

На правах рукописи



Кошкина Марина Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В
РАЗВИТИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ СО
II СТЕПЕНЬЮ НАРУШЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ ПО GOLD**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор, Заслуженный врач РФ

Горбунов Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

Баздырев Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, г. Кемерово.

Федосенко Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, г. Томск.

Ведущая организация: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится «01» июля 2022 года в __⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и на сайте <http://chitgma.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием с экстрапульмональными эффектами, главным из которых является влияние на сердечно-сосудистую систему, сопровождающееся высоким уровнем смертности [GOLD, 2021; I.S. Stone, 2012]. Пациенты, страдающие ХОБЛ, имеют ночные дыхательные расстройства в виде синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [С.Л. Бабак, 2010]. Данное сочетание обозначается термином «синдром перекрёста» (СП) (overlap syndrome) [D.C. Flenley, 1985]. Для СП характерна повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, в случае ХОБЛ из-за снижения вентиляционной способности лёгких [О.В. Пилясова, 2008; Н. Gunduz, 2009], а в случае СОАС из-за выраженной гиперфункции симпатической нервной системы во время бодрствования и во время сна [К.А. Franklin, 2015]. При сочетании ХОБЛ с СОАС пациенты имеют более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с изолированными состояниями [С.Л. Бабак, 2010; L. Taranto-Montemurro, 2016].

Степень разработанности темы исследования. Частота распространенности СП варьирует в больших пределах от 1% до 30% [С. Zamarron, 2003; М.Н. Sanders, 2003; W.T. McNicholas, 2009], в случае стабильной ХОБЛ, как правило, не превышает данные по сравнению с населением, не страдающим ХОБЛ [W.T. McNicholas, 2013]. При умеренной и тяжелой степени ХОБЛ в 65,9% случаев регистрируется СОАС [X. Soler, 2015]. Высокое распространение СОАС среди пациентов с ХОБЛ часто обусловлено ожирением [B. Sharma, 2011]. По данным других авторов, пациенты с СП чаще имеют III и IV стадию заболевания по GOLD; для данной группы пациентов характерны худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, ускоренное развитие лёгочной гипертензии (ЛГ), хронической дыхательной недостаточности (ХДН), правожелудочковой недостаточности, нарушение сна, а также высокая летальность в ночное

время [J.M. Marin, 2010; D. Gothi, 2015]. Для СП характерна более высокая симпатическая модуляция variability ритма сердца (BPC) [L. Taranto-Montemurro, 2016], а также развитие ночных тахиаритмий [J.M. Marin, 2010; R. Tracova, 2010].

Работ, посвященных регистрации СОАС у пациентов ХОБЛ со II стадией заболевания по GOLD, практически не встречается. В связи с этим представляется актуальным проведение исследования дыхательных нарушений у данных пациентов с оценкой клинических проявлений, уровня тревожности, особенностей психовегетативного статуса, структурно-функциональных изменений сердца и анализа ритма сердца.

Цель исследования: изучить особенности кардиогемодинамических, вегетативных расстройств и нарушений ритма сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту синдрома обструктивного апноэ сна у больных с нормальным весом и ожирением при хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD и его влияние на клиническое течение заболевания, уровень тревожности.
2. Выявить частоту встречаемости нарушений ритма сердца, вегетативных расстройств у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, коморбидных с синдромом обструктивного апноэ сна.
3. Оценить значение синдрома обструктивного апноэ сна в формировании кардиогемодинамических нарушений при хронической обструктивной болезни лёгких.
4. Установить предикторы аритмий, кардиогемодинамических нарушений и обострения при хронической обструктивной болезни лёгких в исследуемых группах.

Научная новизна. Впервые установлены особенности клинической картины у больных хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в случае нормального веса и ожирения. Установлено, что пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна с высоким индексом апноэ-гипопноэ, выкуривают значительно большее количество сигарет, согласно индексу курения. Для коморбидных пациентов характерен выраженный вегетативный дисбаланс в сторону выраженной симпатикотонии со снижением основных спектральных и временных параметров variability ритма сердца.

Впервые показано, что вегетативные нарушения у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна представлены тревожными расстройствами с преобладанием высокого уровня личностной и ситуационной тревожности, преимущественно среди пациентов с ожирением. У пациентов с коморбидным профилем, особенно при сочетании с ожирением, чаще регистрировалось нарушение диастолической функции правого и левого желудочков, лёгочная гипертензия и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. У пациентов с коморбидной патологией и ожирением выявлены жизнеугрожающие аритмии высоких градаций, а также нарушения проводящей системы сердца. Установлено, что большее количество баллов по САТ-тесту, степень тяжести синдрома обструктивного апноэ согласно уровню индекса апноэ-гипопноэ, индекс курения и количество апноэ обструктивного характера являются предикторами развития легочной гипертензии у больных с коморбидной патологией.

Впервые установлены критерии прогнозирования жизнеугрожающих аритмий у пациентов с хронической обструктивной

болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. Большое влияние на развитие аритмий оказывает уровень объёма форсированного выдоха в первую секунду, индекс апноэ-гипопноэ, спектральный показатель VLF (суточный) и индекс гипоксемии. Определены предикторы обострения хронической обструктивной болезни лёгких у пациентов с коморбидностью: объём форсированного выдоха в первую секунду и индекс гипоксемии.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Раскрыты некоторые клинические, кардиогемодинамические механизмы коморбидности синдрома обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD с нормальным весом и ожирением.

Показана необходимость проведения комплексного обследования пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна, включающего исследование вегетативного статуса, изучение тревожных расстройств, кардиореспираторное мониторирование с холтеровским ЭКГ с изучением variability ритма сердца, эхокардиографическое исследование.

