

КОНОВАЛОВА КАРИНА ИВАНОВНА

«ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К СИПАП-ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ»

14.01.05 – кардиология

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздрава России

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Литвин Александр Юрьевич

Доктор медицинских наук

Федорова Вера Ивановна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
Профессор кафедры нервных болезней
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России

Корабельникова Елена Александровна

Доктор медицинских наук,
Профессор кафедры факультетской терапии
и профболезней ФГБУ ВО «Московского
государственного медико-стоматологического
университета» им. А.И. Евдокимова Минздрава
России

Остроумова Ольга Дмитриевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 26/04/2018 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата
медицинских наук в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России

Автореферат разослан _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н. Сергиенко И.В.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ВОЗ КЖ-100	опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (100 вопросов)
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИАГ	индекс апноэ/гипопноэ
ИМТ	индекс масса тела
КРМ	кардиореспираторный мониторинг
ПСГ	полисомнография
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СИПАП-терапия	терапия посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure)
СОАС	синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
США	Соединенные Штаты Америки
соб./час	событий в час

Актуальность проблемы

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – наиболее распространенная в популяции форма нарушения дыхания во сне, часто ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижением качества жизни и психосоциальными проблемами. СОАС характеризуется наличием постоянно повторяющихся эпизодов частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, что ведет к появлению интермиттирующей гипоксии и фрагментации сна [Naresh M., 2008].

Распространенность СОАС составляет 5-7 % от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1-2 % из указанной группы лиц [Young T., 2002]. В последние годы в клинической кардиологии большую актуальность эта проблема приобрела в связи с тем, что накоплены многочисленные данные о роли СОАС в развитии сердечно-сосудистой патологии и об увеличении риска развития фатальных осложнений.

Повторяющиеся эпизоды коллапса верхних дыхательных путей во время сна приводят к его фрагментации и вызывают дневную сонливость, головные боли, когнитивную дисфункцию. Помимо краткосрочных негативных последствий, существуют доказательства того, что СОАС является фактором риска для артериальной гипертензии (АГ) [Peppard P., 2000], сердечной недостаточности [Olson L.J., 2007], инсульта [Artz M., 2005], сахарного диабета [Reichmuth K.J., 2005]. Данные исследований, проводимых в Mayo Clinic Sleep Disorders Center с 1 июля 1987 г. по 31 июля 2003 г., показали связь между СОАС и внезапной сердечной смертью [Aroor S., 2013]. В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска для большого количества сердечно-сосудистых заболеваний, адекватное лечение СОАС сопровождается снижением заболеваемости и смертности [Girardin J.-L., 2010].

Золотым стандартом лечения СОАС на сегодняшний день является СИПАП-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure) [AASM manual, 2nd edn., 2005]. Высокая приверженность к СИПАП-терапии может практически полностью устранить апноэ и улучшить качество сна, качество жизни пациентов и

их партнеров. Помимо снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, эффективное использование СИПАП-терапии уменьшает потребление ресурсов здравоохранения [Nathaniel F.W., 2016].

Приверженность к СИПАП-терапии по разным источникам составляет от 46 до 83 % [Terri E.W., 2008], что толкает ученых на поиски факторов, способных ее увеличить. Установлено, что для достижения терапевтического эффекта, СИПАП-аппарат необходимо использовать не менее 4 часов в течение ночи, 60-70 % ночей [Reeves-Noche M.K., 1994]. В зарубежной литературе имеется ряд публикаций, в которых изучались медицинские, психологические и социальные факторы приверженности к СИПАП-терапии [Wells R.D., 2007; Cartwright R., 2008]. Наибольшую приверженность к СИПАП-терапии ассоциируют со снижением дневной сонливости и улучшением качества сна [Stradling J., 200], тогда как низкую приверженность к лечению часто связывают с высоким уровнем тревожности и депрессии [Amir Sharafkhaneh, 2005]. В проанализированной нами литературе нет данных о том, способна ли коррекция выраженных тревожных и депрессивных расстройств лекарственными средствами повлиять на переносимость больными СИПАП-терапии и приверженность к ней. Анализ динамики клиничко-психологических характеристик и приверженности к СИПАП-терапии у больных с СОАС и высоким уровнем тревожности и депрессии на фоне терапии антидепрессантами позволит заложить основу для дальнейших исследований в этом направлении.

Отличительной особенностью страховой медицины западных стран является то, что больные с СОАС, независимо от степени тяжести, получают СИПАП-аппарат бесплатно. Но, даже несмотря на это, проблема низкой приверженности к СИПАП-терапии остается актуальной. Учитывая разные условия страховой медицины в Российской Федерации (РФ) и других странах, а также отсутствие страхового покрытия СИПАП-терапии в нашей стране, представляется интересным проанализировать приверженность к СИПАП-терапии среди больных с разной степенью тяжести СОАС, выявить предикторы высокой и низкой приверженности к лечению.

Цель работы: Изучить факторы, влияющие на высокую и низкую приверженность к СИПАП терапии у больных с СОАС различной степени тяжести.

Задачи исследования:

1. Оценить приверженность к СИПАП-терапии у больных с СОАС различной степени тяжести и АГ.
2. Изучить медицинские, психологические и социальные факторы, определяющие приверженность к СИПАП-терапии у больных с СОАС различной степени тяжести и АГ.
3. Установить причины отказа от СИПАП-терапии.
4. Изучить динамику медицинских, психологических и социальных характеристик больных до начала СИПАП-терапии и через 1 месяц на фоне ее использования.

