

Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела

Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свирияев Ю. В.

Цель. Определить клинические особенности нарушений дыхания во сне (НДС) и их прогностическую роль у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) в зависимости от показателя индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 111 пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных с симптомами декомпенсации сердечной недостаточности. Всем пациентам было проведено стандартное обследование, полисомнография выполнялась в условиях сомнологической лаборатории после компенсации ХСН. Пациенты с ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1 группа — с ИМТ $\geq 18,5$ и < 25 кг/м², 2 группа — с ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м², 3 группа — с ИМТ ≥ 30 кг/м². В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Медиана наблюдения составила 918 (163-2495) дней. В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин, сбор информации проводился 2 раза в год посредством телефонных контактов.

Результаты. В 1 группе НДС встречались в 74% случаев, у пациентов с избыточным весом и ожирением у 84% и 86% пациентов, соответственно. При множественных сравнениях трёх групп индекс гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) в фазу REM-сна значительно отличались ($p < 0,05$), при проведении попарного сравнения групп по данным показателям значимые различия отмечались только между группами 1 и 3. Гипоксемия, оцененная по параметрам средней сатурации (95 (94,1-95,75), 96 (95,5-96,3) и 92,05 (91,6-92,5), $p = 0,0001$) и средней десатурации (5,9 (5,2-7,25), 4,1 (3,8-8,8) и 10 (8,6-11,4), $p = 0,002$), была более выраженная в группе с ожирением. В 1 и 2 группах наблюдались отрицательные корреляционные связи между средней сатурацией кислородом и ИМТ ($r = -0,398$, $p = 0,012$ и $r = -0,635$, $p = 0,0001$), что отсутствовало у пациентов с ожирением. Анализ выживаемости продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ как при наличии, так и при отсутствии среднетяжёлого апноэ, в то время как пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели более благоприятный прогноз, чем пациенты с избыточной массой тела ($\log\text{-rank} = 5,989$, $p = 0,05$).

Заключение. У пациентов с ХСНнФВ ожирение ассоциировано с большей частотой развития тяжёлого апноэ, более выраженной гипоксемией, которая не коррелирует с ИМТ. Худший прогноз отмечался у пациентов с нормальным ИМТ, а наиболее благоприятный у пациентов с ожирением без среднетяжёлого апноэ.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, сердечная недостаточность, прогноз, индекс массы тела.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Медведева Е. А.* — к.м.н., ведущий специалист Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Коростовцева Л. С. — к.м.н., с.н.с. группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0001-7585-6012, Бочкарёв М. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской группы гиперсомний Научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Национального центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-7408-9613, Сазонова Ю. В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории торакальной хирургии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-7825-3513, Свирияев Ю. В. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena5583@mail.ru

АД — артериальное давление, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, НДС — нарушения дыхания во сне, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 25.10.2022

Рецензия получена 16.12.2022

Принята к публикации 20.01.2023



Для цитирования: Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свирияев Ю. В. Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN

Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index

Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Sazonova Yu. V., Sviryaev Yu. V.

Aim. To determine the clinical features of sleep-related breathing disorders (SRBDs) and their prognostic role in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) depending on the body mass index (BMI).

Material and methods. This prospective cohort study included 111 patients with HFrEF who were hospitalized with symptoms of decompensated heart failure. All patients underwent a standard examination and polysomnography after HF compensation. Patients with HF were divided into 3 groups depending on the body mass index: group 1 — BMI of 18,5-25 kg/m², group 2 — BMI 25-30 kg/m², group 3 — BMI ≥ 30 kg/m². Primary endpoint was all-cause mortality. The median follow-

up was 918 (163; 2495) days. Information was collected twice a year through telephone contacts.

Results. In the 1st group, SRBDs occurred in 74% of cases, while in overweight and obese patients — in 84% and 86% of patients, respectively. In multiple comparisons of the three groups, the hypopnea index and apnea/hypopnea index (AHI) in the REM sleep were significantly different ($p < 0,05$), when pairwise comparison revealed significant differences only between groups 1 and 3. Hypoxemia, estimated by average saturation ((95 (94,1-95,75), 96 (95,5-96,3), and 92,05 (91,6-92,5), $p = 0,0001$) and average desaturation (5,9 (5,2-7,25), 4,1

(3,8-8,8), and 10 (8,6-11,4), $p=0,002$), was more pronounced in groups with obesity. In groups 1 and 2, negative correlations were observed between average oxygen saturation and BMI ($r=-0,398$, $p=0,012$ and $r=-0,635$, $p=0,0001$), which was not observed in patients with obesity. Survival analysis showed a worse prognosis in patients with normal BMI with and without moderate sleep apnea, while obese patients without moderate sleep apnea had a better prognosis than overweight patients (log-rank=5,989, $p=0,05$).

