3,648 + 0,02002 \text{ ИМТ} + 0,1368 \text{ СД}$$

На основе этого уравнения была построена диагностическая шкала, по которой можно определить, каким будет значения $FetCO_2$, зная ИМТ и наличие или отсутствие СД.

Таблица 2

Значения $FetCO_2$ в зависимости от ИМТ и наличия СД у пациентов с СОАС и АГ.

ИМТ	Нет сахарного диабета	Есть сахарный диабет
20	4,05	4,19
25	4,15	4,29
30	4,25	4,39
35	4,35	4,49
40	4,45	4,59
45	4,55	4,69
50	4,65	4,79
55	4,75	4,89
60	4,85	4,99
65	4,95	5,09
70	5,05	5,19

Была рассчитана чувствительность и специфичность метода. Чувствительность составила – 96%, специфичность – 50%. Прогностическая ценность положительного результата – 96% ($\chi^2=15,13$; $p=0,0001$), отрицательного – 50%. Индекс точности – 92%.

Таким образом, если по шкале у пациента с СОАС и АГ получено низкое значение F_{etCO_2} , проведение капнометрии не обязательно - можно предполагать у него наличие НРС с точностью 92%. Если же получено нормальное значение, для исключения НРС все же необходимо выполнить капнометрию и заполнить Наймигенский опросник.

Оценка особенностей вегетативной регуляции с помощью ВРС выявила нарушение вегетативной регуляции симпатической направленности. В группе 1 с увеличением ИАГ происходило снижение доли HF-волн в общем спектре. Процентный вклад волн VLF достоверно возрастал с увеличением ИАГ ($r=0,48$, $p<0,05$). Обращает на себя внимание существенное влияние средней продолжительности апноэ на ВРС у пациентов данной группы ($r=0,48$, $p<0,05$). Вероятно, продолжительность каждого эпизода апноэ в данном случае имеет решающее значение.

В группе 2 с увеличением ИАГ и индекса апноэ происходило снижение доли волн как низкой, так и высокой частот. Коэффициент LF/HF прямо коррелировал с индексом апноэ ($r=0,43$, $p<0,05$).

При проведении ОСП в группе 1 происходило некоторое увеличение общей мощности спектра за счет низкочастотных волн и волн очень низкой частоты. Коэффициент LF/HF возрастал при проведении ОСП. Увеличивалась доля LF-волн в пи.

В группе 2 – при проведении ОСП общая мощность спектра значительно увеличивалась. Увеличение доли HF-волн в регуляцию сердечного ритма в этой группе пациентов было более значимым и дополнялось уменьшением коэффициент LF/HF, и снижением LF-волн в пи. Сохранялось избыточные гуморально-метаболические влияния на сердечный ритм.

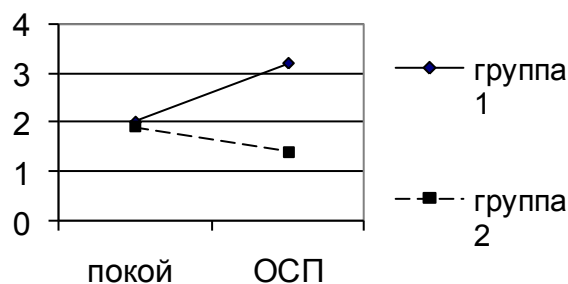


Рисунок 2. Коэффициент LF/HF в покое и при проведении ортостатической пробы

При сравнении групп по показателям ВРС в покое достоверных различий не получено. Но при проведении функциональной пробы группы достоверно различались - влияние отделов нервной системы на сердечный ритм было противоположным. У пациентов с тяжелым СОАС

при проведении ОСП происходило парадоксальное увеличение доли HF-волн и значимое снижение коэффициента LF/HF (рисунок 2). Группы значимо различались по коэффициенту K30/15. В большей степени показатель был снижен в группе легкого и среднетяжелого апноэ. В группе пациентов с тяжелым СОАС – находился на нижней границе нормы.

Значимых корреляционных связей между FetCO₂ и ВРС на этом этапе не получено.

В первой группе средний балл при заполнении опросника для выявления вегетативных изменений составил 36,3±15,4 балла, во второй – 37,5±13,1 балл. Достоверных различий между группами не получено. Балл по опроснику возрастал при увеличении стажа АГ, ИМТ и длительности десатурации в течение ночи. Одновременно с увеличением вегетативных изменений росло и число гипервентиляционных жалоб, а также уровень дневной сонливости в группе тяжелого апноэ.