Показана необходимость проведения пациентам, страдающим хронической обструктивной болезнью лёгких, скринингового исследования на сонливость с дальнейшим полным обследованием для выявления нарушений дыхания во сне со своевременной коррекцией в лечении с целью улучшения прогноза и качества жизни.

Результаты исследования расширяют представления о роли синдрома обструктивного апноэ сна в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

Методология и методы исследования. Использован дизайн одномоментного поперечного исследования в параллельных группах. Использовались клинические, инструментальные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких часто имеют синдром обструктивного апноэ сна, который может встречаться как в случае ожирения, так и в случае нормального веса. В клинической картине коморбидных пациентов с ожирением преобладают кашель, одышка, а также характерна высокая интенсивность курения.
2. Высокая частота и выраженность личностной и ситуационной тревожности, активность симпатoadреналовой системы, низкие значения вариабельности ритма сердца характерны для сочетания хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD с синдромом обструктивного апноэ сна и ассоциированы с более высокой частотой нарушений ритма сердца и кардиогемодинамическими нарушениями.
3. Изученные клинико-инструментальные маркёры позволяют прогнозировать нарушения ритма сердца, кардиогемодинамические расстройства и обострение хронической обструктивной болезни лёгких, коморбидной с синдромом обструктивного апноэ сна.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой пациентов, применением оптимального количества методов инструментальной диагностики, подтверждена результатами статистического анализа.

Результаты исследования представлены на II, IV съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2014, 2016); XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); симпозиуме «Symposium of the International Atherosclerosis Society» (St. Petersburg, 2016).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения

ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита», а также используются в педагогической, научной и клинической деятельности кафедр пропедевтики внутренних болезней, терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 68 работ отечественных и 208 – зарубежных автора; иллюстрирована 20 таблицами и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 111 человек с диагнозом ХОБЛ, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2 ОАО «РЖД» в 2011–2013 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 30 от 09.11.2011 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

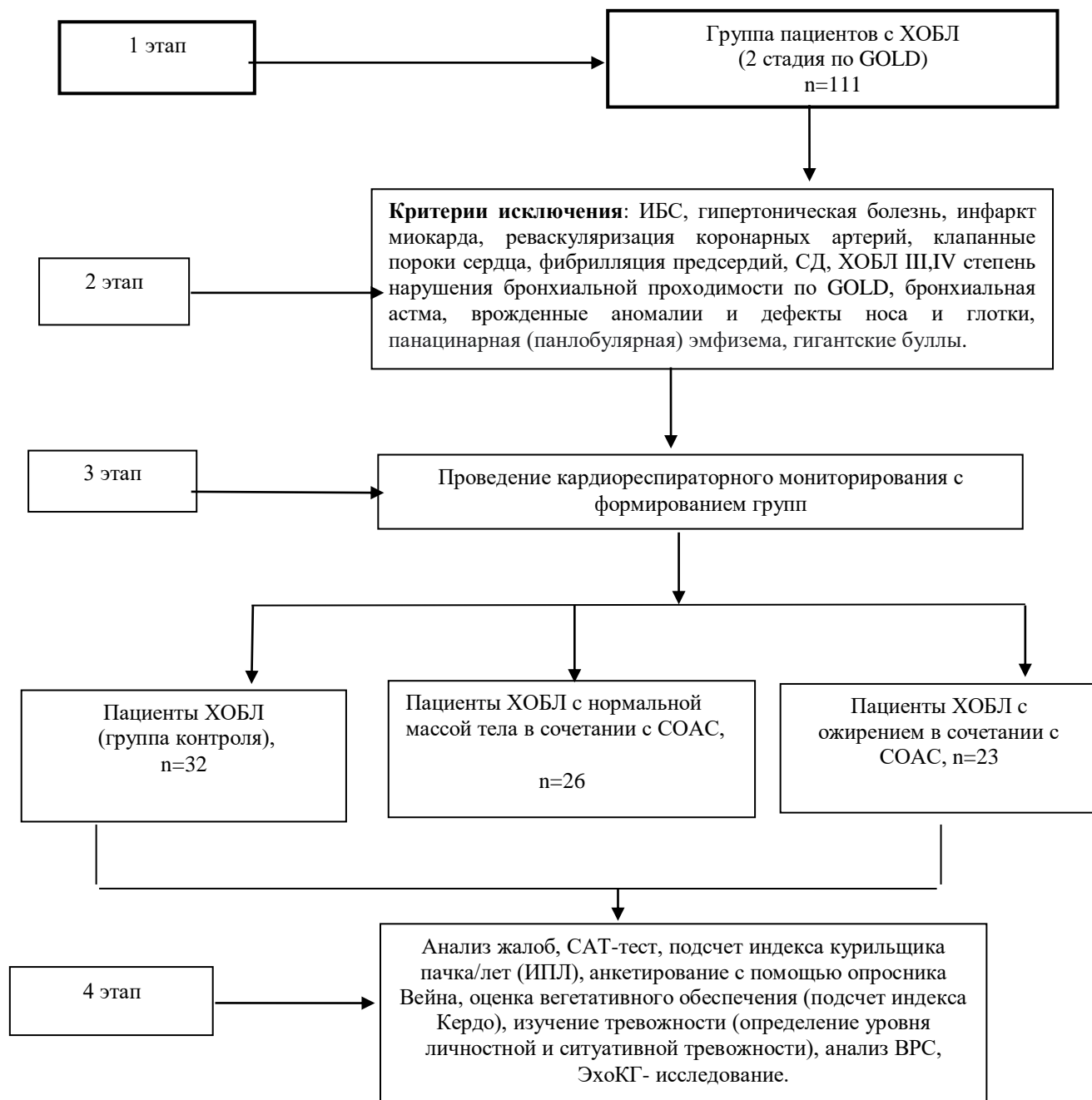


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

Пациенты с ХОБЛ с II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, постбронходилатационное значение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного) в сочетании с СОАС с нормальным весом и ожирением.

Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, анкетирование (САТ-тест, ИК, опросник Вейна А.М., индекс Кердо, шкалы ситуативной и личностной тревожности).

Инструментальные методы обследования: КРМ с анализом электрокардиограммы (ЭКГ), параметров ВРС, оценкой нарушений дыхания; ЭХОКГ, функции внешнего дыхания (ФВД).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10,0 (StatSoft). Для сравнения двух независимых групп пациентов по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей качественных признаков применялся точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Во всех случаях сравнительного анализа различия считались статистически значимыми при значениях уровня статистической значимости $p < 0,05$. При многофакторном регрессионном анализе использовался пошаговый подход с использованием метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности клинических проявлений у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС

Согласно данным, представленным в таблице 1, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и показателям ФВД.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатель	1 группа, n=32	2 группа, n=26	3 группа n=23	p
ОФВ ₁ %	76 [51;72]	61[51;75]	61[51;72]	$p > 0,05$
Возраст, лет	47,5 [42;54]	49,5 [44;57]	53 [45;57]	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	22,5 [21;24]	24 [22;26]	33[31;42]	$p^* < 0,01$ $p^* < 0,001$ $p^{***} < 0,001$

Примечание* - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

В обеих коморбидных группах регистрировалось нарушение дыхания в ночное время, при этом степень тяжести СОАС варьировала от лёгкой до тяжёлой в зависимости от уровня ИАГ (рис. 2,3).

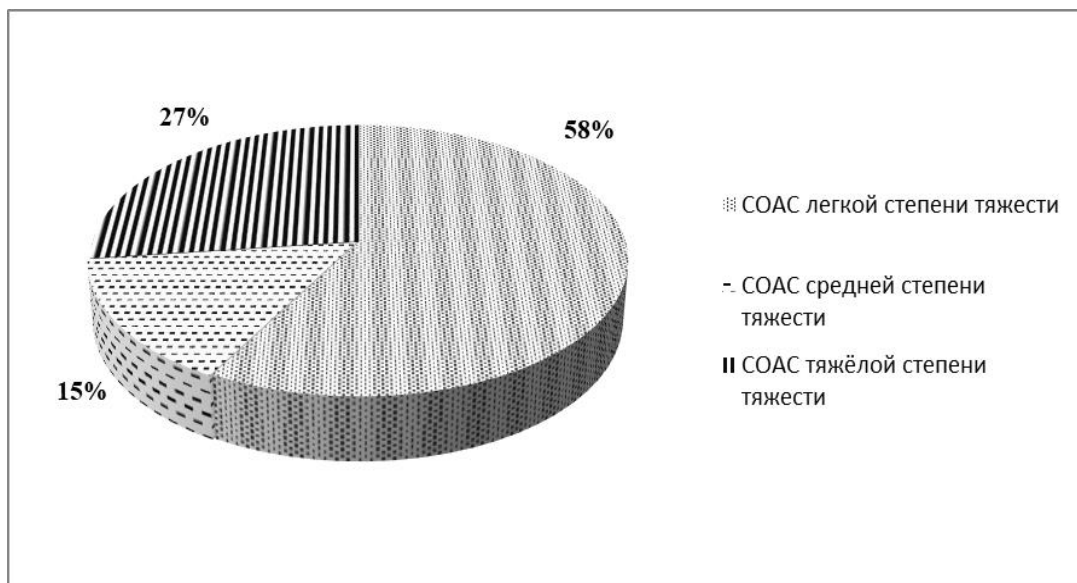


Рисунок 2. Частота регистрации и степени тяжести СОАС у пациентов ХОБЛ с нормальным весом

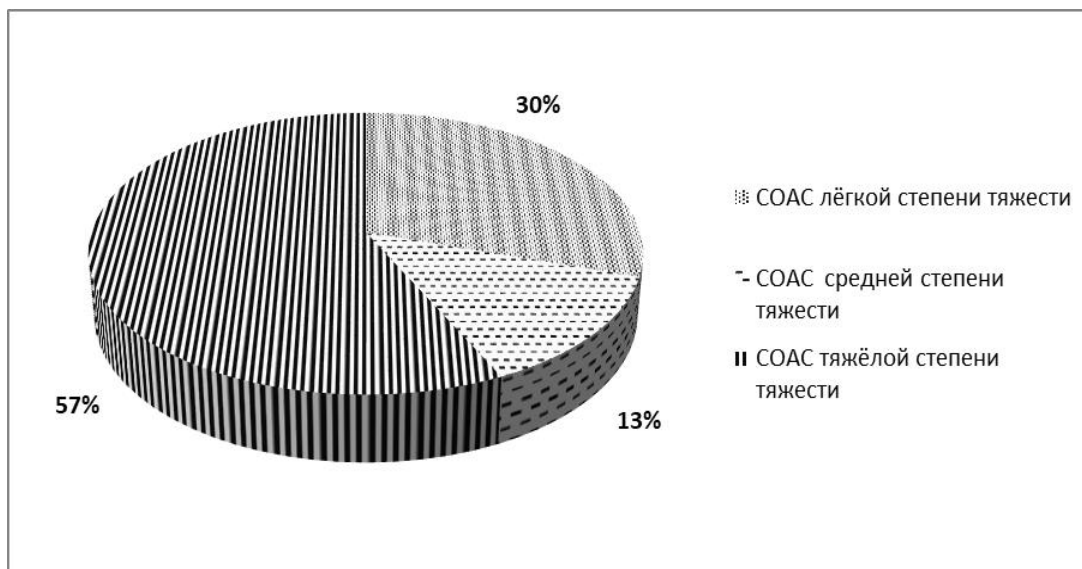


Рисунок 3. Частота регистрации и степени тяжести СОАС у пациентов ХОБЛ с ожирением

Тяжелая степень тяжести СОАС статистически значимо чаще встречалась у пациентов с ожирением ($p = 0,03$), статистически чаще лёгкая степень СОАС регистрировалась у коморбидных пациентов с нормальным весом ($p = 0,05$). Статистически значимого различия по средней степени тяжести СОАС получено не было.