Научная новизна:

Впервые в России проведена комплексная оценка приверженности к СИПАП-терапии у пациентов с СОАС различной степени тяжести и АГ, изучены причины отказа от СИПАП-терапии и медицинские, психологические, социальные особенности данной категории пациентов.

Проведен анализ динамики клинико-психологических характеристик больных на фоне 1 месяца СИПАП-терапии, включая больных с эмоционально-аффективными расстройствами, как на фоне назначения антидепрессантов, так и без них.

Практическая значимость:

Определен интегральный предиктор тяжести СОАС, позволяющий на основании антропометрических данных и опросных шкал личностной тревожности и сонливости заподозрить наличие СОАС тяжелой степени у больных с АГ.

Больным с АГ (особенно со степенью 2 и 3) и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², даже при отсутствии жалоб на храп и указания на остановки дыхания во сне, мы рекомендуем заполнять опросники сонливости и тревожности. При высоком уровне сонливости (более 10 баллов по шкале Эпворт) и тревожности

(более 45 баллов по шкале Спилбергера) целесообразно проведение уточняющих исследований: ПСГ (полисомнографическое исследование), КРМ (кардиореспираторный мониторинг).

Инициация СИПАП-терапии на фоне назначения антидепрессантов у больных с СОАС, АГ и эмоционально-аффективными расстройствами не снижает у данной категории больных приверженность к СИПАП-терапии по сравнению с больными без эмоционально-аффективных расстройств.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую и научную деятельность отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Апробация диссертации состоялась 5 июня 2017г. на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные положения работы были доложены и обсуждены на 26th European Meeting on Hypertension (Париж, Франция, 2016), на 27th European Meeting on Hypertension (Милан, Италия 2017) и на III Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» (Москва, 2017).

Объем и структура диссертации.

Общий объем диссертации составляет 122 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 19 рисунками, содержит 5 приложений. Библиографический указатель содержит 232 отечественных и иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Клиническая характеристика больных и дизайн исследования.

Работа выполнена на базе отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

Основными критериями включения в исследование были: наличие АГ, возраст от 30 до 65 лет, подписание информированного согласия, СОАС с ИАГ более 5 соб./час.

Из исследования исключались больные, перенесшие за последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Также исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией в виде стенокардии напряжения III-IV функционального класса, сердечной недостаточности III-IV функционального класса (по NYHA), угрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, клинически значимых нарушений функции печени и почек, онкологических заболеваний. Не включались больные, принимающие транквилизаторы, психотропные и снотворные средства, а также пациенты, имеющие любое другое заболевание или состояние, которое может повлиять на их психологический статус (таблица 1).

Таблица 1

Исходная характеристика больных, включенных в исследование

	n = 180
Клиническое систолическое АД, мм рт.ст.	149 [136;158]
Клиническое диастолическое АД, мм рт.ст.	85 [83;89]
Возраст, лет	57 [49;64]
ИМТ, кг/м ²	32,5 [29;37,2]
ИАГ, соб./час	25,7 [11,8;48]
Индекс десатурации, соб./час	22 [10,7;41,1]
Минимальная сатурация, %	81 [73,5;86]

На 1 этапе исследования все больные с АГ после установления диагноза СОАС заполняли опросные шкалы для оценки качества жизни и качества сна, уровня дневной сонливости, личностной и ситуационной тревожности, депрессии (таблица 2).

Таблица 2

Исходные значения опросных шкал больных, включенных в исследование

	n = 180
Личностная тревожность, баллы	48 [43;52]
Ситуационная тревожность, баллы	36 [32;40]
Сонливость, баллы	8 [5;10]
Депрессия, баллы	11,5 [7;16]
Качество жизни, баллы	90,7 [86,2;97,8]
Качество сна, баллы	15 [11;19]

После этого всем больным был предложен подбор СИПАП-терапии. Из 180 больных 114 согласились на подбор СИПАП-терапии в течение 1-3 дней либо 1 месяца, а 66 отказались от титрационных ночей. После подбора СИПАП-терапии, 56 больных из 114 отказались от ее продолжения, а 58 продолжили лечение в домашних условиях. При подборе СИПАП-терапии использовались следующие модели СИПАП-аппаратов: Weinmann «SOMNObalance e» (Германия), Fisher&Paykel «ICON» (Новая Зеландия), Philips Respironics «PR System One REMstar Auto A-Flex» (США).

На втором этапе среди больных, продолживших лечение, у 40 пациентов, спустя 1 месяц использования СИПАП-аппарата, была проведена оценка приверженности к СИПАП-терапии и оценена динамика опросных шкал (рисунок 1).