В группе тяжелого СОАС положительная корреляция между баллом по опроснику и FetCO₂ была близка к статистически значимой – $r=0,44$, $p=0,059$.

На фоне лечения в группе пациентов с легким и среднетяжелым СОАС происходило увеличение доли HF-волн в общем спектре в покое. Процентный вклад VLF-волн в регуляцию сердечного ритма в покое и при проведении ОСП в этой группе уменьшился.

В подгруппе CPAP(-) кроме незначительного снижения доли VLF-волн (мс) в общем спектре в покое, каких-либо значимых изменений получено не было. В процентном соотношении вклад этих волн в ВРС не изменился.

В подгруппе CPAP(+) в покое в этой группе пациентов происходило увеличение доли парасимпатических влияний на сердечный ритм, роль гуморально-метаболических влияний уменьшалась: выросла доля HF-волн в общем спектре в мс, % и пц, процент VLF-волн уменьшился.

На фоне лечения при проведении ОСП в подгруппе CPAP(-) коэффициент LF/HF был ниже чем в группе легкого и среднетяжелого СОАС ($p=0,003$). В общем спектре преобладали HF-волны (в пц – $p=0,003$, в мс – $p=0,04$, в % - 0,02).

В подгруппе CPAP(+) по сравнению с группой 1 коэффициент 30/15 был значимо выше ($p=0,02$), уменьшилась доля симпатических волн LF в % ($p=0,05$). При проведении ОСП различия между группой 1 и подгруппой CPAP(+) не достигли статистической значимости.

Таким образом, на фоне специфического лечения СОАС тяжелой степени, профиль ВРС приближается к профилю пациентов с легким и среднетяжелым СОАС (рисунок 3). В то же время, у пациентов, не получающих специфического лечения, сохранились исходные нарушения регуляции сердечной деятельности по данным спектрального анализа коротких записей.

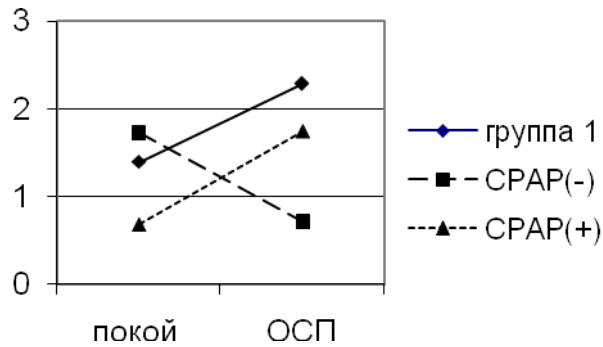


Рисунок 3. Коэффициент LF/HF в покое и при проведении ортостатической пробы

Гипервентиляция, являясь проявлением вегетативной дисфункции системы регуляции дыхания, также может оказывать влияние на ВРС. Исходно не было получено никаких значимых связей между НРС и ВРС. Через 2 месяца наблюдения мы вновь провели корреляционный анализ между показателями ВРС и FetCO₂. В результате оказалось, что на фоне лечения при увеличении ТР происходило и увеличение FetCO₂ среди всех пациентов с СОАС ($r=0,59$, $p<0,05$). Кроме того, Δ FetCO₂ в подгруппе CPAP(+), отрицательно коррелировал с исходными значениями симпатических компонентов ВРС: для LF% и Δ FetCO₂ $r=-0,77$, $p<0,05$. Чем существеннее был вклад симпатических влияний в ВРС исходно, тем меньше прирост FetCO₂ в процессе наблюдения. В процессе лечения увеличения FetCO₂ происходило параллельно с уменьшением доли LF-волн в общем спектре в этой подгруппе пациентов ($p<0,05$).

В подгруппе CPAP(-) сохранялась лишь общая тенденция к положительному влиянию увеличения FetCO₂ на общую мощность спектра ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ с нарастанием степени тяжести СОАС наблюдаются более высокие цифры АД, что влечет за собой больший объем терапии, необходимой для поддержания нормотензии.
2. Тяжесть нарушений дыхания во время сна в большей степени зависит от ИМТ, ОШ и уровня ВЖ. Эти зависимости максимальны в группе тяжелого СОАС.
3. Наличие НРС были выявлено у 96% пациентов с СОАС и АГ. С увеличением тяжести дыхательных расстройств во время сна у пациентов с АГ происходит усугубление течения НРС, проявляющееся регуляторным дисбалансом как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем.
4. Влияние СОАС на дыхательный паттерн днем носит разнонаправленный характер в группах пациентов с ИАГ<30 и пациентов с ИАГ≥30. Что связано со значительным влиянием ожирения в группе пациентов с тяжелым СОАС.