При анализе клинических проявлений, выявлено, что кашель встречался в 63% случаев, одышка – в 75% у пациентов контрольной группы, при этом медиана по САТ-тесту составила 8,5 баллов, что соответствует незначительному влиянию заболевания на состояние здоровья. Во 2-ой группе кашель регистрировался у 88% пациентов, у 80% – одышка; медиана САТ-теста составила 14 баллов, свидетельствуя о более выраженном влиянии заболевания на состояние здоровья (табл. 2).

Таблица 2

Показатели САТ-теста у пациентов с ХОБЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель, баллы	1 группа n=32	2 группа, n=26	3 группа, n=23	p
САТ-тест	8,5 [1;7,5]	14 [11;20]	25 [23;32]	$p^* = 0,0023$ $p^{**} < 0,0001$ $p^{***} < 0,0001$

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p^{**} - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p^{***} - статистическая значимость различий между 1 и 3

При сравнении групп статистическая значимость различий получена по кашлю ($p=0,03$), по симптому одышки различий не выявлено.

В 3-ей группе кашель встречался в 78% случаев, одышка в 100%, медиана по САТ-тесту составила 25 баллов, соответствуя значительному влиянию заболевания на состояние здоровья. Статистическая значимость различий регистрировалась по симптому одышки в 3-ей группе относительно контроля ($p < 0,002$) и данных 2-ой группы ($p=0,045$).

Статистическая значимость различий отмечалась между всеми исследуемыми группами по количеству баллов САТ-теста (табл. 2).

В группе контроля 31% пациентов отмечали обострения заболевания в течение последнего года (критерий - 2 обострения в год), в группе

коморбидных пациентов с нормальным весом частота обострений составила 42%. У пациентов с ожирением обострение регистрировалось в 78% случаев, при этом со статистически значимым превышением с 1 группой ($p < 0,0006$) и со 2 группой ($p = 0,01$). Статистического различия по частоте обострения между 1 и 2 группами получено не было.

Индекс курения (ИК) в группе больных ХОБЛ с ожирением в 1,5 раза превышал показатель группы контроля и в 1,6 раза превышал показатель пациентов 2 - й группы (табл. 3).

Таблица 3

Интенсивность курения по ИПЛ (индекс пачка/лет) у пациентов с
ХОБЛ

Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1 группа, n=32	2 группа, n= 26	3 группа, n= 23	p
ИК (индекс пачка/лет)	22 [10;40]	20 [10;25]	32 [30;45]	$p^{**} = 0,018$ $p^{***} = 0,033$

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p^{**} - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p^{***} - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

**Особенности психовегетативной регуляция у больных ХОБЛ в
сочетании с СОАС**

Для оценки психовегетативной регуляции у исследуемых больных использовались шкала Вейна, расчет индекса Кердо, оценка личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилберга – Ханина.

Количество баллов по шкале Вейна в обеих коморбидных группах статистически значимо превышало показатели группы контроля, при этом без значимого различия между коморбидными группами (табл. 4). Превышение индекса Кердо отмечалось в обеих коморбидных группах относительно группы контроля. Повышение данного индекса отмечалось у

больных с ожирением на 50%, а в случае нормального веса на 54% по сравнению с группой контроля.

Таблица 4

Вегетативный статус у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель (баллы)	1 группа, n=32	2 группа, n=26	3 группа, n=23	p
Шкала Вейна	27,6 ±3,8	44±5,4	45±4,7	p* < 0,0001 p*** < 0,0001
Индекс Кердо	16,8 ±7,0	36,3±4,5	33,3±4,5	p* < 0,001 p*** < 0,001

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

При оценке тревожности у коморбидных групп регистрировалась как личностная тревожность (ЛТ), так и ситуационная (СТ), с отличием по степени выраженности симптомов. Высокая степень ЛТ фиксировалась у пациентов с ожирением в 39% случаев, в группе с нормальным весом у 27% пациентов, умеренная степень ЛТ в 61% и 73% соответственно без статистического различия между группами. В группе контроля ЛТ не была зарегистрирована (рис. 4).