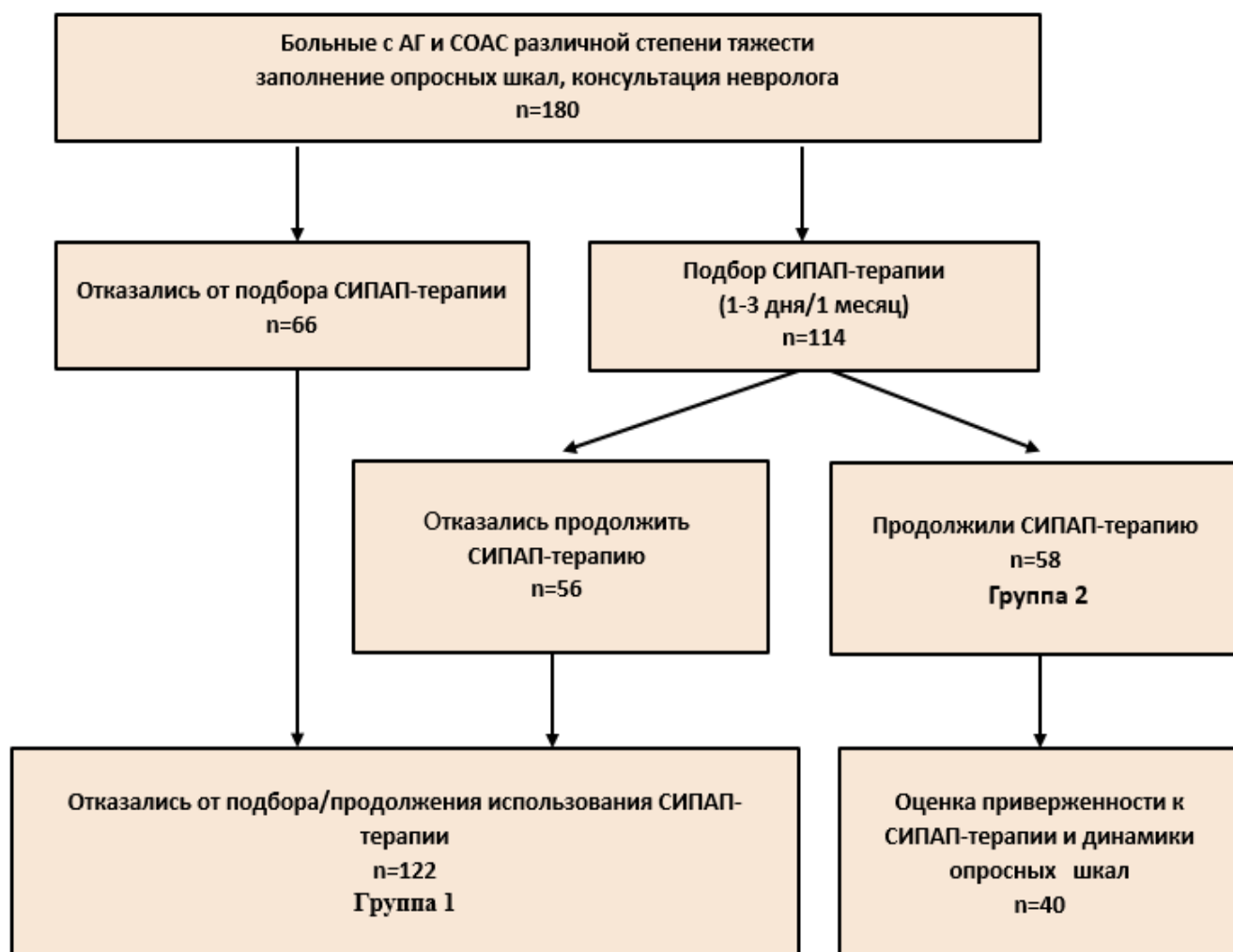


Рисунок 1. Дизайн исследования

Методы исследования

1. Клиническое и антропометрическое обследование.
2. Оценка дневной сонливости (шкала Эпворт), депрессии (шкала Бека), личностной и ситуационной тревожности (шкала Спилбергера), качества жизни (ВОЗ КЖ-100), качества сна (Питтсбургский опросник).
3. Полисомнографическое/кардиореспираторное исследование («SOMTE», Comumedics/Австралия, «Grass Technologies»/США и «Инкарт»/Россия).
4. СИПАП-терапия и оценка приверженности к ней (Weinmann «SOMNObalance e» (Германия), Fisher&Paykel «ICON» (Новая Зеландия), Philips Respironics «PR System One REMstar Auto A-Flex» (США)).

5. Консультация невролога, оценка неврологического статуса. Больным с эмоционально-аффективными расстройствами, при наличии показаний, назначались лекарственные средства и/или немедикаментозные методы лечения.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v10. При существенном отклонении распределения параметров от нормального данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение средних в двух генеральных совокупностях, из которых извлечены группы, проводилось с помощью непарного критерия Стьюдента для равных дисперсий.

Сравнение распределений исследуемых параметров в двух независимых группах проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение распределений исследуемых параметров в двух зависимых группах проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

Анализ таблиц сопряженности 2 x 2 проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Зависимость между исследуемыми признаками оценивалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Анализ таблиц сопряженности 3 x 2 проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Зависимость между исследуемыми признаками оценивалась с помощью рангового коэффициента корреляции Пирсона.

Выделение предикторов тяжести СОАС проводилось методом логистической регрессии. Для оценки чувствительности и специфичности применен ROC-анализ.

Уровень значимости для применяемых статистических критериев полагался равным 0,05. Для всех критериев р-значения приведены с точностью до третьей значащей цифры после запятой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем 180 больным, включенным в исследование, был предложен подбор СИПАП-терапии. При этом 66 (36,7 %) больных отказались от ее подбора, а у 114 (63,3%) больных СИПАП-терапия была инициирована. Из 114 больных отказались продолжить использование СИПАП-аппарата 56 (49,1 %) пациентов, тогда как 58 (50,9 %) продолжили СИПАП-терапию в домашних условиях. Все больные, отказавшиеся от СИПАП-терапии, составили группу 1 (n = 122). В группу 2 (n = 58) вошли больные, продолжившие ее в домашних условиях.