Conclusion. In patients with HFrEF, obesity is associated with a higher incidence of severe apnea, more severe hypoxemia, which does not correlate with BMI. The worst prognosis was observed in patients with normal BMI, while the most favorable prognosis — in obese patients without moderate sleep apnea.

Keywords: sleep-related breathing disorders, heart failure, prognosis, body mass index.

Relationships and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Medvedeva E. A.* ORCID: 0000-0002-5130-5192, Korostovtseva L. S. ORCID: 0000-0001-7585-6012, Bochkarev M. V. ORCID: 0000-0002-7408-9613, Sazonova Yu. V. ORCID: 0000-0002-7825-3513, Sviryaev Yu. V. ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Corresponding author:
elena5583@mail.ru

Received: 25.10.2022 **Revision Received:** 16.12.2022 **Accepted:** 20.01.2023

For citation: Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Sazonova Yu. V., Sviryaev Yu. V. Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN

Ключевые моменты

- Нарушения дыхания во сне при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса широко распространены в группах пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ).
- Индекс апноэ/гипопноэ не отличался между группами с различным ИМТ, однако гипоксемия была значимо более выраженной у пациентов с ожирением.
- Худший прогноз отмечался у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным ИМТ. Пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели наиболее благоприятный прогноз, при наличии среднетяжёлого апноэ в группах с ожирением и избыточной массой тела наблюдалась сопоставимая выживаемость.

Несмотря на применение современных медикаментозных и хирургических методов лечения 5-летняя смертность у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем мире остаётся высокой и превышает 50% [1-3]. Коморбидная патология при ХСН оказывает значимое влияние на течение заболевания, может определять прогноз и тактику лечения.

Нарушения дыхания во сне (НДС) являются распространённым состоянием и, по разным данным, регистрируются в 40-70% случаев среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН). НДС влияют на патогенетические звенья развития и прогрессирования СН посредством различных механизмов, включающих в себя эпизоды отрицательного внутригрудного давления, симпатическую активацию, хроническую интермиттирующую гипоксию, окислительный

Key messages

- Sleep-related breathing disorders in heart failure with reduced ejection fraction are widespread in groups of patients with different body mass index.
- Apnea/hypopnea index did not differ between groups with different body mass index. However, hypoxemia was significantly more pronounced in obese patients.
- The worst prognosis was observed in patients with heart failure and a normal body mass index. Obese patients without moderate sleep apnea had the most favorable prognosis; in the presence of moderate sleep apnea, comparable survival was observed in the obese and overweight groups.

стресс, активацию провоспалительных цитокинов и другие [4].

В общей популяции известным предиктором развития НДС, особенно, обструктивного типа, является увеличение индекса массы тела (ИМТ), данный показатель включён в опросники, определяющие вероятность наличия синдрома обструктивного апноэ во время сна [5]. Отдельный интерес представляет оценка влияния ИМТ на особенности НДС у пациентов с ХСН.

Цель исследования — определить особенности НДС и их прогностическую роль у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от показателя ИМТ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 111 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, госпитализированных с симптомами декомпенсации СН в период с 2012-2014гг. Критериями не включения были