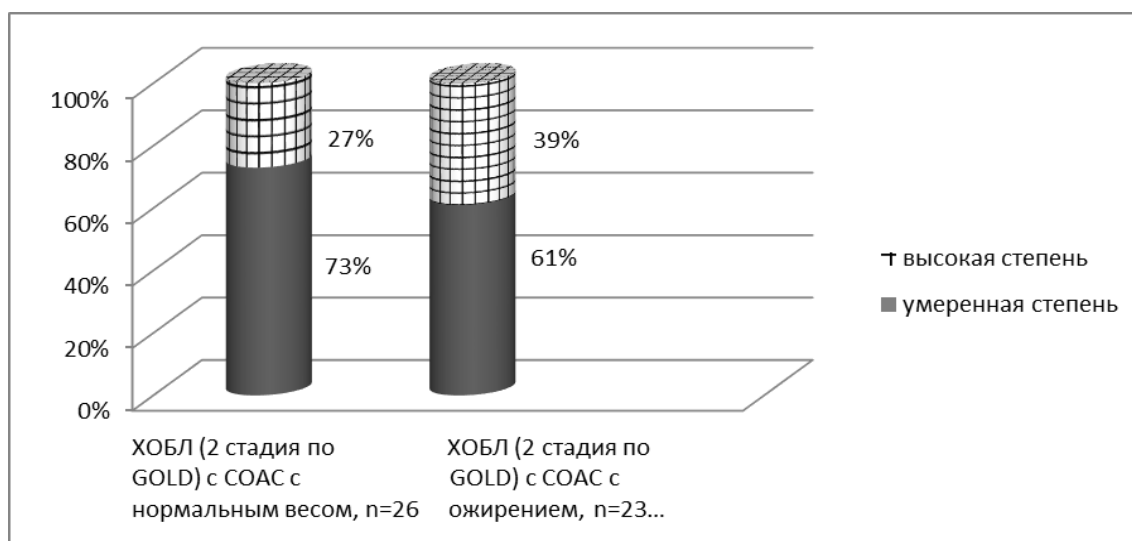


Рисунок 4. Личностная тревожность, степень выраженности у пациентов с ХОБЛ

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами.

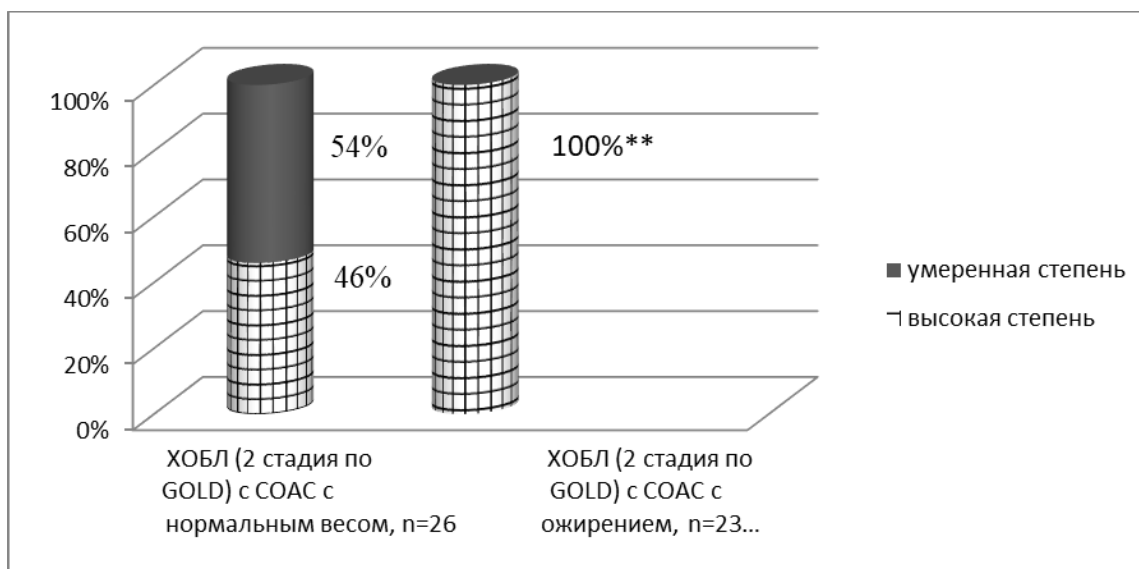


Рисунок 5. Ситуационная тревожность, степень выраженности у пациентов с ХОБЛ

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; р** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; р*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

В группе пациентов с СП с нормальным весом умеренная степень СТ встречалась в 54% случаев, высокая степень СТ – у 46% пациентов (рис. 5). Высокая степень СТ выявлялась у всех больных 3 - й группы, со статистической значимостью различия между коморбидными группами. В группе контроля превышения баллов получено не было.

Оценка нарушений сердечного ритма и особенности ВРС у пациентов ХОБЛ в сочетании СОАС

При анализе временных характеристик сердечного ритма отмечалось снижение данных показателей в обеих коморбидных группах. По показателю SDNN статистически значимое снижение в обоих случаях составило около 19,5% ($p < 0,001$) при сравнении с изолированной ХОБЛ. Снижение уровня SDANN в группе с ожирением составило 15% по сравнению с коморбидными пациентами с нормальным весом ($p = 0,029$) и группой контроля ($p < 0,001$). В группе с ожирением фиксировался низкий показатель rMSSD, он был на 37,5% ниже результатов 1-й группы ($p < 0,0001$). Параметр pNN50 снижался в

обеих коморбидных группах по сравнению с группой контроля в 3 раза (табл. 5).

Таблица 5

Временные показатели ВРС у пациентов с ХОБЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1 группа, n=32	2 группа, n=26	3 группа, n=23	p
SDNN сут, мс	115 [105,5;123]	93 [90;97]	92,5 [85;100]	p* < 0,001 p*** < 0,001
SDANN сут, мс	96 [83,5;127]	96 [82;110]	82 [68;99]	p** = 0,029 p*** < 0,001
rMSSD сут, мс	24 [18;29,5]	18,5 [15;27]	15 [12;17]	p*** < 0,0001
pNN50 сут, %	3 [1;9]	1 [0;3]	1 [1;5]	p* < 0,04 p*** < 0,0001

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

В спектральных показателях отмечалось снижение уровня мощности в диапазоне сверхнизких частот (VLF) в 3-й группе пациентов на 23,3% ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами 2-й группой и в 2 раза с 1-й группой ($p < 0,0001$), в случае сравнения данных между второй и первой группами снижение составило 35% ($p = 0,02$). В обеих коморбидных группах уровни мощности спектров в диапазоне низких частот (LF) и высоких (HF) были снижены почти вдвое по сравнению с показателями 1-й группы. Показатель общей мощности спектра (TP) в 3-й группе был в 2 раза ниже показателя группы контроля ($p < 0,0001$) и на 18% ниже уровня 2-й группы ($p = 0,029$). В случае сравнения между второй и первой группами снижение составило 37,5% ($p < 0,005$). Подтвержденное превышение уровня (LF/HF) отмечено в обеих коморбидных группах, превышение в 3-й группе составило 21%, во 2-й – 19% по сравнению с группой контроля ($p = 0,04$) (табл. 6).