В первой группе 53(43,4 %) пациента имели легкую степень СОАС, 28 (23 %) – среднюю степень и 41 (33,6 %) – тяжелую степень. Среди больных группы 2 легкую степень СОАС имели 2 (3,5 %) пациента, 7 (12 %) – среднюю степень и 49 (84,5 %) – тяжелую степень. При сравнительном анализе исходных характеристик группы 1 и 2 установлено, что больные, согласившиеся продолжить СИПАП-терапию, имели более высокий ИМТ, ИАГ, индекс десатурации и более низкое значение минимальной сатурации, чем больные, отказавшиеся от СИПАП-терапии (таблица 3). Таким образом, больные, согласившиеся продолжить СИПАП-терапию, имели более тяжелую степень нарушений дыхания во сне по сравнению с группой отказа.

Таблица 3

Сравнение исходных характеристик группы 1 и 2

	Группа 1 n = 122	Группа 2 n = 58	<i>p</i>
Кл. САД, мм рт.ст.	136,0 [130,0; 143,0]	138,0 [133,0; 143,0]	0,312
Кл. ДАД, мм рт.ст.	87,0 [83,0; 91,0]	88,0 [83,0; 91,0]	0,413
Возраст, лет	57,0 [49,0; 65,0]	57,0 [50,0; 63,0]	0,674
ИМТ, кг/м ²	31,0 [28,3; 36,3]	35,5 [30,3; 39,8]	0,000
ИАГ, соб./час	16,4 [8,2; 29,5]	48,8 [29,3; 65,4]	0,000
Индекс десатурации, соб./час	14,5 [7,0; 29,0]	41,7 [29,3; 66,8]	0,000
Минимальная сатурация, %	83,0 [79,0; 87,0]	73,5 [64,0; 80,0]	0,000

* *p* – значение приведено для критерия Манна-Уитни

При сравнении исходных клинико-психологических характеристик группы 1 и группы 2 установлено, что больные, продолжившие, СИПАП-терапию (группа 2) имели более высокую дневную сонливость (шкала Эпворт) и более высокий индекс нарушений сна (Питтсбургский опросник). Также качество жизни больных, согласившихся продолжить СИПАП-терапию, превышало качество жизни больных из группы отказа. Несмотря на то, что качество жизни больных в группе отказа было ниже, чем в группе согласия, оно оставалось по-прежнему высоким (таблица 4).

Таблица 4

Сравнение опросных шкал группы 1 и 2

	Группа 1 n = 122	Группа 2 n = 58	<i>p</i>
Личностная тревожность, баллы	48,0 [44,0; 52,0]	48,0 [43,0; 53,0]	0,997
Ситуационная тревожность, баллы	36,0 [32,0; 40,0]	37,0 [34,0; 40,0]	0,404
Сонливость, баллы	7,0 [5,0; 10,0]	10,0 [7,0; 12,0]	0,000
Депрессия, баллы	12,0 [7,0; 17,0]	10,5 [6,0; 14,0]	0,333
Качество жизни, баллы	91,8 [86,0; 97,5]	96,0 [89,1; 98,0]	0,028
Качество сна, баллы	16,5 [13,0; 19,0]	19,5 [17,0; 20,5]	0,004

* *p* – значение приведено для критерия Манна-Уитни

Очевидно, что больные с более легкой степенью тяжести СОАС и отсутствием выраженной клинической симптоматики в виде дневной сонливости не мотивированы на инициацию и продолжение длительной аппаратной терапии.

Статистически значимых различий в степени АГ, возрасте, уровне депрессии, качестве сна, личностной и ситуационной тревожности среди сравниваемых групп проведенный анализ не выявил.

Антидепрессанты были назначены 32 (26,2 %) больным в группе 1 и 15 (25,9 %) больным в группе 2, однако статистически значимых различий в назначении антидепрессантов в указанных группах выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Статистически значимых различий в частоте неврологических заболеваний (эмоционально-аффективные расстройства, дорсопатии, хроническая

цереброваскулярная болезнь, полинейропатии и другие неврологические заболевания) между сравниваемыми группами не выявлено.

Связь степени тяжести СОАС с АГ и решением больных продолжить СИПАП-терапию

Анализ таблиц сопряженности 2×2 с помощью одностороннего точного критерия Фишера позволил выявить статистически значимую связь между тяжестью СОАС и величиной степени АГ ($p = 0,03$). Нами было установлено, что с увеличением степени тяжести СОАС увеличивается и степень АГ.

Аналогичным способом была выявлена статистически значимая связь между тяжестью СОАС и решением больных продолжить СИПАП-терапию ($p = 0,000$). Таким образом, больные, продолжившие лечение в домашних условиях, имели более тяжелую степень нарушения дыхания во сне по сравнению с больными, отказавшимися от СИПАП-терапии.

Связь уровня дохода и решения больных продолжить использовать СИПАП-аппарат

Анализ таблицы сопряженности 2×2 с использованием двустороннего точного критерия Фишера позволил выявить статистически значимую связь между уровнем дохода и приобретением СИПАП-аппарата ($p = 0,000$), то есть при наличии дохода в размере средней заработной платы по России и выше увеличивалась вероятность приобретения СИПАП-аппарата с целью дальнейшего его использования.