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп пациентов

Параметр	Без ожирения и ИзбМТ (n=50)	С ИзбМТ (n=32)	С ожирением (n=29)	P
Возраст, лет	52 (36,2-6)	54,5 (49,5-61,7)	55 (47-59,7)	0,167
Пол (мужчины/женщины), n (%)	39/11 (78/22)	31/1 (97/3)	23/6 (79/21)	0,06
Курение, n (%)	27 (54)	21 (65)	18 (62)	0,326
ИМТ, кг/м ²	21,6 (20,5-23,5)	27,5 (25,9-28,7)	34,3 (30,8-36,9)	0,0001
Ишемическая/неишемическая этиология ХСН, n (%)	26/24 (52/48)	23/9 (72/28)	22/7 (76/24)	0,065
NYHA (II/III/IV ФК) n (%)	17/17/16 (34/34/32)	12/15/5 (37/47/16)	9/17/3 (31/59/10)	0,133
Сахарный диабет, n (%)	7 (14)	10 (31)	12 (41)	0,017
ФВ ЛЖ, %	25 (19-30)	23,5 (17-29,7)	30 (26-33)	0,01
NT-proBNP, нг/мл	2 464 (1207,7-6031)	3980 (1999,6-4841,7)	2288,5 (1236-4193,7)	0,088
ST-2, нг/мл	25,94 (13,7-29,9)	24,37 (19,5-34,18)	27,3 (22,5-56,8)	0,67
рСКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	71,9 (57,7-87,8)	74,5 (57,2-82,3)	68,4 (53,06-86,6)	0,565
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,6-5,6)	5,64 (5,0-5,8)	5,4 (5,1-6,2)	0,163
Общий холестерин, ммоль/л	5 (4,6-5,9)	4,9 (3,9-5,6)	5,3 (3,6-5,72)	0,961
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,2 (2,6-3,8)	2,8 (2,1-3,4)	2,4 (1,9-3,7)	0,068
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,8-1,6)	1,0 (0,6-1,2)	0,9 (0,9-1,2)	0,59
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,9-1,8)	1,4 (1,2-1,8)	1,4 (1,1-2,1)	0,509
Пик потребления кислорода (VO _{2kr})	14,6 (9,4-17,5)	15,6 (9,4-21,1)	11,3 (9,9-12,7)	0,358
Вентиляторный эквивалент (VE/VCO ₂)	41,6 (32,4-50,7)	39,4 (29-55,6)	37,6 (33,6-47,2)	0,776
Медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, n (%)	45 (90)	27 (84)	25 (86)	0,743
Диуретики	39 (78)	20 (63)	18 (62)	0,1
Блокаторы РААС	43 (86)	27 (84)	25 (86)	0,576
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	40 (80)	21 (65)	22 (76)	0,173
Кардиоресинхронизирующая терапия, n	7 (14)	6 (19)	4 (14)	0,841

Сокращения: ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST-2 — стимулирующий фактор роста гена 2.

перенесённый острый коронарный синдром или перенесенный инсульт в течение предшествующих 6 мес., тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких с объемом форсированного выдоха за 1 сек <50%, оксигенотерапия, декомпенсированный сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, установленные онкологические заболевания, возраст старше 75 лет.

Исследование стартовало в 7-рамочной научной программе Евросоюза с соблюдением Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 14623/2012, 03.02.2012). Проспективное наблюдение продолжилось при поддержке государственного задания № регистрации АААА-А18-118042390151-7 (2018-2020) и с этого времени поддержано грантом Министерства образования и науки РФ, договор № 075-15-2022-301. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включая эхокардиографию, кардиореспираторный нагрузочный тест. Все исследования выполнялись после компенсации СН, перед выпиской пациентов.

Полисомнография выполнялась в условиях сомнологической лаборатории (Embla Natus N7000), определялись следующие параметры: общее время сна, эффективность сна, продолжительность стадий сна, время бодрствования после наступления сна, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс гипопноэ, ИАГ в фазу REM-сна, индекс десатурации, средняя и минимальная сатурация, средняя десатурация. На основании значения ИАГ диагностировали тяжесть апноэ во время сна: легкая (ИАГ 5-14,9/ч), умеренная (ИАГ 15-29,9/ч) тяжелая степень (ИАГ ≥30/ч), среднетяжелая степень (ИАГ ≥15/ч).

Трансторакальная эхокардиография выполнялась на аппарате Vivid-7 (GE, Норвегия), оценка эхокардиографических параметров проводилась в соответствии со стандартизированным протоколом Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [6].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводилось методом "breath by breath", на эргоспирометре Oxycon Pro (Cardinal Health, Германия). Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно-возрастающую физическую нагрузку (RAMP — протокол) на велоэргометре с инкремент-

Таблица 2

Показатели полисомнографии в обследуемых группах

Параметр полисомнографии	Без ожирения и ИзбМТ (n=50)	С ИзбМТ (n=32)	С ожирением (n=29)	P
Общее время сна, мин	376,5 (372,3-442,4)	356,5 (349-427,5)	430,75 (379,5-482)	0,22
Эффективность сна, %	74,6 (73,8-77)	74,8 (72,8-83,4)	76,35 (66,8-85,9)	0,611
ИАГ, эпизодов/ч	23,5 (13,2-40,6)	10 (7,2-38,6)	41,5 (33,2-49,8)	0,159
Индекс центрального апноэ, эпизодов/ч	3,9 (2-22,4)	0,2 (0-13,6)	10,1 (6-14,2)	0,15
Индекс обструктивного апноэ, эпизодов/ч	0,8 (0,4-2,9)	0,1 (0-1,1)	1,1 (0,6-1,6)	0,268
Индекс гиппноэ	7,1 (5-9,6)	10 (7,2-10,7)	12,05 (11,9-12,2)	0,018
Индекс смешанного апноэ, эпизодов/ч	2,5 (1,25-5,7)	0 (0-7,3)	18,25 (14,4-22,1)	0,748
Количество пациентов без НДС/обструктивным/центральным/смешанным апноэ, n (%)	11/15/13/11 (22/30/26/22)	6/15/3/8 (19/46/10/25)	3/16/1/9 (10/55/3/31)	0,069
Индекс десатурации	18,1 (14,95-35)	10,7 (5,1-24,2)	50 (44,8-55,2)	0,016
Средняя десатурация	5,9 (5,2-7,3)	4,1 (3,8-8,8)	10 (8,6-11,4)	0,002
SpO ₂ средняя, %	95 (94,1-95,8)	96 (95,5-96,3)	92,05 (91,6-92,5)	0,0001
ИАГ _{REM} , эпизодов/ч	28,8 (19,2-34,9)	3,9 (3,3-7,1)	22,85 (8,1-37,6)	0,032
ИАГ _{неREM} , эпизодов/ч	18,8 (9,6-41,7)	10,6 (10,3-42,1)	38,1 (23,8-52,4)	0,291