Спектральные показатели ВРС у пациентов с ХОБЛ,
Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1 группа, n=32	2 группа, n=26	3 группа n=23	p
VLF сут, мс ²	1828,5 [1243;2446,5]	1189 [931;1979,5]	912 [654;1053]	p*=0,02 p**=0,01 p***<0,0001
LF сут, мс ²	829,5 [480;1285,5]	498,5 [264;1022]	432 [322;534]	p*=0,03 p***<0,0001
HF сут, мс ²	190 [72,5;425]	92,5 [57;193]	85 [59;89]	p*=0,04 p***<0,00004
LF/HF сут	4,36 [3,02;6,62]	5,38 [4,63;5,29]	5,5 [2,74;7,8]	p*=0,04 p***=0,04
TP	2848 [598,5;1385]	1780 [417;1064]	1461 [1077;1586]	p*<0,005 p**=0,029 p***<0,0001

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

Жизнеугрожающие аритмии (ЖУА) – желудочковые аллоритмированные экстрасистолы по типу бигеминии, тригеминии, квадриминии, желудочковая тахикардия чаще регистрировались в 3-й группе пациентов, по сравнению с пациентами 1-й (p<0,001) и 2-й групп (p=0,0034). Различия по частоте регистрации нарушений ритма сердца получены при сравнении показателей между 1-й и 2-й группами (p=0,0038).

В группе пациентов с ожирением чаще регистрировалась желудочковая экстрасистолия III и IV класса по Lown (рис. 6).

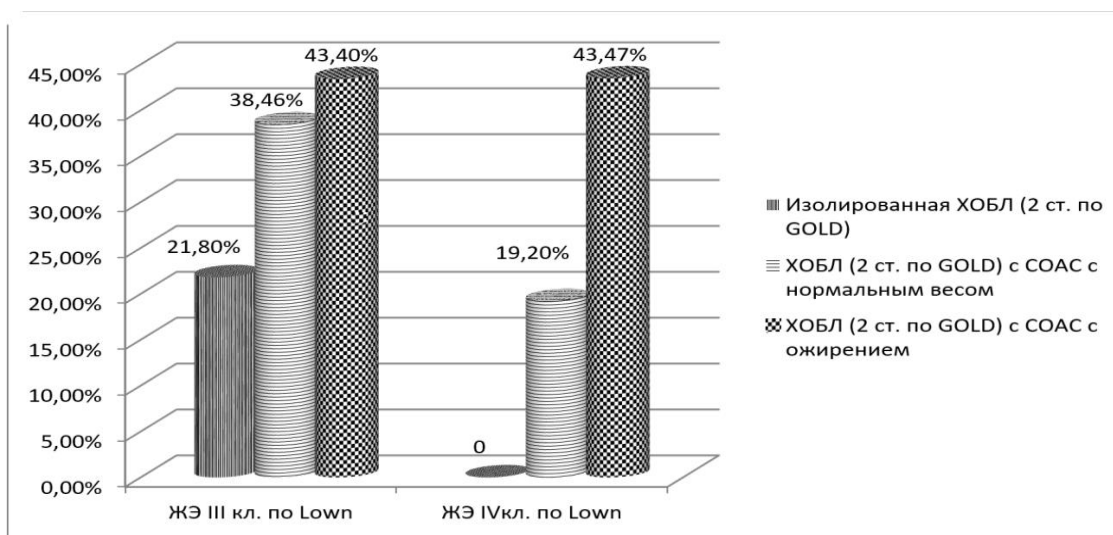


Рисунок 6. Частота регистрации желудочковой экстрасистолии по Lowp в исследуемых группах

В 3-й группе зарегистрированы нарушения проводящей системы сердца: синоатриальная блокада II степени в 17% случаев, атриовентрикулярные (AV) блокады II степени Мобитц I и Мобитц II в 22%, а также единственный случай синдрома слабости синусового узла.

Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС

По данным ЭХОКГ регистрировалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), определяемая по уровню индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Превышение значения ИММЛЖ отмечалось в обеих коморбидных группах, в 30% случаев у пациентов с ожирением и в 7,7% случаев у пациентов с нормальным весом со статистически значимым различием между данными группами ($p=0,04$) (табл. 7).

Таблица 7

Частота регистрации ГЛЖ по ИММЛЖ у больных ХОБЛ

Показатель	1 группа n=32	2 группа, n=26	3 группа n=23	p
ГЛЖ (ИММЛЖ)	0	7,7%	30%	$p^{***}= 0,04$

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) в 73% случаев выявлена в 3-й группе и в 61,5% во 2-й группе со статистическим различием с группой контроля ($p < 0,0001$), ($p < 0,001$) соответственно (табл. 8).