Оценка приверженности к СИПАП-терапии у больных с СОАС различной степени тяжести и АГ

Из 58 больных, согласившихся продолжить СИПАП-терапию (группа 2), на контроль терапии через 1 месяц пришли 40 (69 %) больных. У этих 40 больных была проведена оценка приверженности к СИПАП-терапии, по результатам которой 30 (75 %) больных использовали СИПАП-аппарат более 4 часов за ночь и более 70 % ночей, то есть были привержены к лечению, а 10 (25 %) больных не соответствовали критериям приверженности. Время использования СИПАП-аппарата в среднем за ночь в подгруппе приверженных больных составило 6,0

[5,1; 6,1] часов и статистически значимо ($p = 0,000$) отличалось от времени использования аппарата в группе не приверженных к СИПАП-терапии больных – 3,0 [2,0; 3,2] часов. Количество дней с терапией у приверженных больных составило 95,5 % [82,0; 98,0] ночей, у не приверженных – 69 % [30,0; 83,0] ночей. Достигнутый ИАГ на терапии у приверженных больных – 4,4 [3,0; 5,9] соб./час, у не приверженных – 2,8 [1,1; 4,8] соб./час. Все больные, приверженные к СИПАП-терапии ($n = 30$), имели тяжелую степень СОАС. Среди больных, не приверженных к лечению ($n = 10$), только 4 человека (40 %) имели тяжелую степень СОАС.

При сравнении исходных характеристик группы приверженных и не приверженных к лечению больных установлено, что приверженные больные имели более тяжелую степень нарушений дыхания во сне (таблица 5).

Таблица 5

Сравнение исходных характеристик группы приверженных и не приверженных больных к СИПАП-терапии

	Больные, приверженные к СИПАП-терапии $n = 30$	Больные, не приверженные к СИПАП-терапии $n = 10$	p
Возраст, лет	54,0 [45,0; 60,0]	55,5 [47,0; 63,0]	0,59
ИМТ, кг/м ²	37,0 [30,0; 41,2]	32,5 [27,0; 39,8]	0,259
ИАГ, соб./час	50,4 [35,0; 66,4]	19,4 [16,0; 39,0]	0,003
Индекс десатурации, соб./час	46,4 [31,3; 73,0]	17,8 [11,5; 28,0]	0,001
Минимальная сатурация, %	72,5 [58,0; 78,0]	83 [77,0; 87,0]	0,011

* p – значение приведено для критерия Манна-Уитни

При сравнении клинико-психологических характеристик (тревожность, депрессия, сонливость, качество жизни и качество сна) не было выявлено статистически значимых отличий у приверженных и не приверженных к лечению пациентов.

Динамика опросных шкал на фоне 1 месяца СИПАП-терапии у приверженных и не приверженных к СИПАП-терапии больных

Нами также была проанализирована динамика опросных шкал на фоне 1 месяца СИПАП-терапии. У больных, не приверженных к лечению на фоне 1 месяца СИПАП-терапии отсутствовали статистически значимые эффекты от лечения в отношении сонливости, качества сна, тревожности, депрессии и качества жизни.

Проанализировав динамику опросных шкал, у больных, приверженных к лечению, на фоне 1 месяца СИПАП-терапии выявлено статистически значимое снижение уровня дневной сонливости, депрессии и индекса расстройства сна. Однако нами было выявлено и статистически значимое снижение качества жизни у этих больных (таблица 6).

Таблица 6

Динамика клинико-психологических характеристик на фоне 1 месяца СИПАП-терапии у приверженных больных

n = 30	До начала СИПАП-терапии	Через 1 месяц СИПАП-терапии	<i>p</i>
Сонливость, баллы	10,5 [7,5; 12,0]	8,0 [6,0; 10,0]	0,007
Качество сна, баллы	18,5 [16,0; 20,5]	12,0 [5,5; 15,0]	0,000
Депрессия, баллы	11,0 [8,0; 3,0]	7,0 [4,5; 10,0]	0,000
Личностная тревожность, баллы	48,0 [43,0; 53,5]	48,0 [40,5; 50,5]	0,573
Ситуационная тревожность, баллы	37,0 [34,0; 41,5]	35,0 [32,5; 41,5]	0,062
Качество жизни, баллы	83,5 [76,5; 89,0]	78,5 [70,6; 83,9]	0,000

* *p* – значение приведено для парного критерия Вилкоксона

Дневная сонливость до начала лечения и через 1 месяц СИПАП-терапии оценивалась по опросной шкале Эпворт. Был выявлен статистически значимый эффект от лечения ($p = 0,007$). Уменьшение дневной сонливости отмечено у 70 % больных (21 человек), увеличение – у 20 % (6 человек), отсутствие динамики – у 10 % (3 человека). Полученные данные согласуются с данными проведенных ранее исследований [Engleman H.M., 1999; Wang Y., 2010].

На фоне 1 месяца СИПАП-терапии выявлено статистически значимое улучшение качества сна ($p = 0,000$). Улучшение наблюдалось у 86,7 % больных (26 человек), а ухудшение только у 13,3 % (4 человека). Подобные результаты ранее были получены McArdle et al. (2001).