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гиппноэ, ИАГ_{REM} — индекс апноэ/гиппноэ в фазу REM-сна, ИАГ_{неREM} — индекс апноэ/гиппноэ в фазу неREM-сна, ИзбМТ — избыточная масса тела, НДС — нарушения дыхания во сне, SpO₂ — сатурация кислородом.

Таблица 3

Попарное сравнение групп по значимо различающимся показателям полисомнографии в результате множественных сравнений Крускала-Уоллиса

Показатель	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Индекс гиппноэ	0,12	0,012	1,0
Индекс десатурации	0,281	0,003	0,401
SpO ₂ средняя	0,142	0,0001	0,012
Средняя десатурация	0,160	0,0001	0,249
ИАГ _{REM}	1,0	0,007	0,109

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гиппноэ, ИАГ_{REM} — индекс апноэ/гиппноэ в фазу REM-сна, SpO₂ — сатурация кислородом.

том нагрузки 10 Вт/мин. Критериями прекращения физической нагрузки были следующие параметры: достижение максимально возможной для индивидуума физической нагрузки или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение, таких как: выраженная усталость, одышка, пресинкопальные состояния, нарушения ритма, ишемические изменения на электрокардиограмме, боли за грудиной, снижение артериального давления (АД). Оценивались следующие показатели теста: пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), уровень анаэробного порога, кислородный пульс (VO₂/частота сердечных сокращений), вентиляторный эквивалент CO₂ (VE/VCO₂), уровень АД на пике физической нагрузки.

Концентрацию биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста гена 2 (ST-2) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Пациенты с ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1 группа — с ИМТ $\geq 18,5$ и < 25 кг/м², 2 группа — с ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м², 3 группа — с ИМТ ≥ 30 кг/м². Характеристика групп представлена в таблице 1.

Медиана наблюдения составила 918 (163-2495) дней. Информация о неблагоприятных событиях, сердечно-сосудистых вмешательствах, смерти оценивалась 2 раза в год посредством телефонных контактов или предоставляемых пациентами/родственниками медицинских документов (справок, выписных эпикризов и других), а также по данным медицинской информационной системы. В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин.

Для статистического анализа полученных результатов использована программа IBM SPSS, v. 26.0 (США). Постоянные переменные для ненормального распределения были представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Крускала-Уоллиса для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ осуществлялся с оценкой коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили с использованием кривых Каплана-Мейера, для сравнения выживаемости между различными группами применялись логарифмические ранговые тесты. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка параметров полисомнографии в обследуемой когорте продемонстрировала наличие различий

Таблица 4

Корреляционный анализ в обследуемых группах

Корреляционные пары	1 группа		2 группа		3 группа	
	R	P	R	P	R	P
ИАГ/ИМТ	0,228	0,141	0,196	0,299	0,281	0,156
ОАГ/ИМТ	0,263	0,093	0,390	0,033	0,443	0,021
Эффективность сна/ИМТ	0,450	0,004	-0,467	0,014	-0,328	0,158
Общее время сна/ИМТ	0,538	0,0001	-0,213	0,277	-0,186	0,431
Индекс десатурации/ИМТ	0,320	0,047	0,248	0,186	0,252	0,206
Средняя сатурация/ИМТ	-0,398	0,012	-0,635	0,0001	0,012	0,954

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, ОАГ — индекс обструктивного апноэ/гипопноэ.