5. У больных АГ в сочетании с СОАС при анализе коротких записей ЭКГ в покое и при проведении ОСП в дневное время обнаруживается нарушение вегетативной регуляции симпатической направленности. У больных АГ по данным ОСП выявлено разнонаправленное обеспечение деятельности в зависимости от тяжести СОАС. В группе легкого и среднетяжелого СОАС наблюдается избыточная симпатическая активация сердечного ритма. В группе тяжелого СОАС преобладает парасимпатическая направленность вегетативной регуляции. Изменения вегетативной регуляции в группе пациентов с АГ без СОАС схожи с таковыми в группе пациентов легкого и среднетяжелого апноэ.
6. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с СОАС и АГ позволяет уменьшить проявления НРС: увеличить $F_{et}CO_2$ и уменьшить влияние симпатoadrenalовой системы на сердечный ритм (снижение доли LF-волн в общем спектре, увеличение общей мощности спектра). Профиль ВРС приближается к таковому у пациентов без нарушений дыхания во время сна. Однако, полной компенсации гипервентиляционных нарушений не происходит.
7. Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов с тяжелым СОАС позволяет повысить шансы врача достигнуть нормотензии у конкретного пациента и уменьшить медикаментозную нагрузку, требующуюся для ее поддержания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для индивидуализации лечебных подходов больных артериальной гипертензией необходима своевременная диагностика и структурная оценка нарушений дыхания, как в дневное, так и в ночное время.
2. Для выявления НРС у пациентов с АГ и СОАС наряду с капнометрией, Наймегенским опросником и оценкой ВРС, рекомендовано использование предложенной диагностической шкалы.
3. Использование СРАР-терапии совместно с гипотензивными препаратами оправдано. Комбинация методов лечения у пациентов с тяжелым СОАС позволяет добиться компенсации АГ и улучшить профиль вегетативной регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические и клинические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации. Представляет практический интерес изучение факторов, оказывающих влияние на формирование и прогрессирование вегетативных нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с СОАС различных степеней тяжести. В программу обследования пациентов с СОАС и НРС может

быть включен ряд биохимических параметров, а также проведена оценка структурных особенностей сердца и сосудов. В перспективе может быть проведена оценка влияния различных стратегий терапии на качество жизни пациентов с различной степенью тяжести СОАС и НРС.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Лучникова Е.А. Спектр гипотензивной терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в зависимости от его тяжести./ Лучникова Е.А.// Врач-аспирант. – 2016. - №1 (74) – С.28-33.
2. Лучникова Е.А. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при СРАР-терапии у пациентов с нарушением ритма и проводимости сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна/ Щекотов В.В., Янкина Т.И., Лучникова Е.А.// Артериальная гипертензия, - 2012. - Т18 - №3. – С.250-253.
3. Лучникова Е.А. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с синдромом обструктивного апноэ во время сна / Щекотов В.В., Лучникова Е.А., Барламов П.Н.// Артериальная гипертензия. – 2016. - Т22 - №1 – С.15-23.

Статьи в журналах международной базы AGRIS

4. Лучникова Е.А. Риск развития нарушений регуляции дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. /Желобов В.Г, Щекотов В.В., Барламов П.Н., Лучникова Е.А.// Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. - №8(50). – Ч.2. – С.78-82.

Публикации в других изданиях

5. Luchnykova E. Daily Hyperventilation in OSAS/ Shchekotov V., Luchnykova E.// Journal of Hypertension. – 2014. – V32 (1) – P.508
6. Luchnykova E. The Visceral Fat Level Determination Using the Bioelectrical Impedance as a Method to Assess OSA Risk/ Shchekotov V., Luchnikova E.// Journal of Hypertension. – 2015. – V.33(1) – P.90

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

ВЖ – содержание висцерального жира в организме

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГВС – гипервентиляционный синдром

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИМТ – индекс массы тела

КПМ – кардиопульмональное мониторирование

НРС – нейрореспираторный синдром

ОСП – ортостатическая проба

ОШ – обхват шеи

ПЖТ – процентное содержание жировой ткани в организме

СОАС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна

CPAP-терапия – терапия постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure)

FetCO₂ – процентное содержание углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха

HF-волны – high frequency, волны высокой частоты,

LF-волны – low frequency, волны низкой частоты,

LF/HF коэффициент – коэффициент вагосимпатического баланса,

SaO₂ – сатурация кислорода,

TP –total power, общая мощность спектра,

VLF-волны – very low frequency, волны очень низкой частоты,