Статистически значимый эффект от лечения получен и при оценке динамики симптомов депрессии ($p = 0,000$). Уменьшение симптомов депрессии отмечено у 83,3 % больных (25 человек), отсутствие изменений – у 3,3 % (1 человек) и нарастание симптомов депрессии – у 13,3 % (4 человека). Полученные нами данные согласуются с исследованием A.I. Sanchez et al. (2001). При этом в течение 1 месяца СИПАП-терапии 7 больных из 30 принимали антидепрессанты. У 6 из 7 больных отмечено уменьшение симптомов депрессии, и только у 1 – нарастание. Следовательно, из 4 (13,3 %) больных, продемонстрировавших нарастание симптомов депрессии на фоне СИПАП-терапии, только 1 пациент (3,3 %) имел тревожно-аффективное расстройство до начала лечения и получал по этому поводу антидепрессанты. У остальных 3 (9,9 %) больных симптомы депрессии стали нарастать на фоне проводимой терапии.

Несмотря на ряд статистически значимых положительных эффектов, на фоне СИПАП-терапии статистически значимо снижалось общее качество жизни ($p = 0,000$). Снижение качества жизни (по данным опросника ВОЗ КЖ-100) было отмечено у 70 % (21 человек), а улучшение лишь у 30 % (9 человек). В большинстве существующих исследований относительно качества жизни больных с СОАС на фоне проводимой СИПАП-терапии отмечено его улучшение, однако во всех приведенных работах для оценки качества жизни использовался опросник Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire (SF-36), являющийся сокращенной версией опросника ВОЗ КЖ-100. Для нашей работы также характерно наличие у больных АГ различной степени тяжести. При анализе сфер опросника ВОЗ КЖ-100, статистически значимое улучшение качества жизни на фоне 1 месяца СИПАП-терапии было выявлено только в «физической сфере», что согласуется с результатами, полученными Bennett L.S. et al. (1999). Снижение качества жизни отмечено в «психологической сфере», «уровне независимости»,

«социальных взаимоотношениях» и в «духовной сфере». В сфере «окружающая среда» статистически значимых изменений не выявлено.

При дальнейшем анализе 24 субсфер, статистически значимое улучшение качества жизни было отмечено в следующих 3 субсферах: «жизненная активность, энергия, усталость», «сон и отдых», «возможности отдыха и развлечений».

Ранее продемонстрировано, что увеличение периода использования СИПАП-аппарата ведет к увеличению количества сфер опросника качества жизни со статистически значимой положительной динамикой [Pichel F., 2004].

В нашей работе отрицательная динамика качества жизни по большинству сфер опросника ВОЗ КЖ-100, вероятно, связана с коротким периодом (1 месяц), проведения СИПАП-терапии и отсутствием адаптации больного к новому виду лечения.

Эмоционально-аффективные расстройства и их роль в приверженности к СИПАП-терапии

Уровень личностной и ситуационной тревожности статистически значимо на фоне СИПАП-терапии не изменился и остался по-прежнему высоким. Учитывая противоречивые литературные данные, можно предположить, что, во-первых, один месяц лечения не является достаточным сроком для снижения уровня тревоги, а во-вторых, 7 человек (23,3 %) больных до начала лечения имели тревожно-аффективные расстройства.

В дальнейшем 30 больных, приверженных к СИПАП-терапии, были разделены нами на 2 подгруппы. Подгруппа 1 – больные, которым до начала подбора СИПАП-терапии по результатам консультации невролога был назначен прием антидепрессантов ($n = 7$) курсом не менее 3 месяцев, 6 мужчин и 1 женщина. Подгруппа 2 ($n = 23$) – больные, которые не принимали антидепрессанты во время подбора и первого месяца использования СИПАП – терапии, 21 мужчина и 2 женщины. Выявлены статистически значимые различия между подгруппами 1 и 2 ($p = 0,034$). При сравнительном анализе выделенных подгрупп статистически значимые различия были выявлены только в более

высоком индексе десатурации у больных подгруппы 2, по сравнению с подгруппой 1 (31 [29,9; 45,8] и 56,4 [34,9; 76,1] соб./час соотв.). Выявленные при анализе различия не имеют клинического значения.

При оценке динамики клинико-психологических характеристик больных из группы приема антидепрессантов на фоне 1 месяца СИПАП-терапии не наблюдалось статистически значимого эффекта от лечения в отношении дневной сонливости, качества сна, депрессии, уровня личностной и ситуационной тревожности, общего качества жизни. Однако наблюдалось статистически значимое снижение качества жизни в сфере «уровень независимости», в «духовной» сфере, а также в субсфере «подвижность» и в субсфере «духовность/религия/убеждения». Статистически значимое улучшение качества жизни было отмечено только в субсфере «возможность отдыха и развлечений». При оценке динамики клинико-психологических характеристик больных из группы, не принимающей антидепрессанты, на фоне 1 месяца СИПАП-терапии отмечено статистически значимое снижение дневной сонливости, снижение симптомов депрессии и улучшение качества сна. В то же время, несмотря на ряд положительных эффектов на фоне использования СИПАП-терапии, через 1 месяц ее использования выявлено снижение общего качества жизни, что, вероятнее всего, связано с коротким периодом наблюдения и продолжающейся адаптацией пациентов к новому виду лечения. При анализе сфер опросника ВОЗ КЖ-100 положительная динамика на фоне проводимой терапии выявлена в «физической» сфере а отрицательная – в «психологической» сфере, «уровне независимости» и «социальных взаимоотношениях».