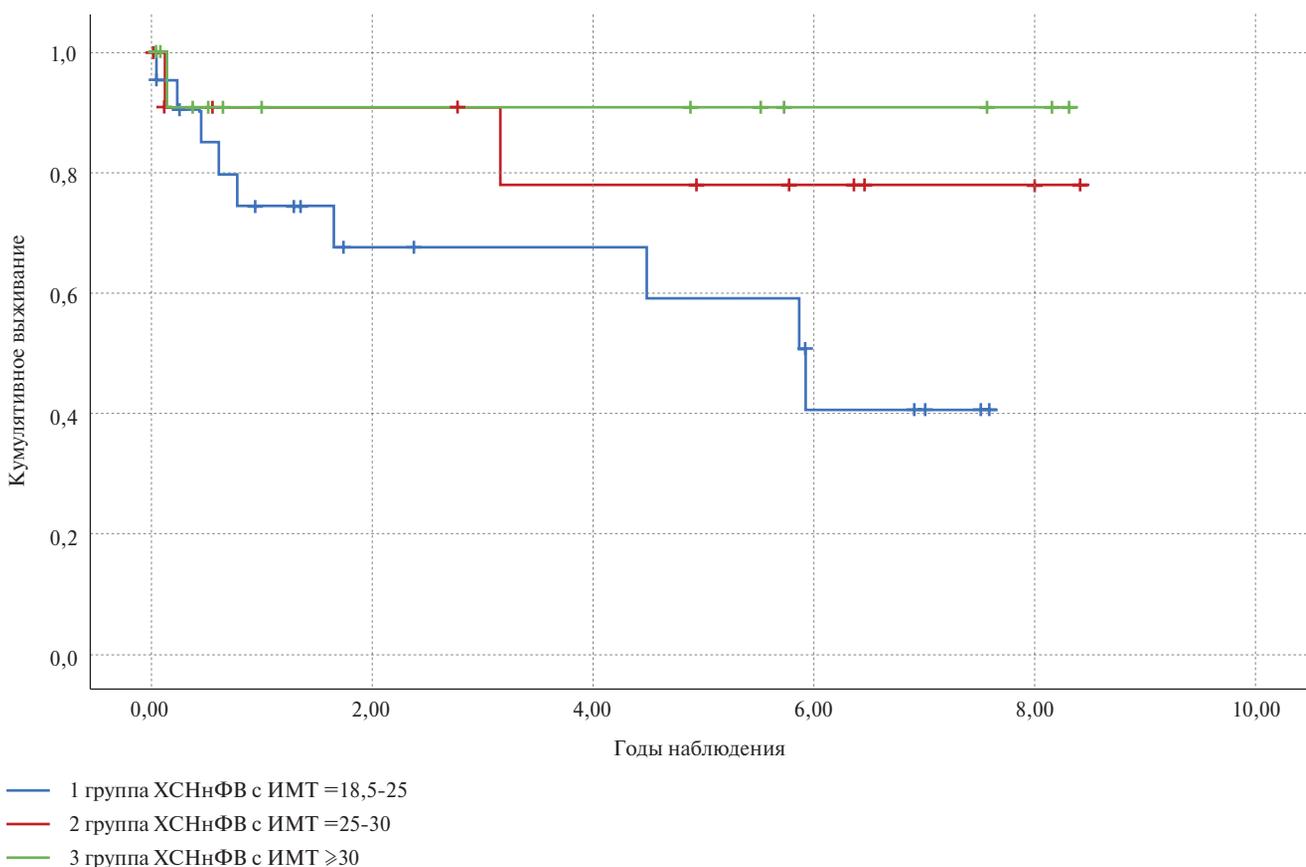


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в обследуемых группах при использовании страты среднетяжёлого апноэ (отсутствие среднетяжёлого апноэ) (log-rank=5,989; p=0,05).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

между группами (табл. 2). У пациентов с ожирением чаще встречались НДС, выше были показатели ИАГ, индекса обструктивного и центрального апноэ, однако различия не были значимыми. В свою очередь, индекс гипопноэ, ИАГ в фазу REM-сна значимо отличались ($p < 0,05$) по результатам множественных сравнений Крускала-Уоллиса (табл. 2), при проведении попарного сравнения групп по данным показателям с поправкой Бонферрони (табл. 3) значимые различия отмечались только между группами 1 (с нормальным

ИМТ) и 3 (с ожирением). В свою очередь, гипоксемия, оцененная по сатурации кислородом и параметрам десатурации, была более выражена в группе с ожирением (табл. 2). При попарных сравнениях между группами 1 и 3 средняя сатурация значимо отличалась ($p = 0,0001$) и была минимальной в группе с ожирением, при этом отмечалось также значимое различие между группами 2 и 3 ($p = 0,012$) (табл. 3).