Таблица 8

Частота встречаемости ДДЛЖ у больных ХОБЛ

Группы	Наличие ДД ЛЖ (гипертрофический тип спектра)	Отсутствие ДД ЛЖ (нормальный тип спектра)	p
1 группа, n = 32	6,3%	93,7%	p* < 0,001 p*** < 0,0001
2 группа, n = 26	61,5%	38,5%	
3 группа, n = 23	73%	27%	

Примечание: * - статистическая значимость различий между 2 и 1 группами; p** - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; p*** - статистическая значимость различий между 1 и 3 группами

Диастолическая дисфункция правого желудочка (ДДПЖ) по гипертрофическому типу в 34,8% случаев регистрировалась в 3-й группе и в единичных случаях у пациентов 2-й группы (табл. 9).

Таблица 9

Частота встречаемости ДДПЖ у больных ХОБЛ

Группы	Наличие ДД ПЖ (гипертрофический тип спектра)	Отсутствие ДД ПЖ (нормальный тип спектра)	p
2 группа, n=26	7,7%	92,3%	p* = 0,0053
3 группа, n=23	34,8%	65,2%	

Примечание: p* - статистическая значимость различий между 2 и 3 группами

При анализе ЭХОКГ оценивалось расчетное давление в лёгочной артерии, значимо чаще превышение уровня данного показателя регистрировалось у коморбидных пациентов с ожирением по сравнению с

группой коморбидных пациентов с нормальным весом ($p=0,05$) и группой контроля ($p=0,0057$) (рис. 7).

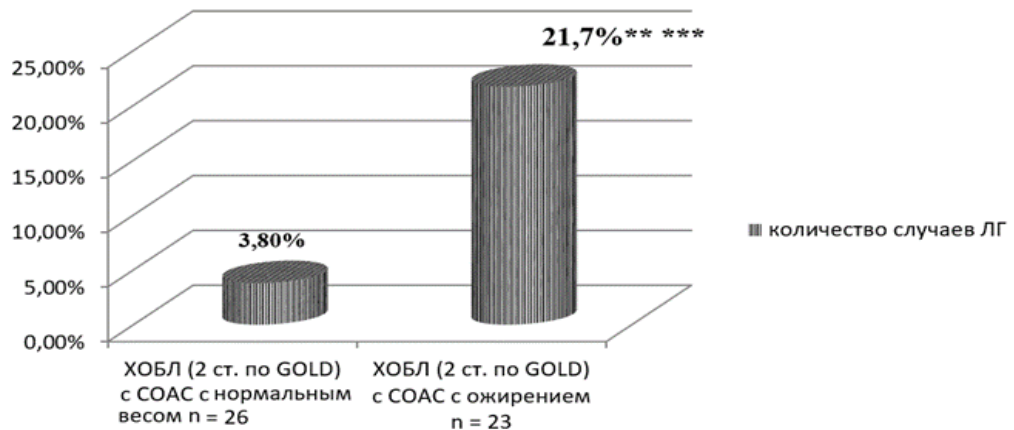


Рисунок 7. Частота встречаемости лёгочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с ХОБЛ и СОАС

Прогнозирование развития лёгочной гипертензии, жизнеугрожающих аритмий и обострения у пациентов с ХОБЛ в зависимости от СОАС

Процессы ремоделирования сердца у пациентов с СП возникают значительно раньше, несмотря на минимальные проявления ХОБЛ. Для оценки степени влияния изученных параметров на риск развития ЛГ у коморбидных пациентов, независимо от веса, нами проведен многофакторный регрессионный анализ. Независимыми маркерами развития ЛГ у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС стали: количество баллов САТ-теста, уровень ИАГ, ИК и количество эпизодов апноэ обструктивного характера (табл. 10).

Таблица 10

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития легочной гипертензии у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС

Показатель	beta*	OR [95% CI]	p
САТ – тест	0,43±0,09	(0,08; 0,39)	0,0001
ИАГ	-0,44±0,11	(-0,11;0,02)	0,000
ИК	0,25 ±0,09	(0,04; 0,1)	0,01
Частота случаев обструктивного апноэ	-0,24 ±0,09	(-0,09; 0,03)	0,02

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Учитывая, что для респираторной патологии характерны нарушения ритма сердца, нами определены предикторы развития ЖУА в коморбидных группах, такие как $ОФВ_1$, показатель ИАГ, спектральный показатель VLF и индекс гипоксемии (табл. 11).

Таблица 11

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования жизнеугрожающих аритмий у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС

Показатель	beta*	OR [95% CI]	p
$ОФВ_1$	$-0,39 \pm 0,13$	(-0,009; 0,003)	0,006
ИАГ	$0,40 \pm 0,17$	(0,006; 0,002)	0,024
VLF	$0,66 \pm 0,24$	(0,00; 0,00)	0,001
Индекс гипоксемии	$-0,51 \pm 0,17$	(-0,01; 0,00)	0,005

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Обострение заболевания является характерной чертой ХОБЛ; плохое качество сна и нарушение сна связано с увеличением обострений. Нами определены предикторы обострения у коморбидных пациентов. Независимыми факторами обострения ХОБЛ стали показатель $ОФВ_1$ и величина индекса гипоксемии (табл. 12).