Статистически значимый положительный эффект от лечения выявлен в следующих субсферах: «жизненная активность, энергия, усталость», «сон и отдых» и «возможности отдыха и развлечений». Статистически значимое снижение качества жизни выявлено в субсферах: «положительные эмоции», «подвижность», «способность выполнять повседневные дела», «способность к работе», «личные отношения», «практическая социальная поддержка», «физическая безопасность и защищенность», «окружающая среда дома»,

«возможности для приобретения новой информации и навыков», «транспорт», «духовность/религия/личные убеждения».

Время использования СИПАП-аппарата у больных, получающих антидепрессанты, и у группы, их не получающей, статистически значимо не различалось (6,1 [6; 6,1] и 5,8 [5,1; 6,8] соотв. ($p = 0,348$)). Несмотря на отсутствие значимого снижения сонливости, качества сна и симптомов депрессии, улучшения качества жизни, у больных, принимающих антидепрессанты, время использования СИПАП-аппарата не отличалось от времени использования в группе без антидепрессантов.

Таким образом, статистически значимый положительный эффект от лечения в группе больных, получающих антидепрессанты, коснулся только субсферы «возможность отдыха и развлечений», в то время как в группе без антидепрессантов отмечено статистически значимое снижение дневной сонливости и депрессии, улучшение качества сна и качества жизни в «духовной сфере», в субсферах «жизненная активность, энергия, усталость», «сон и отдых», «возможности отдыха и развлечений». Несмотря на отсутствие значимого снижения сонливости, качества сна и симптомов депрессии, улучшения качества жизни, у больных, принимающих антидепрессанты, время использования СИПАП-аппарата не отличалось от времени использования в группе без антидепрессантов.

Выявление предикторов тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

Среди всех больных ($n = 180$ человек), включенных в исследование, методом логистической регрессии у 25 человек было выявлено сочетание ИМТ ≥ 35 кг/м² (соответствует степени ожирения 2 и выше), выраженной дневной сонливости (по шкале сонливости Эпворт 10 баллов и выше) и высокого уровня личностной тревожности (более 45 баллов по шкале Спилберга). В указанную группу из 25 больных вошли 21 (84 %) мужчина и 4 (16 %) женщины, средний возраст больных составил 53,0 [47,0; 59,0] года, ИМТ – 39,7 [38,5; 42,9] кг/м², ИАГ – 54,8 [28,0; 72,0] соб./час. Из 25 больных, 21 пациент имел СОАС тяжелой степени.

В связи с этим группу больных с тяжелой степенью СОАС и АГ (n = 90) мы разделили на две подгруппы. В подгруппу 1 вошли больные с сочетанием трех вышеуказанных признаков (n = 21), а подгруппу 2 – больные без сочетания этих признаков (n = 69). Дальнейшее сравнение двух подгрупп с использованием критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия в ИАГ, степени десатурации и минимальной сатурации. Подгруппа 1 имела более высокий показатель ИАГ по сравнению с подгруппой 2 – 60,1 [33,5; 65] и 46,6 [32,5; 58,4] соб./час соотв., более высокий индекс десатурации – 56,8 [42,3; 71,5] и 44,1 [30,8; 53] соб./час соотв. и более низкий уровень минимальной сатурации [59; 73] и 72,2 [68; 79] % соотв. (таблица 7).

Таблица 7

Сравнение подгруппы 1 и подгруппы 2

	Подгруппа 1 n = 21	Подгруппа 2 n = 69	<i>p</i>
ИАГ, соб./час	60,1 [33,5; 65,0]	46,6 [32,5; 58,4]	0,012
Индекс десатурации, соб./час	56,8 [42,3; 71,5]	44,1 [30,8; 53,0]	0,027
Минимальная сатурация, %	66,0 [59,0; 73,0]	72,2 [68,0; 79,0]	0,009

* *p* – значение приведено для критерия Манна-Уитни

Отметим, что чувствительность введенного интегрального маркера при выявлении тяжелой степени синдрома СОАС составила 84% (при достаточно низкой специфичности 56%), что свидетельствует о высоком риске наличия синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени у пациентов с сочетанием указанных признаков.

Анализ таблицы сопряженности 2 × 2 с помощью двустороннего точного критерия Фишера помог выявить статистически значимую связь между наличием интегрального маркера и согласием на подбор/продолжение СИПАП-терапии (*p* = 0,01). Таким образом, наличие интегрального маркера увеличивает вероятность того, что больной согласится продолжить использование СИПАП-терапии.

Корреляционный анализ исходных характеристик больных, включенных в исследование

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ Спирмена и выявлена отрицательная корреляция между «физической» сферой (опросник ВОЗ КЖ-100) и такими клиническими и психологическими характеристиками, как: ИМТ ($r = - 0,35$, $p = 0,000$), личностная тревожность ($r = - 0,25$, $p = 0,014$), депрессия ($r = - 0,49$, $p = 0,000$) и качество сна ($r = - 0,33$, $p = 0,001$).

Отрицательная корреляция обнаружена между «психологической» сферой и депрессией ($r = - 0,64$, $p = 0,000$), качеством жизни в сфере «уровень независимости» и возрастом ($r = - 0,33$, $p = 0,001$), качеством жизни в сфере «уровень независимости» и депрессией ($r = - 0,54$, $p = 0,000$). Отрицательная корреляция выявлена между депрессией и качеством жизни в сфере «социальные взаимоотношения» ($r = - 0,48$, $p = 0,000$), качеством жизни в сфере «окружающая среда» ($r = - 0,5$, $p = 0,000$) и в «духовной» сфере ($r = - 0,34$, $p = 0,000$).

Таким образом, депрессия у больных с СОАС и АГ снижает качество жизни в «физической» и «психологической» сферах, в сферах «социальные взаимоотношения» и «уровень независимости». Качество жизни в «физической» сфере зависит от уровня депрессии, личностной тревожности, качества сна и ИМТ. Из вышеуказанных находок следует, что коррекция тревожности и депрессии у больных с АГ и СОАС будет способствовать улучшению качества жизни в основных сферах опросника ВОЗ-КЖ 100: в «физической», «психологической» сферах, в сферах «социальные взаимоотношения» и «уровень независимости»

Влияние интегрального предиктора на клинико-психологические характеристики больных с СОАС и АГ

Выполненный нами ROC-анализ позволил установить, что выделенный интегральный предиктор тяжести СОАС (сочетание ИМТ ≥ 35 кг/м², выраженной дневной сонливости – по шкале Эпворт 10 баллов и выше, и высокого уровня личностной тревожности – более 45 баллов по шкале Спилбергера) в 6,5 раз увеличивает риск наличия у больного СОАС тяжелой степени ДИ (2,1;20,1).

Наличие у больного интегрального предиктора в 5,5 раза увеличивает вероятность наличия у него высокого индекса десатурации ДИ (2,2; 13,8) и в 5,3 раза увеличивает вероятность наличия у него низкой минимальной сатурации (менее 80%) ДИ (1,9; 14,1).

Наличие у больного выделенного интегрального предиктора в 1,8 раза увеличивает вероятность наличия у больных с СОАС и АГ депрессивных расстройств от легких до тяжелых, ДИ (0,7; 4,2), и в 1,6 раз увеличивает наличие ситуационной тревожности ДИ (0,7;5,1).

Одновременно с этим наличие интегрального предиктора в 2,3 раза увеличивает вероятность наличия качества жизни больше 95 баллов ДИ (0,9;5,6).

Выводы:

1. Среди всех больных с СОАС различной степени тяжести и АГ, включенных в исследование, 63,3 % согласились на подбор СИПАП-терапии. Приверженность к СИПАП-терапии определялась тяжелой степенью СОАС и составила 75%, в то же время отказ от СИПАП-терапии был связан с наличием легкой степени СОАС и низким уровнем дохода.

2. Статически значимое улучшение качества сна и качества жизни в «физической» сфере, снижение дневной сонливости и симптомов депрессии отмечается уже через 1 месяц СИПАП-терапии, а снижение качества жизни в «психологической» сфере у больных с СОАС и АГ после первого месяца использования СИПАП-аппарата связано с адаптацией к новому виду лечения.

3. Больные с СОАС и АГ, при наличии эмоционально-аффективных расстройств и добавлении к терапии антидепрессантов, демонстрируют такую же высокую приверженность к лечению, как и больные без эмоционально-аффективных расстройств.

4. Сочетание выраженной дневной сонливости (более 10 баллов по шкале Эпворт), высокого уровня личностной тревожности (более 45 баллов по шкале Спилбергера) и ИМТ более 35 кг/м² у больного с АГ позволяют заподозрить

наличие СОАС тяжелой степени, даже при отсутствии жалоб со стороны больного, так как выделенный интегральный предиктор тяжести СОАС в 6,5 раз увеличивает риск наличия у больного СОАС тяжелой степени ДИ (2,1; 20,1).

Практические рекомендации:

При выявлении у больного с АГ, ИМТ более 35 кг/м², рекомендуется провести опрос больного на предмет дневной сонливости (по шкале Эпворт) и оценить уровень личностной тревожности (по шкале Спилбергера). При наборе более 10 баллов по шкале Эпворт и более 45 баллов по шкале Спилбергера, рекомендовано проведение уточняющих исследований (кардиореспираторный мониторинг, полисомнографическое исследование) в связи с высокой вероятностью наличия СОАС тяжелой степени.

При наличии высокого уровня тревожности и депрессии у больных с СОАС и АГ рекомендована консультация невролога с целью назначения патогенетической терапии (антидепрессантов) для увеличения приверженности при инициации и во время подбора СИПАП-терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Коновалова К.И., Елфимова Е.М., Буторова Е.А., Аксенова А.В., Галицин П.В., Булкина О.С., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. «Клинический случай гемангиомы лица и языка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне тяжелой степени, осложнившимся нарушениями ритма и проводимости сердца». Терапевтический архив, 2016-№ 8. С.105-110.

2. Коновалова К.И., Яровая Е.Б., Федорова В.И., Литвин А.Ю. «Клинико-психологические маркеры тяжести синдрома обструктивного апноэ сна у больных с артериальной гипертонией». Кардиологический вестник, 2017- №2. С.18-23.

3. Коновалова К.И., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Федорова В.И., Литвин А.Ю. Динамика клинико-психологических характеристик больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией через один

месяц использования СИПАП-терапии. Системные гипертензии. 2017- №3. Том 4. С.65-71.

4. Konovalova, K., Litvin, A., Fedorova, V. Clinico-psychological status of patients with obstructive sleep apnea syndrome of varying severity and hypertension. . Journal of Hypertension: September 2016. Volume 34 [PP.34.10]

5. Konovalova K., Elfimova, E., Fedorova, V., Litvin, A. Dynamics of clinical and psychological parameters in patients with obstructive sleep apnoea and hypertension against the background of CPAP therapy one month later. Journal of Hypertension: September 2017. Volume 35 [PP.18.25].