Проведено сравнение тяжести апноэ у пациентов 3 групп соответственно без НДС/лёгкая степень/

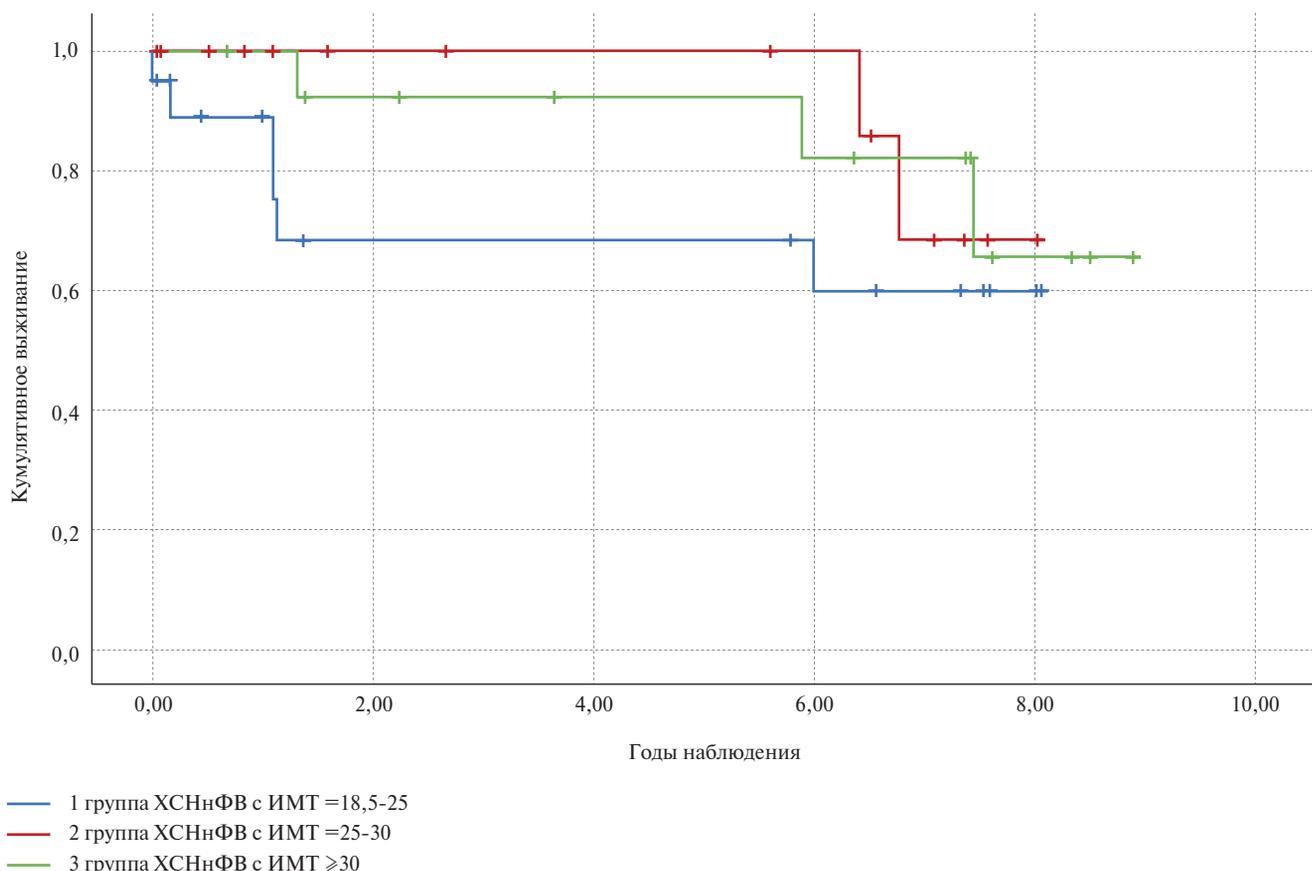


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в обследуемых группах при использовании страты среднетяжёлого апноэ (наличие среднетяжёлого апноэ) (log-rank=5,989; $p=0,05$).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

средней тяжести/тяжёлая степень: в 1 группе 13 пациентов (26%) не имели апноэ, у 14 (27%) диагностирована лёгкая степень, у 18 (37%) средней тяжести и у 5 тяжёлая степень (10%); во 2 группе распределение было, соответственно, 5 (16%)/10 (31%)/5 (16%)/12 (37%) и в 3 группе — 4 (14%)/6 (21%)/6 (21%)/13 (44%) (точный критерий Фишера 13,235, $p=0,036$).

При проведении корреляционного анализа в группе 1 выявлена умеренная положительная взаимосвязь ИМТ с индексом обструктивного апноэ, которая увеличилась по силе в группе 2 и 3. При этом ни в одной из групп не наблюдалось значимой корреляции ИМТ с ИАГ (табл. 4). В 1 группе ИМТ значимо положительно коррелировал с эффективностью сна и общей продолжительностью сна. В 1 и 2 группах наблюдались отрицательные корреляционные связи между средней сатурацией и ИМТ, что отсутствовало у пациентов с ожирением. Таким образом, показатели гипоксемии были тесно связаны с ИМТ у пациентов с ХСН с нормальной или избыточной массой тела (ИзбМТ), а у пациентов с ХСН и ожирением более выраженная гипоксемия не была связана с ИМТ.

В свою очередь, анализ выживаемости пациентов трёх обследуемых групп продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ как при наличии, так и при отсутствии среднетяжёлого апноэ ($p=0,05$) (рис. 1, 2). Пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели более благоприятный прогноз, чем пациенты с ИзбМТ (рис. 1). При наличии же среднетяжёлого апноэ у пациентов с ожирением и ИзбМТ медианы выживаемости составили 7,57 и 7,76 лет, соответственно, и были сопоставимы ($p=0,767$).

При оценке первичной конечной точки в обследуемых группах тип апноэ не влиял на прогноз (log-rank=5,278, $p=0,071$).

При множественном сравнении (табл. 1) по основным демографическим и клиническим показателям, в т.ч. распределению по ФК Нью-Йоркской ассоциации сердца, уровню NT-proBNP и параметрам кардиореспираторного нагрузочного теста группы были сопоставимы, выявлены значимые различия по показателю ФВ ЛЖ: при этом наибольшая выявлена у пациентов с ожирением, а наименьшая — у лиц с ИзбМТ. При попарном сравнении установлено отсутствие различия по показателю ФВ ЛЖ между 1 и 2

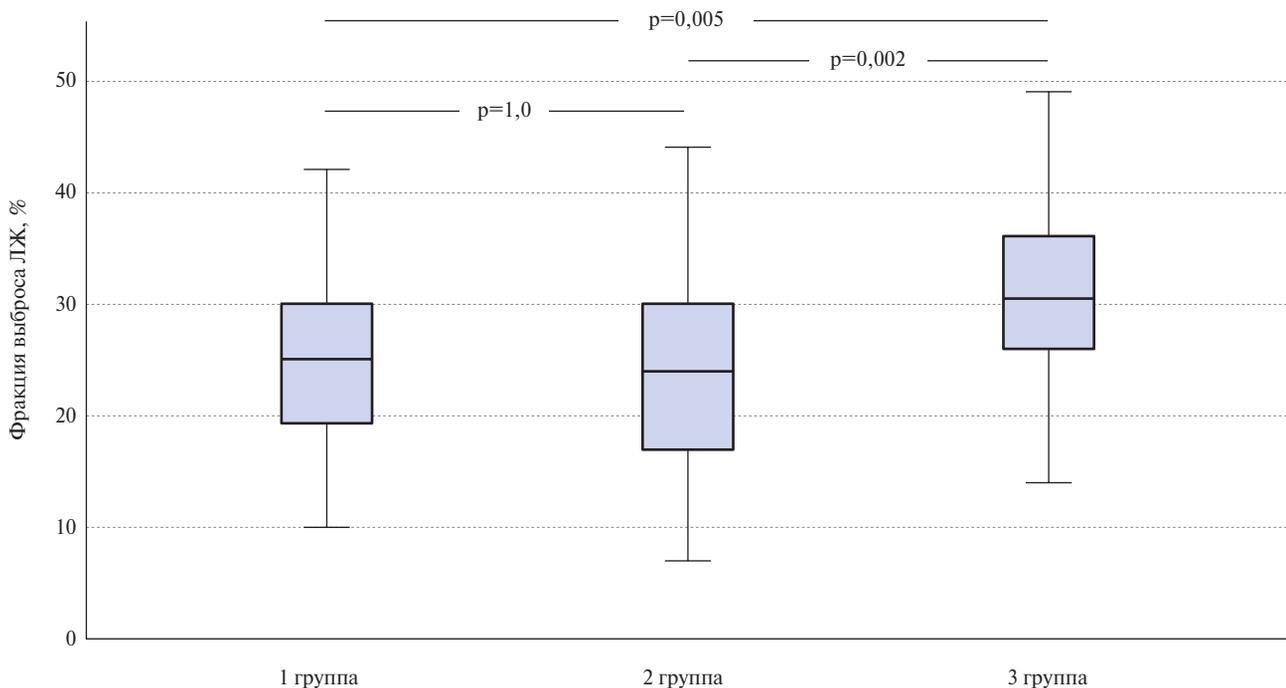


Рис. 3. Апостериорный сравнительный анализ ФВ ЛЖ.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

группой (рис. 3) при наличии различий в кумулятивной выживаемости, что представляется важным для комплексной оценки прогноза.

Обсуждение

Проблема НДС у пациентов с ХСН является недооцененной, по нашим данным в группе пациентов с нормальным ИМТ НДС встречались в 74% случаев, у пациентов с ИзбМТ и ожирением у 84% и 86% пациентов, соответственно. При этом сравнительный анализ типов апноэ в группах не показал значимых различий ($p=0,092$).

Апноэ во время сна имеет сложные патогенетические взаимосвязи с сердечно-сосудистым континуумом, и в последние годы НДС при СН рассматриваются как комплексная проблема.

При изучении НДС у пациентов с СН в настоящее время акценты всё более смещаются от изолированной оценки ИАГ к исследованию патофизиологической и прогностической роли различных полисомнографических параметров [7-9]. В данном исследовании оценивались особенности НДС в когорте пациентов с низкой ФВ и предшествующей декомпенсацией в зависимости от показателей ИМТ. ИАГ не отличался между группами, однако показатели средней сатурации были значительно ниже у пациентов с ожирением по сравнению с 1 ($p=0,0001$) и 2 группами ($p=0,012$), в то время как индекс десатурации и средняя десатурация в 3 группе имели самые высокие значения при множественном сравнении

($p=0,016$ и $p=0,002$, соответственно). В свою очередь, корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие взаимосвязей параметров сатурации с ИМТ в группе ожирения по сравнению с их наличием в группах с нормальным ИМТ и ИзбМТ (табл. 4), что может быть отражением сложных патогенетических взаимодействий НДС, ХСН и ожирения. С другой стороны, выявлена положительная корреляция в 1 группе в паре эффективность сна/ИМТ ($r=0,450$, $P=0,004$), которая имела отрицательный характер в группах 2 ($r=-0,467$, $p=0,014$) и 3 ($r=-0,328$, $p=0,158$). Таким образом, эффективность сна при ИзбМТ снижается при увеличении ИМТ, что имеет противоположную положительную связь у пациентов с нормальным ИМТ.

В данной работе оценен долгосрочный прогноз пациентов с ХСНнФВ в зависимости от ИМТ и наличия среднетяжёлого апноэ во время сна. Анализ выживаемости обследуемых групп продемонстрировал неблагоприятный прогноз у пациентов с нормальным ИМТ и самый благоприятный в группе с ожирением при отсутствии среднетяжёлого апноэ. Эти результаты согласуются с известным феноменом, описанным как "парадокс ожирения" при СН. Так, систематический обзор 35 исследований по ХСН продемонстрировал снижение риска смерти от всех причин на 24-59% у пациентов с ожирением и на 15-65% у пациентов с ИзбМТ [10]. По нашим данным при наличии среднетяжёлого апноэ у пациентов с ХСНнФВ наименьшая кумулятивная выжи-

ваемость отмечалась в группе с нормальным ИМТ, а в группах 2 и 3 была значимо выше (log-rank=5,989, p=0,05).

Заключение

НДС у пациентов с ХСНнФВ широко распространены как у пациентов с нормальным ИМТ, так и у больных с ИзбМТ и ожирением. Между обследованными группами выявлены значимые различия по степени тяжести НДС, при отсутствии различий по типу НДС. Ожирение у пациентов с ХСНнФВ ас-

социировано с большей частотой развития тяжёлого апноэ, более выраженной гипоксемией, которая не коррелирует с ИМТ. Анализ выживаемости продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ и наиболее благоприятный у пациентов с ожирением без среднетяжёлого апноэ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
2. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* 2022. doi:10.1002/ehf2.14076.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25:2.
4. Gupta A, Quan SF, Oldenburg O, et al. Sleep-disordered breathing in hospitalized patients with congestive heart failure: a concise review and proposed algorithm. *Heart Fail Rev.* 2018;23(5):701-9. doi:10.1007/s10741-018-9715-y.
5. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-8. doi:10.1378/chest.15-0903.
6. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T. 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. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging.* 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
7. Gellen B, Canoui-Poitrine F, Boyer L, et al. Apnea-hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? *Int J Cardiol.* 2016;15:203:1022-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.108.
8. Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, et al. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea. *J Card Fail.* 2017;23:131-7.
9. Huang Y, Wang Y, Huang Y, et al. Prognostic value of sleep apnea and nocturnal hypoxemia in patients with decompensated heart failure. *Clin. Cardiol.* 2020;43:329-37.
10. Wawrzęczyk A, Anaszewicz M, Wawrzęczyk A, Budzyński J. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure—a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):671-700.