Таблица 12

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования обострения у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС

Показатель	beta*	OR [95% CI]	p
$ОФВ_1$	$-0,30 \pm 0,13$	(0,0; 0,003)	0,03
Индекс гипоксемии	$0,44 \pm 0,18$	(0,01; 0,004)	0,022

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, коморбидных с синдромом обструктивного апноэ сна с нормальной массой тела в 27% случаев встречается синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести, в 15% случаев средней степени тяжести и в 58% лёгкой степени. При сочетании хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD с ожирением значительно чаще регистрируется синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. У пациентов с ожирением чаще диагностируется одышка (100%), кашель (78%), более высокие значения индекса курения, САТ – теста, а также более высокая частота обострения.
2. У больных при сочетании хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна по сравнению с изолированной хронической обструктивной болезнью лёгких, регистрируется более высокое значение индекса Кердо и количество баллов по шкале Вейна, что свидетельствует о доминировании симпатической нервной регуляции. У коморбидных пациентов выявляется более высокая частота и выраженность личностной и ситуационной тревожности.
3. У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ и ожирением происходит снижение уровня вегетативного обеспечения сердечного ритма, что ведет к ослаблению вагусных влияний на сердечный ритм (отмечается снижение абсолютных значений $rNN50$, $rMSSD$, HF), при одновременном повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (по коэффициенту LF/HF). При этом, в 47,8% случаев регистрируются жизнеугрожающие желудочковые аритмии высоких градаций, против 30,7% случаев в группе хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD с синдромом обструктивного апноэ сна с нормальным весом и 3% при изолированной

хронической обструктивной болезни лёгких. В группе с коморбидной патологией и ожирением достоверно чаще зафиксированы различные варианты нарушения проводимости сердца.

4. При сочетании хронической обструктивной болезни лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением в 21,7% отмечалась лёгочная гипертензия и в 30% случаев гипертрофия левого желудочка. Частота диастолической дисфункции левого желудочка не отличалась в исследуемых группах, тогда как диастолическая дисфункция правого желудочка чаще регистрировалась в группе коморбидных пациентов с ожирением ($p=0,005$).

5. Независимыми факторами риска развития лёгочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, независимо от веса, являются количество баллов по САТ – тесту, повышение уровня индекса апноэ-гипопноэ, индекс курения и количество случаев обструктивного апноэ. Снижение объёма форсированного выдоха в первую секунду, уровень гипоксемии, а также значение индекса апноэ-гипопноэ, спектральный показатель VLF связаны с риском развития жизнеугрожающих аритмий у коморбидных пациентов. Предикторами обострений хронической обструктивной болезни лёгких у коморбидных пациентов, являются снижение объёма форсированного выдоха в первую секунду и величина индекса гипоксемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD при наличии жалоб на дневную сонливость необходимо проведение

кардиореспираторного мониторинга для ранней диагностики нарушения дыхания во сне с консультацией врача сомнолога.

2. Группе коморбидных пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, необходимо проведение суточного мониторинга ЭКГ с оценкой суточных показателей ВРС, анализом нарушений ритма сердца, а также эхокардиографическое исследование для ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы.

3. Пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна показано исследование выраженности психо-вегетативных проявлений с использованием опросника Вейна, подсчета индекса Кердо, заполнение теста Спилбергера – Ханина для определения уровня личностной и ситуационной тревожности с целью коррекции и консультация психотерапевта по показаниям.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России:

1. Вегетативная регуляция сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова, О.А. Щербакова // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 24–28. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/>. (дата обращения:15.02.2018).
2. Некоторые вентиляционные расстройства у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 6. – С. 55–58.

3. Психовегетативная регуляция у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова, О.А. Щербакова // Врач-аспирант. – 2015. – № 4 (71). – С. 77–83.

Публикации в прочих изданиях:

4. Вегетативная регуляция сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Л.С. Гагаркина [и др.] // II съезд терапевтов Забайкальского края : материалы съезда, г. Чита, 13-14 марта 2014 г. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – С. 96.
5. Кошкина М.Ю. Некоторые прогностические критерии прогрессирования дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезни лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. Болезни органов дыхания в сочетании с другими заболеваниями / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, О.А.Щербакова // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса, 14-17 окт. 2014 г., г. Москва / под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2014. – С. 7. – ISBN 978-5-901450-10-9.
6. Некоторые нарушения ритма сердца и проводимости при хронической обструктивной болезни лёгких с синдромом обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова, О.А. Щербакова // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса, 14-17 окт. 2014 г., г. Москва / под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2014. – С. 19. – ISBN 978-5-901450-10-9.
7. Временные и спектральные показатели variability ритма сердца у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова, О.А. Щербакова // IV съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 17-18 марта 2016

- г. / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 33–37.
8. Vegetative regulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea syndrome. International Atherosclerosis Society. Anitschkow Days / M. Koshkina, V. Gorbunov, T. Aksenova, O. Shcherbacova // Symposium of the International Atherosclerosis Society. – June 2 – 4, Russia; St. Petersburg, 2016. – P. 278.
 9. Кошкина М.Ю. Вегетативная регуляция ритма сердца у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких / М.Ю. Кошкина, Т.А. Аксёнова, В.В. Горбунов // Инновации и прогресс в кардиологии. Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, 24-26 сентября 2014 г., г. Казань. – Казань, 2014. – С.50.
 10. Нарушения ритма сердца у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна / М.Ю. Кошкина, В.В. Горбунов, Т.А. Аксёнова [и др.]// Инновации и прогресс в кардиологии. Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, 24-26 сентября 2014 г., г. Казань. – Казань, 2014. – С.262.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВРС – вариабельности ритма сердца
 ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
 ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка
 ЖУА – жизнеугрожающие аритмии
 ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
 ИК – индекс курения
 ИПЛ – индекс пачка / лет
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КРМ – кардиореспираторное мониторирование
 ЛГ – лёгочная гипертензия

ЛТ – личностная тревожность

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха в 1-ю секунду

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СП – синдром перекреста

СТ – ситуационная тревожность

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЭЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХМ – холтеровское мониторирование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

CAT-тест (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ

GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по ХОБЛ)

$\sqrt{\text{rMSSD}}$ – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R-R

SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов RR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ

SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R

TP – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот

PNN50 – доля последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс