

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



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**

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

3.1.18. Внутренние болезни

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
В.В. Горбунов

ЧИТА-2022

Оглавление

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 13 |
| 1.1 Эпидемиология коморбидности хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна | 13 |
| 1.2 Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на клиническое течение, развитие тревожности у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких..... | 19 |
| 1.3 Влияние храпа на вентиляционные нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна | 23 |
| 1.4 Роль дисбаланса вегетативной нервной системы у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна | 30 |
| 1.5 Особенности нарушений ритма сердца и проводимости у пациентов с синдромом перекрёста | 35 |
| 1.6 Особенности ремоделирования сердца при сочетании хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна | 39 |
| ГЛАВА II. Методология и методы исследования..... | 46 |
| 2.1. Клиническая характеристика больных..... | 46 |
| 2.2. Методы исследования..... | 48 |
| <i>Общее клиническое обследование.....</i> | <i>48</i> |
| <i>Методы оценки интенсивности курения.....</i> | <i>50</i> |
| <i>Методы исследования вегетативного статуса.....</i> | <i>51</i> |
| <i>Изучение тревожных расстройств.....</i> | <i>53</i> |
| <i>Кардиореспираторное мониторирование (анализ ЭКГ, параметров вариабельности ритма сердца, оценка нарушений дыхания)</i> | <i>54</i> |
| <i>Эхокардиографическое исследование.....</i> | <i>58</i> |
| <i>Методы изучения функции внешнего дыхания.....</i> | <i>61</i> |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Статистическая обработка полученных результатов</i> | 62 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 63 |
| 3.1. Особенности клинических проявлений у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна..... | 63 |
| 3.2. Психовегетативная регуляция у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна..... | 68 |
| 3.3. Оценка нарушений сердечного ритма, особенности вариабельности ритма сердца у пациентов при сочетании хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна..... | 72 |
| 3.4. Структурно – функциональные изменения миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна | 78 |
| 3.5. Прогнозирование развития лёгочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от синдрома обструктивного апноэ сна..... | 82 |
| 3.6. Прогнозирование жизнеугрожающих аритмий у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна независимо от веса..... | 84 |
| 3.7. Прогнозирование обострения у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна..... | 86 |
| ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 93 |
| ВЫВОДЫ..... | 112 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 114 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 115 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ..... | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 120 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) относится к числу заболеваний, широко распространённых во всём мире, и остается единственным заболеванием, смертность от которого не только не снижается, но и продолжает увеличиваться [130]. ХОБЛ рассматривается как частично обратимое заболевание с экстрапульмональными эффектами, главным из которых является влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [130,257]. Чем больше сопутствующих заболеваний имеется у пациента с ХОБЛ – тем меньше ожидаемая продолжительность жизни [99]. Когда сопутствующей патологией ХОБЛ являются сердечно сосудистые заболевания (ССЗ), то прогноз в данном случае будет более неблагоприятным [62]. На сегодняшний день большое внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС), как состоянию, наиболее чётко ассоциированному с ССЗ.

СОАС – угрожающее дыхательное расстройство, определяемое как период асфиксии во время сна, приводящее к избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [5]. Считается, что СОАС чаще развивается у людей с метаболическим синдромом, однако на сегодняшний день имеется достаточно сведений о развитии СОАС у людей с нормальной массой тела [128]. Сочетание ХОБЛ и СОАС достаточно часто встречающееся состояние в клинической практике [175], D. Flenley в 1985 году, данное сочетание обозначил термином «синдром перекрёста» (overlap syndrome) [123]. Эпидемиологические исследования показывают распространенность синдрома перекрёста (СП) приблизительно у 1% у взрослых мужчин, но сосуществование бессимптомной ХОБЛ и СОАС, вероятно, намного выше [166]. СОАС регистрируется в 4 – 5% случаев у лиц среднего возраста [5]. Более 80% мужчин и 90% женщин с СОАС остаются недиагностированными и нелечеными. Ограничение выдоха, характерное для ХОБЛ с неполной обратимостью обычно прогрессивно развивается и, как правило, связано с

локальным и системным воспалительным ответом, вызванным табачным дымом и другими вредными для окружающей среды частицами или газами [166]. Характерные для СОАС гипоксия и гиперкапния, инициируют каскад повреждения эндотелия сосудов, играющего основную роль в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [205]. Системное воспаление и оксидативный стресс при СП, свидетельствуют о взаимосвязи между обоими состояниями, а также их взаимном влиянии на развитие болезней системы кровообращения. Все это предрасполагает к большей тяжести ССЗ у пациентов с СП [83].

Степень разработанности темы исследования

Имеющиеся на сегодняшний день данные, подтверждают, что пациенты с СП имеют более высокую общую и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ. Аппаратное лечение нарушений дыхания во сне – терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях CPAP – терапия (Continuous Positive Airway Pressure) снижает смертность и число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ [207]. Употребление табака одновременно является фактором риска для ХОБЛ и для СОАС [54]. Активное курение ухудшает функциональное состояние лёгких и ускоряет возрастное падение объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), а доза употребляемого табака способствует ускоренному снижению $ОФВ_1$ [62]. В случае СОАС, табакокурение усиливает клинические проявления апноэ сна, что в свою очередь отягощает течение болезни [195]. На сегодняшний день мало информации о влиянии СОАС на скорость снижения функции лёгких, также не известны причины прогрессирования вентиляционных нарушений при СП. Общеизвестными клиническими проявлениями ХОБЛ являются кашель, выделение мокроты, хрипы и одышка [130], также для ХОБЛ характерны ночные симптомы с нарушением сна [153]. В случае сочетания ночных и утренних симптомов отмечается более высокий уровень тревоги и депрессии [62], наряду с этим пациенты имеют большее количество баллов по САТ – тесту (COPD Assessment Test) [108]. Дыхательный дискомфорт, зависимость от

лекарственных препаратов, чувство страха перед медикаментозной терапией – всё это существенно влияет на качество жизни пациентов с ХОБЛ [62]. Учитывая высокую распространенность данных расстройств, особенно в случае тяжелой и крайне тяжелой формы течения заболевания, доказано большое значение терапии данных нарушений [235]. Одновременно СОАС и депрессия являются общими коморбидными расстройствами [166]. Однако до настоящего времени не исследованы особенности клинических проявлений в случае сочетания ХОБЛ и СОАС, не понятны механизмы тревоги.

Для пациентов с СП характерна повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), в виду того, что каждое заболевание по отдельности способствует повышению симпатической автономной активности. В случае ХОБЛ из – за снижения вентиляционной способности лёгких [49], при СОАС из – за выраженной гиперфункции симпатической нервной системы во время бодрствования и во время сна [125]. Эти пациенты имеют более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ или СОАС [5]. На сегодняшний день остается актуальным вопрос по изучению variability ритма сердца (ВРС), как в случае изолированной ХОБЛ, так и СОАС, в виду того, что имеющиеся сообщения носят довольно противоречивый характер. Вместе с тем отсутствуют данные по оценке ВРС у пациентов с СП.

Известно, что нарушения ритма сердца (НРС), присущие для ХОБЛ, в большинстве случаев определяют прогноз заболевания [94]. В свою очередь гипоксия и гиперкапния, колебания внутригрудного давления и микропробуждения при СОАС ведут к электрической нестабильности миокарда и нарушению его сократительной функции [214]. Помимо часто встречающейся фибрилляции предсердий (ФП) [204], для СОАС свойственны нарушения проводящей системы сердца. На сегодняшний день, имеется немало разноречивых сведений о процессах ремоделирования миокарда, расстройствах систолической и диастолической функции сердца у пациентов страдающих ХОБЛ [43,62] и у пациентов с СОАС [177, 178].

Пациенты с СП имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, ускоренное развитие лёгочной гипертензии (ЛГ), хронической дыхательной недостаточности (ХДН), правожелудочковой недостаточности, нарушение сна, а также высокую летальность в ночное время [155]. Патогенез этих кардиогемодинамических нарушений, в частности симпатовагальной модуляции, структурно - функционального ремоделирования сердца на сегодняшний день мало изучены и механизм этих изменений до конца не ясен.

В имеющейся литературе по СП отсутствуют данные о частоте регистрации данного состояния у пациентов, страдающих ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, о клинических проявлениях, развитии вегетативных расстройств, значении кардиогемодинамических нарушений, изменениях ВРС. Данные нерешенные вопросы обуславливают актуальность скрининга расстройств дыхания у пациентов с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, важность оценки психо-вегетативного статуса, клинических проявлений, уровня тревожности, особенностей структурно - функциональных изменений сердца, анализа ритма сердца. Всё это позволит разработать методы ранней диагностики указанных изменений и выработать подходы к лечению и профилактике данной патологии.

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

Проведено одномоментное поперечное исследование 49 мужчин с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС. Пациенты были сопоставимы по возрасту, но различались по весу. Выполнены клинические и инструментальные методы обследования, полученные данные подвергали статистической обработке. Контрольную группу составили 32 мужчины с изолированной ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, соответствующего возраста. Предметом исследования явились клинические и инструментальные данные исследуемых пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС, которые позволили оценить особенности клинических проявлений, тревожных расстройств, вегетативных нарушений, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, структурных изменений миокарда. Выполнено общеклиническое обследование, исследование вегетативного статуса, тревожных расстройств с помощью опросников и шкал, кардиореспираторное мониторирование, холтеровское мониторирование с анализом вариабельности ритма сердца, эхокардиографическое обследование. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (Протокол №30 от 09.11.2011 г.)

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтического 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».

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 полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой пациентов, применением оптимального количества методов инструментальной диагностики, подтверждена результатами статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 10.0. С целью выявления критериев прогнозирования лёгочной гипертензии, жизнеугрожающих аритмий и обострения проведен пошаговый регрессионный анализ.

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

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

Личный вклад автора

Автором лично разрабатывался дизайн исследования, проводилось клиническое обследование, анкетирование, статистическая обработка, анализ полученных результатов и написание диссертации.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология коморбидности ХОБЛ и СОАС

Помимо широкого распространения ХОБЛ [130,182], неуклонного прогрессирования заболевания и инвалидизации [62], остается важным вопрос поздней диагностики заболевания [182]. Известное международное исследование PLATINO [62] зафиксировало высокий уровень начальной стадии заболевания (GOLD – I), стадии, когда у пациентов отсутствуют респираторные симптомы и диагностика базировалась исключительно на спирометрических показателях. Одновременно были зарегистрированы и клинически значимые стадии заболевания, т.е. (GOLD II – IV). Хотя на сегодняшний день существуют противоречивые данные по распространенности различных стадий ХОБЛ. Согласно исследованию BOLD [62] ХОБЛ (GOLD II – IV стадии) встречается от 5,9% до 19,1% случаев, чаще в возрасте 40 – 49 лет, с увеличением возраста до 70 лет и больше, распространенность составляет 19– 47% для мужчин и 6 – 33% для женщин. По результатам метаанализа Halbert R. J. et al [62] распространённость ХОБЛ (II GOLD стадии) составляет 4,3%, а (III – IV GOLD стадии) 1,2%. Курение табака является главным этиологическим фактором развития ХОБЛ, активное курение ухудшает функциональное состояние лёгких. У взрослых и пожилых людей, курение ускоряет возрастное падение ОФВ₁, при этом ускоренное снижение ОФВ₁ зависит от дозы употребляемого табака [62]. С курением связан риск смерти пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет и курящих более 40 лет с ИК ≥ 50 пачка/лет [28]. Курение запускает каскад патофизиологических процессов: стимуляцию синтеза свободных радикалов и медиаторов воспаления, дефицит ферментов цикла Кребса, снижение синтеза белков. Всё это приводит к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, дефициту энергии и инициации апоптоза клеток. Данный механизм вызывает кислородное голодание органов и тканей не только ССС, но и других органов, полисиндромному поражению и развитию коморбидной патологии. С

курением ассоциировано развитие кардиологических, цереброваскулярных, а также онкологических заболеваний, различной локализации [15].

Риск развития среднетяжёлого течения ХОБЛ у курильщиков с исходно лёгкой ХОБЛ в 5 раз выше, чем у лиц с нормальной спирограммой [158]. При этом высокая распространённость ХОБЛ регистрируется и среди никогда не куривших людей, в 6,2 – 15,9% случаев [62]. Этому способствуют генетические факторы, агрессивное ингаляционное воздействие ингалируемых частиц [130], а также экология жилья, загрязнение атмосферного воздуха, рост и развитие лёгких, оксидативный стресс, пол, возраст, респираторные инфекции, социально - экономический статус, питание, коморбидные состояния [62], климат [8,64].

Развитие обострений является характерной чертой ХОБЛ, при этом частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [62]. Причиной обострения помимо инфекционных факторов могут быть атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины, прием седативных препаратов [62]. Тяжесть обострения у больных ХОБЛ может значительно различаться, как правило, более тяжёлые обострения развиваются у пациентов с более тяжёлым течением заболевания. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, а тяжёлые обострения являются причиной смерти пациентов [62]. В пересмотре документа GOLD в 2011 г., была предложена новая классификация ХОБЛ, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ [130]. Данная классификация учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции согласно данным спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по шкале mMRC (Modified Medical

Research Council) [255] и тесту CAT [108]. При оценке степени риска выбирается наибольшая степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. При наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (т.е. тяжёлого обострения), относит его к группе высоко риска [130].

В последние годы активно обсуждается роль коморбидности, как прогностического маркера течения ХОБЛ [92]. Термин коморбидность, впервые в 1970 году предложил американский врач, исследователь и эпидемиолог Alvan R. Feinstein [121]. Подразумеваются изменения уже существующей клинической картины заболевания, при присоединении другой болезни. Коморбидная патология утяжеляет течение основного заболевания, изменяет привычную клиническую картину, становится причиной осложнений и независимым фактором риска (ФР) летального исхода. Риск смерти у пациента с двумя заболеваниями составляет 5–10%, при наличии 5 болезней возрастает до 70–80% [221]. В более чем половине случаев, причиной летальных исходов при коморбидной патологии являются заболевания ССС [14]. Сопутствующие заболевания при ХОБЛ бывают достаточно частыми: гипертония встречается в 53% случаев, гиперхолестеринемия – 41%, остеоартрит – 26%, расстройство сна – 25%, изжога – 21%, диабет – 19%, депрессия – 17%, тревога – 15%. При этом не было выявлено значимых различий в среднем количестве сопутствующих заболеваний, в зависимости от стадии ХОБЛ.

Таким образом, каждый пациент с ХОБЛ имеет в среднем по два сопутствующих заболевания, практически у каждого одно из них поражает ССС [135]. Чем больше сопутствующих заболеваний имеется у пациента с ХОБЛ – тем меньше ожидаемая продолжительность жизни [99]. Пациенты, страдающие ХОБЛ, имеют ночные дыхательные расстройства в виде СОАС [5]. Плохое качество сна или нарушение сна у пациентов с ХОБЛ, тесно связано с ухудшением состояния здоровья, увеличением частоты обострений, увеличением расходов здравоохранения и высокой смертностью [153]. Ущерб, наносимый ХОБЛ, носит

не только экономический, но и социальный характер, определяемый не только резким снижением качества жизни как самих больных, но и членов их семей, ограничениями трудоспособности и продолжительности самой жизни [62].

СОАС, как медицинская проблема известна давно. Долгое время СОАС не рассматривалось как болезнь. Впервые в 1966 году европейские исследователи дали определение СОАС, как сочетанию собственно эпизодов апноэ с дневной сонливостью [31]. В 1986 году Школой медицины и общественного здоровья, Университета Висконсин – Мэдисон, г. Медисон, штата Висконсин был инициирован протокол популяционного когортного исследования апноэ, с обязательным полисомнографическим исследованием в качестве стандартного метода диагностики. Это послужило началом для широко известного Висконсинского когортного исследования, в 1993 году был принят доклад – постановление, посвящённый проблемам апноэ под названием «Проснись, Америка: сон нации в опасности» [31].

Общеизвестными и главными ФР СОАС считается избыточный вес, определяемый как индекс массы тела (ИМТ), увеличение окружности шеи и тип ожирения, при этом существует положительная зависимость между степенью ожирения и тяжестью СОАС [31]. Апноэ, довольно часто может встречаться у людей с нормальной массой тела. На сегодняшний день, существуют мнения о генетической предрасположенности развития СОАС [128], а также о значимой взаимосвязи между белком, принимающим участие в развитии болезни Альцгеймера, ССЗ и наличием СОАС у пациентов среднего возраста [77]. Следующим общеизвестным ФР СОАС считается мужской пол, встречается в 24% случаев у мужчин и у 9% женщин [5]. Также одной из причин СОАС является курение, с существенным дозозависимым эффектом курения и степени тяжести СОАС [54]. Никотин обладает преимущественно центральным действием, вызывающим нестабильность дыхательного центра, а также нарушение регуляции функционирования глоточной мускулатуры. Одновременно с возможным эффектом усиления воспаления верхних дыхательных путей (ДП) с негативным влиянием на стабильность процессов сна. У курящих лиц, СОАС

встречается чаще по сравнению с некурящими [47]. Стаж курения более 15 пачка - лет усиливает клинические проявления апноэ и существенно отягощает течение болезни [195]. Таким образом, употребление табака является ФР, как для ХОБЛ, так и для СОАС [145]. Злоупотребление алкоголем среди мужчин увеличивает число и продолжительность эпизодов обструкции глотки. Вероятно, данный эффект реализуется через уменьшение активности и чувствительности глоточной мускулатуры к гипоксии и гиперкапнии, а также вследствие угнетающего воздействия этанола на центральную нервную систему (ЦНС) [20].

Отличительными чертами СОАС являются гипоксия и гиперкапния, инициирующие каскад механизмов повреждения эндотелия сосудов, повреждения играющего основную роль в патогенезе атеросклероза и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [204], чем тяжелее СОАС, тем значительнее выражена эндотелиальная дисфункция [6].

Сочетание ХОБЛ и СОАС в качестве отдельного клинического синдрома, был впервые, выдвинут Flenley (1985), который ввел термин «синдром перекрёста» – СП (overlap syndrome) [123], достаточно часто встречающееся состояние в клинической практике, преимущественно у мужчин [62]. На сегодняшний день, не существует крупных эпидемиологических исследований посвященных СП, оценка распространенности СП варьирует довольно в больших пределах от 1,0% до 30% [82,186,251]. Согласно исследованию Mc Nicholas W.T. et al (2013) в случае стабильной ХОБЛ распространенность СП не превышает данные по сравнению с населением, не страдающего ХОБЛ [187]. При анализе поздних работ, пациенты, страдающие ХОБЛ умеренной и тяжелой степени тяжести в 65,9% случаев, имели СОАС [143]. Gothi D. Et al (2015) показал, что пациенты в случае СП чаще имели III и IV стадию заболевания по GOLD, в случае тяжелого обострения заболевания, отмечалось повышение индекса апноэ - гипопноэ (ИАГ) и фиксировались низкие показатели насыщения крови кислородом, пациенты достоверно чаще имели большую массу тела и были младше по возрасту [155]. Одновременно в случае повышенного ИМТ, при незначительной гипоксемии и отсутствии симптомов апноэ, довольно часто

регистрировался СП [133]. При этом уровень ИАГ не зависел от степени выраженности эмфиземы и гиперинфляции, согласно данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Согласно данным Krachman S.L. et al (2016) пол и ИМТ играют роль в степени тяжести СОАС у пациентов страдающих ХОБЛ [115].

Несмотря на эпидемиологическую неопределенность, пациенты с СП имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, ускоренное развитие ЛГ, ХДН, правожелудочковой недостаточности, нарушение сна, летальность в ночное время [62,83,155,250], а также высокую заболеваемость, смертность, плохой прогноз по сравнению с изолированным состоянием [173,207]. Общеизвестно, что у пациентов с СП значительно снижена активность, указывающая на заметное ухудшение качества жизни по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ [136]. Имеющиеся некоторые противоречия по СП, вероятно, связаны с различиями между когортами исследуемых пациентов с ХОБЛ и СОАС, и самими исследованиями. На сегодняшний день реальная цифра регистрации СП остается неизвестной, мнение исследователей расходятся, при этом всех интересует вопрос, имеется ли патофизиологическая связь между ХОБЛ и СОАС или это просто совпадение [82,210,251].

Таким образом, высокая распространенность, социальная значимость и тенденция к увеличению летальности делают проблему сочетания ХОБЛ и СОАС чрезвычайно актуальной. Вместе с тем до настоящего времени исследований, посвященных клиническим проявлениям, тревожным, кардиогемодинамическим, вегетативным расстройствам, структурно функциональным изменениям сердца у пациентов с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС нет. Все это обуславливает необходимость проведения комплексного изучения данной группы пациентов.

1.2. Влияние СОАС на клиническое течение, качество жизни, развитие тревожных расстройств у пациентов с ХОБЛ

Известно, что частота встречаемости ХОБЛ увеличивается с возрастом и проявляется чаще у мужчин [134]. Увеличение распространенности ХОБЛ отмечается также у женщин и молодежи [62]. О выраженности ограничений, которые ХОБЛ накладывает на повседневную жизнь, свидетельствуют результаты исследования *Confronting COPD*. Где каждый пятый из включенных в это исследование пациентов с ХОБЛ, отмечал нехватку воздуха даже в покое, в положении сидя или лежа, а 24% пациентов задыхались при разговоре. Треть пациентов жаловались на одышку при легкой работе по дому, и подавляющее большинство (70%) испытывали одышку при подъеме на один лестничный пролет [135]. Симптомы с течением времени у пациентов с ХОБЛ прогрессируют [130] и оказывают значительное влияние на повседневную деятельность, состояние здоровья и качество жизни [119,153,241]. Основными клиническими симптомами ХОБЛ являются кашель, часто с выделением мокроты и одышка, симптомы чаще беспокоят в утренние часы [130] и могут варьировать в течение суток [268]. В случае выраженности утренних симптомов отмечается ухудшение состояния здоровья и повышение риска обострений заболевания [231,241], пациенты с утренними симптомами чаще имеют нетрудоспособность в течение года [231].

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением выраженности симптомов (одышка, кашель, нарастание числа свистящих хрипов, увеличение продукции мокроты и повышением её «гнойности», появление заложенности в грудной клетке и периферических отёков) [62]. Причинами обострения помимо бактериальной и вирусной инфекции могут быть атмосферные загрязнители, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии (ЛА), бронхоспазм, ятрогенные причины. Повышение резистентности ДП вследствие перибронхиального отёка, является основным механизмом развития острой дыхательной недостаточности (ОДН). На сегодняшний день остаётся мало изучена роль дисфункции левого желудочка

(ЛЖ) в генезе ОДН [62]. Известно, что внутрибольничная летальность пациентов с ОДН на фоне обострения ХОБЛ колеблется от 10 до 29% [62].

Согласно данным общеевропейского опроса за 2011 год, 78,1% пациентов страдающих ХОБЛ сообщали о наличии различной степени выраженности симптомов в ночное время [223], тогда как в 2008 году этот показатель составлял 50% [116]. В дальнейшем было подтверждено, что ночные симптомы характеризуются также выраженными клиническими проявлениями, при этом отмечалось нарушение сна, и было привлечено значительно больше ресурсов системы здравоохранения для лечения данной категории пациентов [153]. В свою очередь была продемонстрирована связь утренних и ночных симптомов со снижением функции лёгких [222,231,241]. Пациенты, получающие терапию и имеющие симптомы в ночные и утренние часы, набирают достоверно большее количество баллов по САТ – тесту [90], для них характерен более высокий уровень тревоги и депрессии, согласно шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [269]. Одновременно регистрируются высокие баллы шкалы CASIS (Sleep quality was assessed using the COPD and Asthma Sleep Impact Scale) [109,268].

Кашель с мокротой является самым распространенным симптомом в ночное время, вследствие снижения потока воздуха, тяжелой бронхиальной обструкции, гиперсекреции слизи и снижения мукоцилиарного клиренса в ночное время [201].

Известно, что ХОБЛ нередко является коморбидной с тревожно–депрессивными состояниями [110], которые встречаются у 8 – 35% пациентов [79], на депрессию приходится 10 – 42% случаев пациентов с ХОБЛ [75]. Этиология депрессии при ХОБЛ неизвестна, предполагается, что существует генетическая предрасположенность, сопровождаемая экологическим воздействием, сочетание самой болезни дыхательных путей и прямого психоневрологического последствия, хронических респираторных заболеваний [197]. Ведущую роль в развитии депрессии играют физиологические факторы, в частности, хроническая гипоксия головного мозга, а также влияние системных эффектов заболевания, оказывающих значительное воздействие на клиническую

картину, проявляющуюся нервно - психическими нарушениями (снижение памяти, депрессия, нарушение сна, появление «страхов») [57]. Доказана взаимосвязь выраженности депрессии и тревоги с обострением ХОБЛ [206], пациенты с тяжелой ХОБЛ в 2,5 раза чаще имеют риск депрессии [240]. Согласно данным исследования КОМПАС (2003) в случае ХОБЛ тревожный спектр преобладал в 54,7% случаев, при этом выраженная депрессия регистрировалась в 30,2% [45,106]. Одним из вариантов расстройств являются соматогенно - психические состояния с манифестными стадиями ХОБЛ с выраженными признаками дыхательной недостаточности (ДН), гипоксемией и гиперкапнией [260].

Депрессия тесно связана с ухудшением функционального состояния организма, с большим стажем курения, а также с повышенной частотой госпитализаций, длительной продолжительностью пребывания в стационаре, увеличением числа консультаций, низкой эффективностью медицинского лечения и преждевременной смертью [85]. Тяжесть депрессивного и тревожного синдромов напрямую связана со снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни [75], существует достоверная зависимость между показателями депрессии и спирометрии, степени активности эндобронхита и скоростными показателями форсированного вдоха и выдоха петли поток – объём [52]. Проявления депрессии и тревоги у пациентов с ХОБЛ усиливаются с возрастом и количеством сопутствующих заболеваний [48]. У пациентов с ХОБЛ, в 68,6% случаев регистрируются более высокие показатели ситуативной и личностной тревожности [23]. Данные виды расстройств широко распространены в случае тяжелой и крайне тяжелой формы течения заболевания, при этом доказана актуальность терапии данных нарушений [235]. Высокий уровень тревоги характерен для пациентов с любой комбинацией симптомов в ночное время, а высокий уровень депрессии присущ любой комбинации симптомов, которые беспокоят как в утреннее, так и в ночное время [201]. Больные с ХОБЛ, с симптомами депрессии имеют высокие баллы САТ – теста по сравнению с пациентами без депрессии, где САТ – тест [144] достаточно высоко коррелирует с

опросником Святого Георгия (St Georges Respiratory Questionnaire–SGRQ) [72]. Ряд авторов подтвердили, что результаты САТ – теста значительно связаны с наличием симптомов депрессии, согласно шкале тревоги и депрессии HADS [73,229].

СОАС и депрессия являются общими коморбидными расстройствами [167], согласно данным Висконсинского когортного исследования для пациентов с СОАС, характерен высокий риск депрессии [225], данные пациенты имеют большую вероятность развития тревожности и депрессии, чем в каких либо других случаях, с развитием в дальнейшем тяжелых последствий для здоровья [31]. При этом степень тяжести СОАС и ожирение достоверно влияют на симптомы депрессии [118]. Помимо основных нейро - когнитивных осложнений отмечается выраженная дневная сонливость, раздражительность, сниженный фон настроения, апатия, снижение памяти и внимания, интеллектуальная деградация [169].

Одновременно существуют и противоречивые мнения, согласно которым расстройство настроения является полифакториальным заболеванием и вряд ли имеет сильную причинно - следственную связь с СОАС [217]. При анализе гендерных особенностей СОАС, уровень тревоги и депрессии у мужчин не превышал референтные значения и не зависел от уровня ИАГ, от массы тела и возраста. В отличие от мужчин, у женщин регистрировались более высокие уровни депрессии и тревоги, и степень их выраженности зависела от степени дыхательных расстройств [217].

Работ посвященных оценке клинических проявлений, тревожно - депрессивных расстройств ХОБЛ в случае сочетания с СОАС на сегодняшний день практически нет. Поэтому интересным является тайваньское исследование за 2016 год [219], целью которого было определение частоты, с которой хроническое обструктивное заболевание лёгких (ХОЗЛ) сочетается с риском развития СОАС. Участникам исследования помимо скрининговых вопросов о ХОЗЛ и респираторных симптомах, задавались вопросы по образу жизни, связанные с риском для органов дыхания – досуг, курение, проводился опрос по шкале mMrs

[256] с заполнением САТ – теста [108], включая вопросы о качестве сна. Главным ограничением данного обзора являлось то, что симптомы СОАС не были подтверждены полисомнографическими исследованиями. Несмотря на это у 29% респондентов был выявлен риск СОАС. Данная группа имела больший ИМТ, достоверно высокие баллы по САТ – тесту, которые сообщали о более выраженном кашле, больших трудностях при дыхании во время подъёма по лестнице, больших ограничениях в повседневной деятельности, меньшей уверенности при выходе на улицу, плохом сне и меньшей активности. Все эти проявления в свою очередь ведут к ухудшению прогноза, способствуют развитию ЛГ и недостаточности правых отделов сердца [207]. На сегодняшний день, это практически все имеющиеся данные о влиянии СОАС на клиническое течение, качество жизни, развитие тревожно - депрессивных расстройств у пациентов страдающих ХОБЛ. Существующие на сегодня исследования, посвящены в основном изолированным состояниям.

Эпидемиологические сообщения о проблемах сна и наличии симптомов в ночное время, при ХОБЛ ограничены. Небольшое количество полученных на сегодняшний день данных показало, что пациенты с ХОБЛ испытывают ряд нарушений во время сна, в частности частые ночные пробуждения, регистрирующиеся в 76% случаев [252]. Анализируя имеющуюся литературу, в настоящее время необходимо большее количество исследований посвященных особенностям клинических проявлений, тревожных расстройств, стратификации рисков у данных пациентов.

1.3. Влияние храпа на вентиляционные нарушения у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС

Депрессия, скелетно-мышечная миопатия, анемия и остеопороз являются системными эффектами для ХОБЛ. Нарушение сна и последствия этого можно рассматривать, как внелёгочные проявления [62]. Известно, что ХОБЛ ассоциируется с плохим качеством сна, дневной сонливостью, бессонницей и ночной десатурацией [111,171]. Воздействие хронических нарушений сна на

легочную функцию у пациентов с ХОБЛ остается малоизученным вопросом. Однако установлено, что лишение сна в течение одной ночи приводит к умеренному достоверному снижению форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) и $ОФВ_1$ [62]. Одной из основных характеристик ХОБЛ является гипоксемия, особенно в ночное время [103], причинами, которой в свою очередь являются гиповентиляция, уменьшение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) и колебания вентиляционно - перфузионных отношений в различные фазы сна.

В свою очередь сон - ассоциированная гипоксемия приводит к повышению давления в ЛА и формированию «порочного круга» [273]. Во время сна наблюдается значительная изменчивость сатурации (SaO_2), т. к. горизонтальное положение в период сна приводит к уменьшению функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ) приблизительно на 10% у здоровых лиц [62]. В результате чего происходит выраженное снижение насыщения артериальной крови кислородом у пациентов с максимальной степенью уменьшения ФОЕ, что способствует резкому снижению «запасов кислорода» и нарушению газообмена [62]. Однако в дальнейших исследованиях не было получено данных, подтверждающих, что снижение дыхательного объёма является основной причиной гипоксемии и нарушения газообмена в период сна у пациентов с ХОБЛ. Было сделано предположение, что уменьшение минутной вентиляции лёгких связано с увеличением сопротивления верхних ДП и уменьшением деятельности дыхательной нервно - мышечной системы [62].

Трудности со сном занимают третье место после жалоб на одышку и усталость, в 36% случаев пациенты сообщают о трудности процесса засыпания, возвращения ко сну, в 76% случаев о более двух пробуждений каждую ночь, более 60% больных испытывают, по крайней мере, однократно плохой сон в течение предшествующих 28 дней [153]. У пациентов с ХОБЛ риск бессонницы в два раза выше и составляет более четверти случаев [160], при этом нарушение сна является хроническим и сохраняется в течение многих лет [111]. Сочетание кашля и хрипов, бессонница и чрезмерная дневная сонливость встречаются в два и почти в два с половиной раза чаще по сравнению с пациентами, не имеющих

респираторные симптомы [171]. Известно, что тяжелое течение ХОБЛ негативно влияет на общее время и эффективность сна, фазу REM сна (фазы сна со сновидениями и быстрыми движениями глазных яблок – Rapid Eye Movement sleep) [252], задержку наступления сна, пробуждение и этапы перехода сна [62].

В случае тяжелой эмфиземы (ОФВ₁ – 28%) показатели дыхательной функции, в частности, ОФВ₁ достоверно прогнозируют качество сна в случае тяжелого течения заболевания [216]. Для пациентов с эмфиземой характерно развитие значительной ночной десатурации, несмотря на адекватную оксигенацию во время бодрствования [62], чаще это, характерно для пациентов с исходно низкой оксигенацией [188], т.е. для пациентов с бронхитическим вариантом заболевания – «синих отечников». При изучении пациентов с преимущественно эмфематозным фенотипом – «розовых пыхтельщиков», не было обнаружено существенной корреляции между изменением качества сна и изменениями ночной оксигенации, включая средние, а также наименьшие показатели насыщения крови кислородом [172].

Одновременно у пациентов с ХОБЛ существует ряд причин, обуславливающих снижение SaO₂, не связанное с СОАС. Помимо снижения ФОЕ, к ним относятся: уменьшение вентиляционного ответа на гипоксию и гиперкапнию, ослабление эффективности механического компонента функции дыхания, снижение реакций при пробуждении, утомление дыхательной мускулатуры, уменьшение влияния на функцию дыхания стимулирующих факторов, увеличение сопротивления верхних ДП, исходно низкий уровень насыщения артериальной крови кислородом [62]. Для больных с ХОБЛ ночная десатурация может быть ассоциирована с более частыми обострениями заболевания [246]. Десатурация является важным клиническим показателем в виду известных неблагоприятных последствий гипоксии, для здоровья. При этом пороговая степень и продолжительность десатурации, связанной непосредственно со сном, приводящей к неблагоприятным последствиям для здоровья, не установлена. До конца не ясен механизм развития ночной десатурации при эмфиземе. Хотя известно, что ночная десатурация является закономерным

результатом вентиляции во сне, при ХОБЛ [113] и самой распространенной аномалией сна, встречающейся от одной до трех четвертей пациентов [168]. Показатель $PaCO_2$ (парциальное давление углекислого газа) является прогностическим критерием ночной десатурации [168]. С течением времени тяжесть и прогрессирование заболевания зависит не только от снижения уровня $ОФВ_1$, но и от более выраженной десатурации в ночное время. У пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ при показателях ($ОФВ_1 < 30\%$) отмечается 20% снижение SaO_2 во время глубокого сна, не связанного с фазой REM сна и снижение на 40% SaO_2 во время фазы REM - сна по сравнению с бодрствованием, с достоверным уменьшением дыхательного объема лёгких [62], соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 65\%$, довольно часто также ассоциируется с десатурацией [251].

В свою очередь СОАС также приводит к прерывистой гипоксии и возбуждению. Повторяющийся характер дыхания приводит к фрагментарному и не восстанавливаемому сну [161]. Около 10 – 15% пациентов с СОАС имеют гиперкапнию в дневное время [1]. У пациентов с $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ дневная гиперкапния, не связанная с другими заболеваниями, регистрируется у 31% больных. В случае сочетания ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) и альвеолярной гиповентиляции в дневное время, где $PaCO_2$ более 45 мм ртст, так называемом синдроме ожирения – гиповентиляции (СОГ) характерны эпизоды апноэ во время сна так и их отсутствие, в ночное время происходит выраженное снижение альвеолярной вентиляции, что соответствует полисомнографическим критериям синдрома гиповентиляции во время сна. Дополнительный вклад в развитие альвеолярной гиповентиляции в случае СОГ вносят снижение центральной инспираторной активности и частые эпизоды обструкции верхних ДП [1]. Интересен тот факт, что избыточная масса тела не является причиной развития гиповентиляции, тогда как при более выраженном ожирении ($ИМТ \geq 50 \text{ кг/м}^2$) дневная гиперкапния имеется у 50% пациентов [1]. Данное состояние ассоциируется с высокой болезненностью и смертностью, причиной которой являются ДН и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) по сравнению с простым ожирением без гиперкапнии [1].

Сон является стресс - тестом для группы пациентов с СП, приводящим к ночной гипоксемии и гиперкапнии [113]. Существуют различные мнения о влиянии ХОБЛ на СОАС и наоборот. Физиологические нарушения сна у пациентов с ХОБЛ вероятно, могут иметь отношение к патогенезу СОАС. Некоторые исследователи подразумевают, что эти нарушения могут быть связаны с аномальным вентиляторным управлением и нестабильностью ДП во время сна [254]. Известно, что пациенты с СП имеют более выраженную десатурацию, связанную со сном [172], по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ с одинаковой степенью обструкции [210], при отсутствии дневной гипоксемии. Одновременно для данной группы пациентов свойственна повышенная степень гиперинфляции, которая ведет к ухудшению сна независимо от апноэ и ночной гипоксемии [149]. При этом гипоксемию, гиперкапнию и ЛГ при СП можно наблюдать как в случае легкой, так и умеренной бронхиальной обструкции в отличие от пациентов изолированной ХОБЛ [210]. В данном случае риск ночной десатурации равен совокупному риску о ткаждого нарушения в отдельности [251]. Для СП характерно частые обострения ХОБЛ. Причиной развития ДН является снижение ФОЕ легких в положении лежа на спине, что вместе с повышенным сопротивлением ДП и сниженным тонусом дыхательных мышц приводит к закрытию мелких ДП, обычно в базальных отделах легких [87].

Большой интерес представляют особенности газообмена и вентиляционные нарушения при СП. Работ, посвященных этому вопросу немного, и они противоречивы. Ещё Phillips В.А. et al в своей работе (1987), показал, что одна ночь потери сна приводит к небольшому снижению $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [215]. В несколько позднеем, проспективном исследовании была обнаружена обструктивная модель спирометрии у 11% пациентов с СОАС (ИАГ >20/час). $ОФВ_1$ и $РаО_2$ были значимо ниже, а $РаСО_2$ достоверно выше, средние показатели SaO_2 в ночное время были значительно снижены, несмотря на отсутствие различия в уровне ИАГ, при этом регистрировалось достоверное увеличение давления в ЛА. Группу пациентов с СП составили мужчины, и они были старше по возрасту [83]. В значительно поздних работах также показатель уровня

дневного PaCO_2 был выше в группе СП по сравнению с изолированной ХОБЛ [202]. Исследований, посвященных вентиляционным нарушениям и особенностям газообмена в случае СП и нормального веса практически нет. В работе Resta O. et al (2002) принимали участие пациенты с СП без ожирения и гиповентиляции, а также пациенты имеющие изолированно СОАС и ХОБЛ. В группе СП отмечался достоверно высокий уровень PaCO_2 по сравнению с изолированными состояниями, где ИАГ был несколько ниже в коморбидной группе. При этом пациенты с СП имели значительно менее выраженный характер обструктивных нарушений по сравнению с ХОБЛ. Прогнозированию высокого PaCO_2 способствовали следующие паттерны – уровень PaO_2 , затем уровень OФВ_1 и вес. Авторами был сделан вывод, что сочетание избыточной массы тела и снижение функции лёгких связано с гиперкапнией в случае СП [148]. В дальнейшем, Lopez-Acevedo M. N. et al (2009) при обследовании аналогичных групп, не выявил существенных различий по показателям среднего PaCO_2 и ИАГ у пациентов с СОАС и СП. У исследуемых групп гиперкапния достоверно коррелировала с худшим показателем ИАГ и худшей ночной десатурацией. Во время фазы REM - сна у пациентов с $\text{OФВ}_1 < 80\%$ достоверно выше был показатель ИАГ, чем у пациентов с более высоким OФВ_1 [100]. В известном исследовании Sleep Heart Health Study (2003) в случае СП (сочетание СОАС и ХОБЛ II стадия по GOLD с нормальным весом) были более выражены: ночная десатурация, продолжительность гипоксемии и нарушения сна, по сравнению с изолированным состоянием. Одновременно было высказано мнение, что ХОБЛ не является ФР для СОАС и наоборот [251]. Sharma V. et al (2011) показал высокое распространение СОАС среди пациентов с ХОБЛ, обусловленное ожирением, при этом снижение лёгочной функции не являлось независимым ФР СОАС [202].

Несмотря на имеющиеся, противоречивые данные по СП, в частности, по вентиляционным нарушениям, особенностям газообмена, очевидно, то, что для СП характерно длительное время сохраняющаяся десатурация, низкие показатели средней десатурации по сравнению с изолированной СОАС [263]. На сегодняшний день не существует критериев оценки диагностики СОАС в случае

ХОБЛ. Так как тенденция к десатурации у пациентов с ХОБЛ, влияет на диагностику СОАС. В виду того, что небольшое изменение PaO_2 , происходящее во время сна, будет отражено как большее изменение насыщения кислородом. Другими словами, у двух пациентов с одинаковой склонностью к коляпсу верхних ДП, но в ситуации, когда один здоровый, а другой с ХОБЛ могут иметь очень разные уровни кислорода [113]. Пациенты с СОАС попавшие в группу СП имеют высокую вероятность более серьезных последствий [172], в частности высокую вероятность смерти, несмотря на проводимую CPAP-терапию [224].

Ведение больных с СП представляет собой сложную задачу. Помимо оксигенотерапии широкое применение имеет одноуровневая вентиляция легких (CPAP – терапия) и двухуровневая вентиляция легких (BiPAP – терапия) [112]. Существуют разные мнения относительно применения CPAP-терапии при СП. Например, по данным Marin J.M. et al (2010) не было выявлено различий в смертельных исходах, сердечно - сосудистых катастрофах в случае применения данного метода лечения, так и без него [207]. Существуют данные об отсутствии пользы CPAP –терапии у пациентов с СП, несмотря на проводимое лечение было обнаружено снижение функции лёгких, при этом была выявлена сильная корреляция между средними часами использования CPAP-терапии в день и уменьшением процента $ОФВ_1$ [200]. Однако согласно более поздним публикациям, у пациентов с СП, использующих CPAP-терапию, отмечалось снижение смертности по сравнению с пациентами, не получающими CPAP – терапию [152]. Jaoude P. et al. (2014) обнаружил, что применение CPAP –терапии в данной группе пациентов, улучшает результаты в том случае, если у пациентов была выражена гиперкапния [170].

Для улучшения альвеолярной вентиляции в случае наличия ХДН у пациентов с СП и дневной гиперкапнией показан более активный метод респираторной поддержки. В данном случае BiPAP – терапия, в 27% случаев возникает потребность в двухуровневой вентиляции легких и лишь в 8,3% необходимость дополнительной подачи кислорода в дыхательный контур [38]. При выборе метода респираторной поддержки, с потребностью в высоком уровне

лечебного давления больных с СП, необходима оценка выраженности обструкции нижних дыхательных путей, степени и формы ХДН, наличия и выраженности клинических, функциональных и лабораторных признаков альвеолярной гиповентиляции. Двухуровневая вентиляция легких более эффективна у больных с СП, дневной гиперкапнией, гипоксемией, по сравнению с СРАР – терапией [261], учитывая, что гипоксемию, гиперкапнию и ЛГ при СП можно наблюдать в случае легкой, так и умеренной бронхиальной обструкции в отличие от пациентов изолированной ХОБЛ [210].

На сегодняшний день остается открытым вопрос о возможных предикторах прогрессирования обструктивных нарушений у пациентов с СП, в случае минимальных клинических и вентиляционных проявлений ХОБЛ, в частности, при II стадии заболевания, согласно GOLD.

1.4. Роль дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС

В последние годы исследователи обращают пристальное внимание на роль ВНС в патогенезе психосоматического статуса пациентов с патологией ССС и дыхательной систем. В 2001 году, впервые была описана взаимосвязь между симпатической активностью и хронической респираторной недостаточностью с изменением симпатовагального баланса [183]. У пациентов, страдающих ХОБЛ в любой стадии заболевания, в виду снижения вентиляционной функции лёгких увеличивается активность симпатической вегетативной нервной системы (СВНС) [49], что ведет к снижению ВРС по сравнению со здоровыми лицами, прогрессированию вегетативной денервации сердца и к риску внезапной смерти у данной категории больных [138]. Существует связь между слабовыраженным системным воспалением и симпатической активностью при ХОБЛ [90], в случае острого обострения заболевания также отмечается увеличение уровня симпатического возбуждения [140]. По мнению некоторых авторов, длительное применение β - агонистов увеличивает синтез цитокинов, TNF- α , IL-6 в миокарде,

что способствует существенным сдвигам variability сердечного ритма у больных ХОБЛ, систематически получающих бронхолитическую терапию β -агонистами [190]. Несколько поздние работы показали, что степень нарушения ВРС коррелирует с тяжестью заболевания и вероятно не зависит от приема антихолинергических или адренергических препаратов [234]. Особенно выраженное снижение ВРС отмечается при тяжелом течении ХОБЛ и в случае обострения [68], а также у пациентов, у которых в дальнейшем отмечается прогрессирование заболевания и нарастание признаков декомпенсации хронического лёгочного сердца (ХЛС) [33]. Доказана достоверная взаимосвязь вегетативной модуляции сердечного ритма от бронхиальной проходимости [211], в частности от уровня ОФВ₁ [75].

При анализе ВРС в случае обструктивных заболеваний легких (ОЗЛ) отмечается снижение временных показателей (pNN50), спектральных показателей (HF), а также снижение общей мощности спектра Tr, помимо зависимости от бронхообструктивного синдрома, показатели зависят от продолжительности заболевания, наличия ХЛС и хронической сердечно-лёгочной недостаточности, все это свидетельствует о дисбалансе ВНС со снижением влияний парасимпатической части [33,35,90,140,183]. Также отмечается снижение практически всех показателей временной области у больных с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами при этом исследуемые группы, были сопоставимы по возрасту, ИМТ, наличию АГ, различие было лишь по числу курильщиков [138]. В случае тяжелого течения заболевания отмечается снижение временных показателей таких как (SDNN, rMSSD, pNN50) и изменение спектральных характеристик в виде увеличения высокочастотного компонента и соотношения LF/HF [33].

Имеющиеся на сегодняшний день исследования, посвященные изучению ВРС у больных с ОЗЛ противоречивы. В некоторых работах не было выявлено симпатической гиперреактивности у пациентов с ХОБЛ и не установлено взаимосвязи между изменениями показателей ВРС и степенью тяжести течения ХОБЛ [157]. При ХОБЛ помимо снижения низкой (LF) и высокой частоты (HF)

отмечается уменьшение соотношения LF/HF, указывающее на потерю контроля ВНС над ВРС [125]. Оценивая вариабельность кардиореспираторного паттерна при ХОБЛ с учетом стадии заболевания, было зарегистрировано снижение вариабельности в случае тяжелой стадии заболевания. При легкой и среднетяжелой стадии ХОБЛ коэффициент вариации сердечного ритма был снижен на 3,7%, при тяжелой стадии на 2,5%. Отмечалось преобладание симпатической модуляции сердечного ритма, что проявлялось увеличением отношения низко и высокочастотных составляющих ВРС. Больные с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ практически не различались по выраженности нарушений кардиореспираторной вариабельности [27]. Существуют работы, где показатели ВРС были ассоциированы не со степенью бронхиальной обструкции, а с другими признаками тяжести заболевания, такими как толерантность к физической нагрузке, уровнем гипоксемии [96].

Известно, что курение изменяет баланс ВНС в сторону преобладания симпатического влияния, пациенты длительное время, злоупотребляющие никотином имеют показатели ВРС, значительно ниже нормы, а соотношение LF/HF выше по сравнению с некурящими [97]. Конституциональные особенности также влияют на параметры ВРС, с увеличением массы тела уменьшается активность парасимпатической части ВНС, а с уменьшением массы тела ее активность повышается [271]. Для пациентов с ХОБЛ характерно отсутствие закономерных циркадных изменений ВРС, как проявление постоянной симпатической активации, что в свою очередь является причиной развития НРС [35].

При СОАС отмечается снижение качества ауторегуляции системы сердце – лёгкие: повышение порога чувствительности барорефлексов и уменьшение дыхательных осцилляций кривой ВРС [107]. В исследованиях последних лет, продемонстрирована несбалансированность автономной нервной системы у пациентов с СОАС с повышением мощности низкой частоты (LF) и высоким уровнем LF/HF в зависимости от ИАГ [98,124,230], были отмечены высокие показатели общей частоты (TF), VLF [89,230], однако не было получено

достоверного изменения мощности высокой частотности (HF) [124]. Повышение LF регистрируется в ночное время, в виду того, что во время сна симпатические влияния ослабевают с одновременной тенденцией снижения мощности спектра всех частот, снижение временных (RMSSD) показателей в зависимости от тяжести СОАС [17]. В случае позиционной одышки, при нарушении прохождения воздуха также регистрируется усиление вегетативного тонуса, при этом показатель LF/HF коррелирует с тяжестью СОАС [124]. Для СОАС характерно увеличение компонента (VLF) [88], уровень которого сочетается с уровнем гипоксии. В то время как в Канадском исследовании (2003) при анализе спектральных показателей, в частности ночных LF и HF у пациентов с СОАС зависимости от степени тяжести синдрома, получено не было. Однако стандартное отклонение LF/HF было выше в случае тяжёлого и умеренного СОАС по сравнению с лицами, не имеющими СОАС. При этом группа пациентов, получавшая CPAP – терапию, также имела высокие показатели симпатовагального баланса. Изменения LF/HF и его стандартное отклонение предполагает увеличение симпатического тонуса и диссонанса симпатоактивности в случае умеренного СОАС [139]. Данные по поводу СОАС с акцентом на ВРС за последние годы разноречивы. Некоторые авторы считают, что индексы частотной области более информативны, при оценке изменений симпатического баланса по сравнению с индексами временной области [230]. По мнению других, ряд мощностей во временных показателях снижаются у пациентов с СОАС, что в свою очередь отражает потерю природных периодических изменений ЧСС [151,156, 179,189]. Еще в 1999 году, Roche F.et al, проводя анализ временной области ВРС, показал, что временные показатели являются мощным инструментом в исследовании СОАС, различие между дневными и ночными значениями выбранных переменных являлись более мощными предикторами, чем ночные значения в отдельности. При этом ни одно из значений во временной области, рассчитанное в течение дневного периода не достигало статистической значимости. Таким образом, анализ временной области вариабельности ЧСС, является эффективным инструментом в постановке

диагноза СОАС с чувствительностью до 90% [244]. Согласно данным Европейского протокола по внезапной сердечной смерти, в случае респираторной патологии вне зависимости от сопутствующих заболеваний сердца и сосудов, регистрируются случаи внезапной смерти у лиц страдающих апноэ, чаще это встречается у пациентов с ХОБЛ [61].

Для каждого заболевания в отдельности характерно повышение симпатической нервной деятельности, пациенты, страдающие обоими расстройствами, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с пациентами с ХОБЛ или СОАС изолировано [91], при СП чаще регистрируются ночные тахикардии и высокая летальность в ночное время [265]. На данный момент, симптовагальная модуляция у пациентов с СОАС и ХОБЛ мало изучена; тем не менее, некоторую помощь в этом вопросе может оказать проведенная аналогия пациентов, страдающих одновременно сердечной недостаточностью и СОАС. Данная группа пациентов имеет повышенную дневную активность СВНС, по сравнению с пациентами, имеющими только сердечную недостаточность [191]. Согласно результатам Taranto –Montemurro L. et al (2016), у пациентов с ХОБЛ (легкой и средней степени тяжести) в случае сочетания с СОАС тяжелой степени, отмечалось значительное снижение высокочастотной мощности (HF), и значительное повышение низкочастотной мощности (LF) по сравнению с изолированными состояниями, фиксировалось высокое соотношение LF/HF. В случае сочетания СОАС и ХОБЛ пациенты имели более высокую симпатическую модуляцию и более низкую парасимпатическую модуляцию ВРС по сравнению с изолированными состояниями [91].

На сегодняшний день изучение показателей variability ритма у пациентов с СП остаётся актуальным вопросом в определении возможных предикторов развития фатальных аритмий, что может играть ключевую роль в профилактике заболеваемости и смертности у данной категории пациентов.

1.5. Особенности нарушений ритма сердца и проводимости у пациентов с синдромом перекреста

Согласно исследованию UPLIFT [91] причина смерти более чем у половины пациентов с ХОБЛ, не связана с легочной патологией. В 27% случаев причина смерти ассоциируется с ССЗ, НРС, которые в свою очередь определяют прогноз [2,3]. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в известном датском исследовании Copenhagen City Heart Study, где указано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой НРС [62]. Смертность от ХОБЛ составляет 14% в период обострения заболевания, при этом ведущей причиной внезапной смерти является различная степень дисфункции миокарда, а независимыми факторами смертности возраст, альвеоло-артериальный градиент, превышающий 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, ФП [62]. Распространенность НРС колеблется в пределах 67 – 89% больных ХОБЛ с ДН [94], характерны парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС) – в 58,3% случаев [66], одновременно могут регистрироваться и желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) [65]. Мерцательная аритмия (МА) чаще встречается у больных ХОБЛ, по сравнению с общей популяцией [25], предсердные НРС ассоциированы с высоким риском развития ФП [39]. Аритмии регистрируются у 23,5% больных ХОБЛ, 70% из которых составляет ФП, в том числе, 50 % перманентная форма [46], при отсутствии в анамнезе указаний на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). При уровне $ОФВ_1 < 60\%$ от должного, ФП регистрируется в два раза чаще [62].

Предикторами летальных исходов у пациентов с ХОБЛ, являются содержание кислорода в плазме крови и уровень физической активности [74]. Неблагоприятным прогнозом для течения ХОБЛ является развитие мультифокальной предсердной тахикардии, которая ассоциируется в значительной степени с развитием ДН [62], а наличие аритмии с более высокими баллами САТ – теста [73].

Эксперты ВОЗ констатируют, что более чем у половины больных ХОБЛ, течение заболевания осложняется развитием ХЛС [62], что в свою очередь является частой причиной возникновения желудочковых форм НРС. Желудочковые аритмии (ЖА) наблюдаются у 48 – 74% пациентов с ХЛС, при этом характерно развитие аритмий высоких градаций (эпизоды желудочковой тахикардии, частые, групповые, политопные ЖЭ) в 68 – 93% случаев [62]. НРС и проводимости встречаются у 31,56 % пациентов с тяжёлой ХОБЛ в фазе декомпенсации и выраженной ДН. Среди нарушений проводимости преобладает блокада правой ножки пучка Гиса (полная у 2,16%, неполная у 4,98%), полная блокада левой ножки пучка Гиса у 1,21% пациентов, реже регистрируется синоаурикулярная блокада II степени (0,35%) и атриовентрикулярная блокада I степени (0,70%) [24]. К главным факторам, провоцирующим развитие аритмий, относятся – воздействие лекарственных средств, которые назначаются больным ХОБЛ, а также дисфункция автономной проводящей системы сердца, ИБС, АГ, дисфункция левого и правого желудочков, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии [62]. Следует отметить, что, несмотря на достаточно большое количество работ посвященных НРС, при ХОБЛ, все они носят противоречивый характер, по частоте регистрации того или иного вида нарушения. Так, например, по данным Granada J. et. al., (2000) частота регистрации аритмий не зависела от фазы заболевания [159], а неустойчивая желудочковая тахикардия регистрировалась лишь в 27 % случаев [276].

Противоречивые данные по пациентам с ОЗЛ, вероятно, обусловлены различными когортами пациентов, принимавших участие в исследованиях, а также применением различных методов обследования. Не оставляет сомнения тот факт, что нарушения дыхания во сне имеют проаритмические эффекты и могут привести к возникновению острой сердечной смерти или более ранней смертности [249].

В свою очередь сердечные аритмии часто встречаются и у пациентов с СОАС, при чем частота аритмий увеличивается с нарастанием степени тяжести СОАС [84,98]. Тяжесть аритмического синдрома имеет тесную корреляционную

связь с минимальным значением сатурации оксигемоглобина, риск внезапной смерти во сне от сердечно-сосудистых причин возрастает параллельно увеличению индекса дыхательных расстройств (ИДР) [93]. Аритмии сердца, ассоциированные с СОАС, являются следствием рефлекторного ответа на эпизоды апноэ или гипопноэ, при этом рост симпатической активности может приводить к повышенной возбудимости миокарда, лежащей в основе аритмии. Развитие аритмии в данном случае возможно и при отсутствии анатомических дефектов проводящей системы сердца [6]. Минимальные значения сатурации оксигемоглобина и наибольшее количество эпизодов апноэ отмечается в фазе быстрого сна, при этом НРС появляются исключительно в фазе апноэ или вскоре после него, что непосредственно демонстрирует их взаимообусловленность [194]. Одновременно встречаются данные, согласно которым высокая частота регистрации НРС у пациентов с СОАС характерна и в период бодрствования [70]. Гипоксии отводится ведущая роль в электрической нестабильности миокарда и нарушении его сократительной функции. Помимо гипоксии и гиперкапнии пусковыми факторами являются колебания внутригрудного давления и микропробуждения [214]. Распространенность ЖА находится в широких пределах и определяется содержанием оксигемоглобина [18], при уровне SaO_2 менее 60% отмечается увеличение количества ЖЭ в три раза, по сравнению с пациентами с сатурацией выше 90% [120]. Наиболее часто встречающейся аритмией у пациентов с СОАС являются циклические колебания частоты сердечного ритма с эпизодами его урежения во время апноэ и увеличением ЧСС при возобновлении дыхания. Такая синусовая аритмия регистрируется более чем у 75% больных, синусовая брадиаритмия встречается в 80% случаев [26], затем по частоте регистрации встречается наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность [137]. В случае тяжелого течения СОАС встречается неустойчивая желудочковая тахикардия и комплексная эктопическая активность [100]. Известно, что одной из основных причин внезапной смерти во сне, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний являются брадиаритмии и желудочковые тахиаритмии [69]. Ожирение и величина ночной десатурации (важная

патофизиологическая составляющая СОАС являются независимыми ФР развития ФП у лиц моложе 65 лет [204]. Однако не во всех исследованиях была получена прямая зависимость между НРС и степенью тяжести СОАС [59]. Например, в исследовании Flemons W. Et al (1993) не было отмечено явной связи между аритмиями и апноэ. Оказалось, что сложные НРС достоверно чаще регистрируются в группе пациентов без СОАС по сравнению с пациентами с СОАС, за исключением случаев синдрома слабости синусового узла. При этом пациенты в группе с СОАС были старше, имели более высокий ИМТ, страдали АГ и отмечалось более значимое снижение показателей сатурации крови (до 60%) [122]. Несмотря на противоречивые данные, на долю ЖА и нарушений проводимости сердца у пациентов с СОАС приходится от 9 до 66% случаев [86]. Нарушения синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) проведения встречается в среднем у 30% пациентов СОАС, сердечного импульса у 7,1% [238], на долю ареста синусового узла приходится до 10% наблюдений [137]. Из 60 обследуемых пациентов с диагностированным СОАС, у 5% была зафиксирована АВ - блокада II степени I типа [93]. Так, например, при обследовании пациентов с электрокардиостимулятором (ЭКС), не имевших диагностированного нарушения дыхания во сне, при дальнейшем обследовании в 59% случаев, был верифицирован диагноз СОАС. СОАС был выявлен у 58% пациентов с синдромом слабости синусового узла, у 68% – с полной АВ - блокадой, у 50% пациентов с дилатационной кардиомиопатией [144].

Учитывая, что на сегодняшний день, среди всех методов лечения СОАС наибольший эффект имеет СРАР – терапия [71], у пациентов получавших СРАР – терапию, развитие новых пароксизмов регистрировалось на 42% реже, чем в контрольной группе [203]. Несмотря на несколько противоречивый характер сообщений, связанных с НРС при СОАС, полученные отрицательные результаты, объясняются, вероятно, тем, что аритмия — это патология, которая может встречаться как у здоровых, так и у людей страдающих ССЗ. Кроме того, сон — это состояние организма, характеризующееся специфическими условиями регуляции, которые также могут влиять на развитие аритмий [19].

Для СП характерны ночные тахикардии, более высокая ночная смертность, снижение выживаемости в сравнении с изолированными ХОБЛ и СОАС. [207,265]. На сегодняшний день, неизвестно, чем это обусловлено. Есть предположение о влиянии СОАС на избыточные сердечно-сосудистые события, в частности на сосудистые изменения при ХОБЛ в виду артериальной жесткости [208]. Учитывая малое количество данных о характере и частоте НРС, проводимости в случае СП, остаются невыясненными причины таких событий. Для объяснения и четкого разграничения рисков развития НРС и проводимости при СП требуются дальнейшие исследования.

1.6. Особенности ремоделирования сердца при сочетании ХОБЛ и СОАС

Как известно ХОБЛ сопровождается развитием лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ), развитие, которой является прогностически неблагоприятным осложнением заболевания [62]. Основным критерием наличия ЛГ является повышение среднего давленияс ЛА более 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца в покое и более 30 мм рт.ст. при физической нагрузке. ЛГ может быть диагностирована при превышении систолического давления ЛА (СДЛА) свыше 35 мм рт. ст. [267].

Истиной распространенности ЛГ в общей популяции больных ХОБЛ точно не известно, так как исследований с катетеризацией центральных вен в большой выборке больных ХОБЛ никогда не проводилось [62]. Причиной развития ЛГ в первую очередь является артериальная гипоксемия, полицитемия, как следствие хронической гипоксемии, гиперкапния и ацидоз, дисфункции эндотелия, недостаточное высвобождение NO, воспаление. Также развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла, ремоделирование ЛА встречается не только при далеко зашедших стадиях заболевания, но и на ранних этапах развития болезни. К причинам развития ЛГ относится сокращение площади капиллярного русла, компрессия легочных сосудов. Высокая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного

давления имеет выраженные гемодинамические последствия и играет роль в повышении давления в ЛА. [62]. Результаты относительно последних исследований показали, что ЛГ встречается у 5 – 30% больных ХОБЛ в покое и почти у 91% — при физической нагрузке. Как правило, ЛГ достигает уровня 40 — 50 мм рт.ст. и прогрессирует медленно, даже без лечения [220]. В свою очередь ЛАГ приводит к развитию концентрической гипертрофии правого желудочка (ПЖ) (компенсированное ХЛС), в дальнейшем по мере повышения давления в ЛА развивается систолическая дисфункция ПЖ, происходит его дилатация, и появляются признаки правожелудочковой недостаточности (декомпенсированное ХЛС) [62]. Одновременно происходят изменения и левых отделов сердца, включающие гипертрофию миокарда, нарушение систолической и диастолической функций [53], причем увеличение массы и толщины стенки ЛЖ происходит за счет фиброза миокарда в связи с повышением жёсткости сосудистой стенки [259].

Механизмы ремоделирования сердца при ХОБЛ являются универсальными и включают в себя активацию симпатoadреналовой и ренин – ангиотензин – альдостероновой систем (РААС) и иммуновоспалительные сдвиги [53] всё это вносит существенный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности (СН). Запускается процесс апоптоза кардиомиоцитов и мезангиальных клеток, теряются сократительные элементы, всё это приводит к снижению пропульсивной способности миокарда и уменьшению фракции выброса (ФВ) [78]. Данных ЭХОКГ по оценки правых отделов сердца мало, и они противоречивы, в виду сложности визуализации ПЖ (более сложная форма) и ЛА, у пациентов с ХОБЛ, особенно с выраженной эмфиземой. Формирование изменений правых отделов сердца подчиняется тем же законам, что и процессы ремоделирования ЛЖ и эти процессы практически одинаковы, но в тоже время левый и правый желудочки значительно отличаются по многим параметрам [43]. Гипертрофия миокарда правого желудочка (ГМПЖ) является наиболее значимым и обязательным признаком ХЛС. На сегодняшний день критерии диагностики ГМПЖ оцениваются при толщине стенки желудочка более 3 или 4 мм [62]. При резко

выраженной гипертрофии масса ПЖ может превышать массу ЛЖ. Гипертрофия ПЖ – обычно результат систолической перегрузки давлением выравнивания межжелудочковой перегородки [43]. Сегодня признано большое клиническое и прогностическое значение правожелудочковой недостаточности. При высокой ЛАГ и тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности чаще регистрируется рестриктивный тип нарушения диастолической функции ПЖ (ДФПЖ). На фоне комплексной терапии в большинстве случаев происходит трансформация рестриктивного типа диастолической дисфункции в более благоприятный в прогностическом отношении – тип замедленной релаксации [22]. В случае выраженной ДН нарушения ДФПЖ могут проявляться значительно раньше [54]. В обеспечении нормальной деятельности желудочков сердца, немаловажное значение придается функционированию предсердий, перегрузка правого предсердия (ПП) возможна задолго до возникновения систолической дисфункции ПЖ и развития ХСН [54].

Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий, что в свою очередь может стать причиной скрытой ишемии миокарда, безболевого формы стенокардии, перегрузке ПЖ при формировании ХЛС [62]. В 1992 году Canau A. et al предложил классификацию геометрических моделей ЛЖ, включающую концентрическую (КГЛЖ) и эксцентрическую гипертрофию (ЭГЛЖ), а также концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ), кроме этого, выделяют нормальную геометрию ЛЖ. ЭГЛЖ способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, КГЛЖ ведет к развитию желудочковых НРС и ишемии миокарда [213]. Как правило, при ХОБЛ не оцениваются такие показатели как гипертрофию миокарда ЛЖ (ГМЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Однако увеличение массы миокарда, причем, незначительное увеличение в пределах верхней границы нормальных значений, может служить важным прогностическим признаком повышенного риска ССЗ и смертности [60]. Наихудший прогноз наблюдается у больных с КГЛЖ [11]. ЛЖ одновременно оказывает влияние на ремоделирование сердца у больных с ХЛС

[22]. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП) определяет систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, закономерно развивающуюся при значительной гипертрофии и дилатации ПЖ. Выраженность нарушений диастолической функции ЛЖ, прежде всего, определяется уровнем давления в ЛА и степенью расширения полости ПЖ [22]. В конечном итоге ремоделирование сердца определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких [76]. В виду тесной анатомической и функциональной взаимосвязи лёгких и сердца, проблема из пульмонологической переходит в кардио - пульмонологическую.

Большое количество проспективных наблюдений подтверждает взаимосвязь СОАС и хронического нарушения функции ЛЖ сердца с увеличением частоты сердечно - сосудистых осложнений у пациентов с СОАС. Согласно результатам ранних исследований, у пациентов с СОАС, не имевших дневной гипертонии и каких-либо других органических заболеваний сердца, регистрировалась гипертрофия ЛЖ. Вероятно, это необходимо расценивать как следствие повторных увеличений постнагрузки ЛЖ, в результате ночных колебаний АД, приводящих к напряжению стенок и усилению симпатического тонуса с прямым трофическим воздействием на миокард [142]. Хотя несколько позже, не была достоверно установлена способность СОАС, вызывать выраженную недостаточность ЛЖ при отсутствии длительной АГ, ИБС [16]. По данным за 2015 год ДДЛЖ регистрируется у 37,2% пациентов с СОАС [176]. Структурно-функциональные изменения миокарда обусловлены не только степенью выраженности апноэ, но и влиянием компонентов метаболического синдрома (МС) [67]. За последнее десятилетие в сфере изучения влияния СОАС на ремоделирование сердца, в частности на дисфункцию, геометрию ЛЖ появилось достаточное количество работ. В дальнейшем специалисты различных клиник мира независимо друг от друга, включали в исследование пациентов с различной степенью СОАС, с различными клиническими характеристиками, была доказана глобальная дисфункция ЛЖ в случае тяжёлого СОАС [163]. При этом тяжесть СОАС является единственным значимым предиктором формирования аномальной

продольной деформации сердца [178]. При прогрессировании СОАС растёт ИММЛЖ, превалирует выраженность ГМЛЖ и увеличивается частота регистрации КГЛЖ [50], увеличивается риск развития ХСН у мужчин в возрасте старше 40 лет [77]. При СОАС происходит синтез нуклеиновых кислот и белков, все это ведёт к ещё большему увеличению массы миокарда, вследствие чего максимальная скорость, сила и энергетическая эффективность сокращения снижаются, при этом функциональный резерв уменьшается. ГЛЖ при определенных условиях может сопровождаться опасными аритмиями и нарушением сократительной способности миокарда, что может осложняться неблагоприятным действием имеющейся при СОАС тканевой гипоксии [247].

Тяжелая степень СОАС оказывает влияние на ДДЛЖ у лиц, не имеющих ожирение и хронические заболевания ССС в частности АГ, ХСН, сахарный диабет, независимо от геометрии ЛЖ, артериальной жесткости, избыточной массы тела и рисков ССЗ [248], регистрируется достоверно выше масса ЛЖ и ИММЛЖ [154]. В исследовании за 2014 г. в случае умеренной и тяжелой степени СОАС помимо имеющейся тенденции к сердечной дисфункции, при высоких показателях ИАГ в стадии REM – сна, ИАГ являлся независимым фактором прогнозирования диастолической дисфункции [162]. Согласно данным Wang D. et al (2016) с позиции влияния уровня ИАГ на ремоделирование сердца, оказалось, что миокардиальные показатели ЛЖ (площадь, продольные, периферические и радиальные показатели) не зависели от уровня ИАГ [177]. Для тяжелой степени СОАС характерно увеличение индекса объёма левого предсердия (ЛП) независимо от диастолического нарушения ЛЖ [249]. Несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, в случае СОАС, отмечаются отклонения в региональной систолической функции с деформацией миокарда [177]. Увеличение размеров сердца, таких как толщина МЖП, среднего диаметра ЛП, ухудшение диастолической функции и снижение ранней диастолической скорости миокарда, регистрируется преимущественно у мужчин с умеренной и тяжелой степенью СОАС, при этом достоверно с большей массой тела [114]. При сочетании ожирения и СОАС отмечается статистически значимое снижение ФВ и ударного объёма [77]. В

имеющейся на сегодняшний день литературе недостаточно данных посвященных оценке правых отделов сердца при СОАС. Согласно немногочисленным исследованиям, ЛГ при СОАС наблюдается в 16% случаев [228] при этом субклиническая дисфункция ПЖ может существовать при СОАС даже в отсутствии ЛГ [127]. Для пациентов с тяжелым СОАС характерна значительная дисфункция ПЖ [154]. ФВ и диссинхронизация ПЖ являются патологическими у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой (независимо от наличия ЛГ или её отсутствия) и зависят от степени тяжести СОАС. Улучшение данных показателей отмечалось после проведения СРАР – терапии [80].

Известно, что для СП характерно ускоренное развитие ЛГ, вследствие ухудшения показателей ночной гипоксемии и гиперкапнии [83,207] особенно во время сна изменяются объёмы и функции ПЖ [227]. Следовательно, ЛГ значительно чаще регистрируется у пациентов с СП и в более ранние сроки, чем при изолированных состояниях [83,207]. Работ, посвященных вопросу ремоделирования сердца при СП очень мало, особый интерес представляет исследование, целью которого была оценка полезности метода МРТ для выявления неблагоприятного ремоделирования ПЖ у пациентов с СП по сравнению с пациентами имеющих только ХОБЛ. Пациенты с СП были представлены пациентами ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD и со стабильным течением заболевания. МРТ исследование сердца, регистрировало увеличение массы ПЖ, а также индекса ремоделирования ПЖ при СП по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ. Степень ремоделирования зависела от уровня ночной десатурации, что в свою очередь являлось паттерном вазоконстрикции ЛА. Но при этом оксигенация не зависела от уровня ИАГ. Достоверной разницы по площади ПП получено, не было [117]. МРТ является «золотым стандартом» в функциональной оценке ПЖ [226], данный метод диагностики является более чувствительным для визуализации и оценки функции ПЖ. Несмотря на ценность данного вида обследования, на сегодняшний день давление в ЛА непосредственно с помощью МРТ сердца, измерить нельзя. Индекс ремоделирования ПЖ находится в хорошей

корреляционной зависимости от среднего давления в ЛА, полученного при катетеризации ПЖ [165]. При анализе литературы, данных по оценке параметров левых отделов сердца в случае СП, не встречалось [117,253].

СП связан с повышенным риском смерти и госпитализацией из-за обострения ХОБЛ. Использование СРАР – терапии в группе пациентов с СП способствует повышению выживаемости и уменьшению частоты госпитализаций [207].

Следовательно, процессы ремоделирования сердца при сочетании ХОБЛ с СОАС в случае нормального или избыточного веса являются предметом пристального изучения. Как правило, при ХОБЛ левые отделы сердца оцениваются редко, в частности ГМЛЖ, ИММЛЖ, результатов по данным показателям практически нет. Достаточно часто поражение ЛЖ можно встретить у пациентов с ХЛС, причем увеличение массы и толщины стенки ЛЖ происходит за счет фиброза миокарда [212]. При поражении, как правых, так и левых отделов сердца увеличивается риск прогрессирования СН, а гипертрофия миокарда может стать причиной НРС. Изучение механизмов нарушения архитектоники сердца в случае коморбидности, позволяет говорить о необходимости проведения комплексного исследования структурно-функциональных изменений правых и левых камер сердца, а также выработке тактики лечения, с возможно ранним применением СРАР – терапии, а при необходимости, BiPAP – терапии [261].

Таким образом, несмотря на востребованное изучение закономерностей течения ХОБЛ и влияние нарушений дыхания во сне на данную группу пациентов, многие вопросы остаются до конца нерешенными. На сегодняшний день актуальным является исследование, которое позволило бы оценить особенности клинического течения, кардиогемодинамических, вегетативных расстройств у пациентов ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС независимо от веса.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

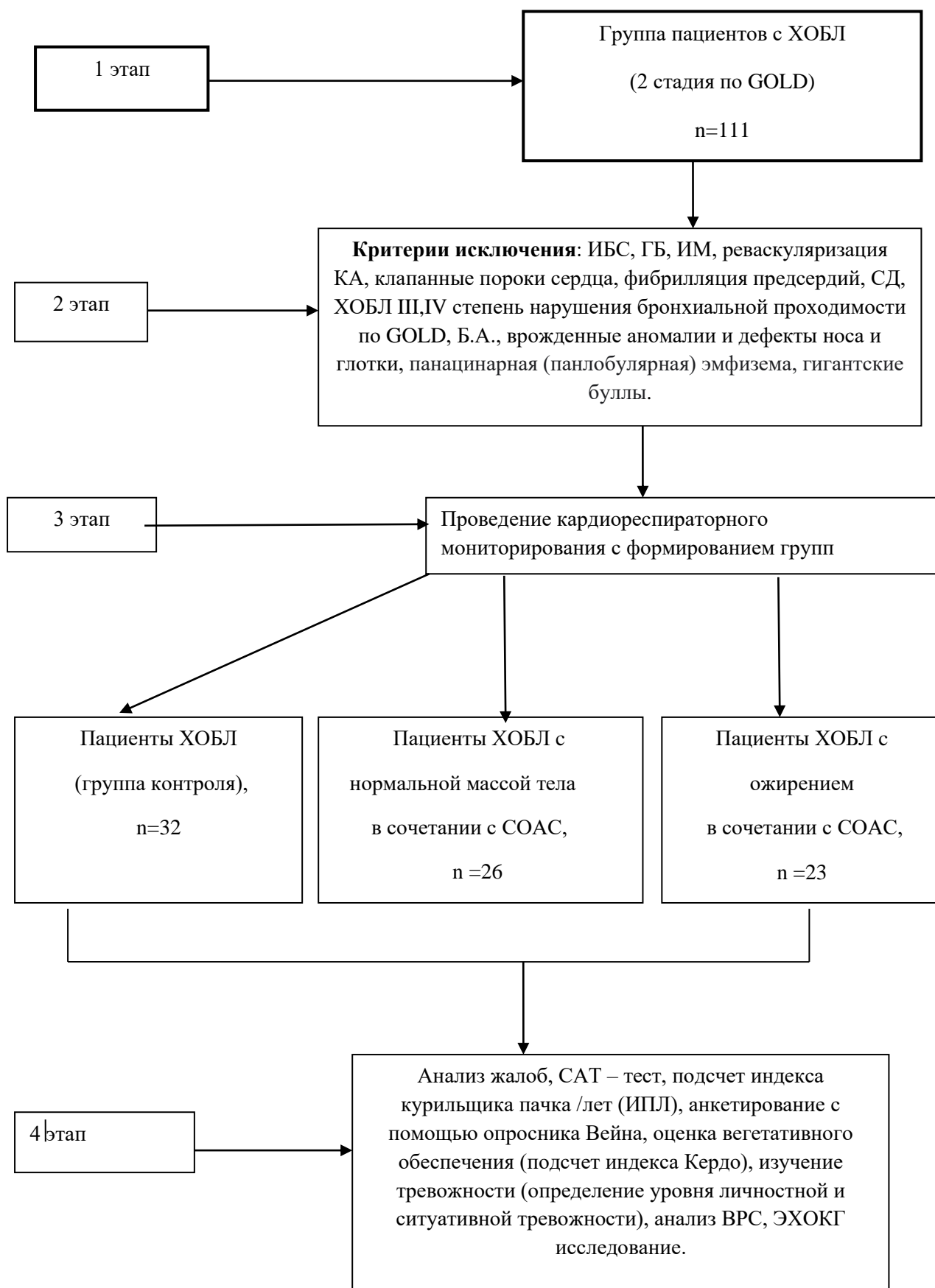
Для решения поставленных задач нами обследованы пациенты, находившиеся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2 ОАО «РЖД» в 2011-2013 годах.

При проведении исследования соблюдались этические принципы согласно требованиям статьи 24 Конституции Российской Федерации и Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г., 2008 ред.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при «Читинской государственной медицинской академии» протокол № 30 от 9 ноября 2011 года. Пациенты, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие.

Обследовано 111 человек с диагнозом ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, постбронходилатационное значение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного). В виду гендерных различий течения ХОБЛ в исследование были включены мужчины [34]. Диагноз и степень тяжести устанавливали в соответствии с критериями, изложенными в докладе рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, up date 2021) [130], в дальнейшем – ХОБЛ 2 стадия по GOLD. Из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 49 человек, которые явились объектом более глубокого изучения, с нормальным весом и ожирением. Контрольную группу составили 32 пациента изолированной ХОБЛ 2 стадии по GOLD с нормальным весом. Все пациенты были сравнимы по возрасту. Исследование одномоментное поперечное, в параллельных группах.

Критерии включения в клиническую группу:

- Пациенты, имеющие ХОБЛ в сочетании с СОАС с нормальной массой тела.
- Пациенты, имеющие ХОБЛ в сочетании с СОАС с ожирением.

Дизайн исследования.

Клиническая характеристика контрольной группы:

- Пациенты изолированной ХОБЛ.

Критерии исключения из клинической и контрольной групп:

- ХОБЛ (III и IV стадии по GOLD, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$; $30 \leq ОФВ_1 < 50$ от должного), бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, первичная легочная гипертензия;
- Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий; клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет;
- Врожденные аномалии лор органов – узость дыхательных путей;
- Анатомические дефекты на уровне носа и глотки (полипы, увеличенные миндалины, удлинённый небный язычок, новообразования, искривление носовой перегородки);
- Ретрогнатия, микрогнатия, акромегалия;
- Панацинарная (панлобулярная) эмфизема, гигантские буллы.

Критерии включения в исследование:

Соответствие критериям включения в клиническую группу, отсутствие критериев исключения из клинической группы. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Методы исследования

Общее клиническое обследование

Помимо общеклинического обследования, включавшего максимально полный сбор анамнеза, жалоб, осмотра, также проводился сбор аллергоанамнеза для исключения бронхиальной астмы. Пациенты осматривались оториноларингологом для исключения патологии лор органов. С целью исключения ИБС проводился тщательный опрос, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, велоэргометрия, тредмил - тест с

достижением субмаксимальной или максимальной ЧСС, ишемических изменений при данной нагрузочной пробе у пациентов выявлено не было. При необходимости проводились коронарография и стресс-эхокардиография. Для верификации типа эмфиземы, буллезного поражения лёгких проводилась КТ лёгких. На каждого пациента заполнялась специально разработанная карта, включавшая жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные объективного осмотра, результаты инструментальных методов обследования, консультации специалистов. Инструментальное исследование включало – исследование функции внешнего дыхания (ФВД), кардиореспираторное мониторирование (КРМ), ЭХОКГ. Проводились следующие исследования: анкетирование с помощью опросника Вейна, подсчет индекса Кердо, тестирование уровня тревожности, определялся индекс курения с подсчетом индекса пачко - лет (ИПЛ). Пациентам проводился опрос с помощью САТ – теста (табл.1), для оценки степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья.

Таблица 1

Опросник оценки влияния, которое ХОБЛ оказывает на показатели самочувствия и повседневной жизни

Баллы (заполняется пациентом)

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Я никогда не кашляю | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я постоянно кашляю |
| У меня в лёгких совсем нет мокроты (слизи) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мои лёгкие наполнены мокротой (слизью) |
| У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке |
| Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролёт, у меня нет одышки | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролёт, у меня возникает сильная одышка |
| Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена |

| | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Несмотря на моё заболевание лёгких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Из – за моего заболевания лёгких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома |
| Я сплю очень хорошо | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Из – за моего заболевания лёгких я сплю очень плохо |
| У меня много энергии | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У меня совсем нет энергии |

Всего: сумма баллов (заполняется врачом).

Тест содержал вопросы, касающиеся кашля, отделения мокроты, оценки затрудненного дыхания, одышки, ограничение активности, уверенности, сна и энергичности. Каждый ответ оценивался по 5 бальной системе. Результаты теста интерпретировались только врачом, степень влияния заболевания на жизнь пациента констатировались от «незначительного влияния» до «чрезвычайно сильного влияния» (табл. 2) [7].

Таблица 2

Оценочный тест по ХОБЛ (САТ - тест)

| Количество баллов | Степень влияния ХОБЛ на жизнь пациента |
|-------------------|-----------------------------------------------|
| От 0 до 10 | Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента |
| От 11 до 20 | Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента. |
| От 21 до 30 | Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента. |
| От 31 до 40 | Чрезвычайное влияние ХОБЛ на жизнь пациента. |

За оценку частоты обострений ХОБЛ принималось количество зарегистрированных эпизодов обострения ≥ 2 раз в течение календарного года [130]. Оценка индекса массы тела (ИМТ – индекс Кетле) проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (1997). ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Метод оценки интенсивности курения

Проводился оценка интенсивности курения, с расчетом индекса курения (ИК), индекса пачка/лет (ИПЛ) по формуле [56].

Индекс пачка/лет =

число сигарет, выкуриваемых в день x стаж курения (в годах) / 20

Методы исследования вегетативного статуса

Исследование вегетативного статуса производилось с помощью объективного осмотра и выявления признаков активации симпатического звена ВНС (тахикардия, эмоциональная неустойчивость, раздражительность, склонность к сухости и бледности кожных покровов, чувство жара, дрожь в теле), либо гипертонуса парасимпатической нервной системы (брадикардия, снижение артериального давления, потливость, наличие стойкого красного дермографизма, замедление ритма дыхания). Проводилось анкетирование, с помощью опросника Вейна А.М. (табл. 3) [12]. В анкете обследуемый подчеркивал соответствующий ответ “Да” или “Нет”. При положительном ответе на вопрос, производилось суммирование баллов. Общая сумма баллов, у здоровых лиц не превышает 15. Превышение допустимого количества баллов, позволяет диагностировать синдром вегетативной дисфункции (СВД).

Таблица 3

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений
(по Вейну А.М. 1991 г.)

| Клинические проявления | Да | Нет | Баллы |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------|
| Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: | | | |
| а) покраснению лица? | Да | Нет | 3 |
| б) побледнению лица? | Да | Нет | 3 |
| Бывает ли у Вас онемение или похолодание: | | | |
| а) пальцев кистей, стоп? | Да | Нет | 3 |
| б) целиком кистей, стоп? | Да | Нет | 4 |
| Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): | Да | Нет | 5 |
| а) пальцев кистей, стоп? | Да | Нет | 5 |
| б) целиком кистей, стоп? | | | |
| Отмечаете ли Вы повышенную потливость? | | | |
| В случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении» | Да | Нет | 4 |
| Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки» сердца? | Да | Нет | 7 |

| Клинические проявления | Да | Нет | Баллы |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------|
| Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово) | Да | Нет | 7 |
| Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, “вздутиям” живота, боли? | Да | Нет | 6 |
| Бывают ли у Вас обмороки (потеря сознания или чувство, что можете его потерять?) Если «Да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово) | Да | Нет | 7 |
| Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «Да», уточните: диффузные или только половина головы, “вся голова”, сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть) | Да | Нет | 7 |
| Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром | Да | Нет | 5 |

Для исследования вегетативного обеспечения деятельности, проводилась оценка вегетативного показателя:

Вегетативный индекс Кердо: $ВИ = (1 - Д/ЧСС) \times 100$, где Д – величина диастолического давления; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

Трактовка результатов: при полном вегетативном равновесии (эйтония) в сердечно сосудистой системе $ВИ=0$. При положительном коэффициенте, доминирует симпатическое влияние. При получении коэффициента со знаком минус, доминирует парасимпатический тонус.

Изучение тревожных расстройств

Всем пациентам определялся уровень личностной и ситуативной тревожности при помощи теста Спилбергера – Ханина. Менее 30 баллов отсутствиетревожности, умеренная степень тревожности 31 - 44 балла, высокая степень тревожности 45 и более баллов. Тестирование по методике Спилбергера-Ханина проводилось с применением двух бланков: бланк для измерения показателей ситуативной тревожности (табл. 4), бланк для измерения уровня личностной тревожности (табл. 5).

Таблица 4

Шкала ситуативной тревожности

Суждения

| №пп | Суждение | Никогда | Почти никогда | Часто | Почти всегда |
|-----|------------------------------------------------|---------|---------------|-------|--------------|
| 1 | Я спокоен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | Мне ничто не угрожает | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | Я нахожусь в напряжении | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | Я внутренне скован | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | Я чувствую себя свободно | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 | Я расстроен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | Меня волнуют возможные неудачи | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | Я ощущаю душевный покой | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | Я встревожен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | Я уверен в себе | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | Я нервничаю | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 | Я не нахожу себе места | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | Я взвинчен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | Я не чувствую скованности, напряжения | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | Я доволен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | Я озабочен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18 | Я слишком возбужден и мне не по себе | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19 | Мне радостно | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 | Мне приятно | 1 | 2 | 3 | 4 |

Шкала личной тревожности

Суждения

| №пп | Суждение | Никогда | Почти никогда | Часто | Почти всегда |
|-----|---------------------------------------------------------------------|---------|------------------|-------|-----------------|
| 21 | У меня бывает приподнятое настроение | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22 | Я бываю раздражительным | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23 | Я легко расстраиваюсь | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24 | Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25 | Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26 | Я чувствую прилив сил и желание работать | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27 | Я спокоен, хладнокровен и собран | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28 | Меня тревожат возможные трудности | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29 | Я слишком переживаю из-за пустяков | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30 | Я бываю вполне счастлив | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 31 | Я все принимаю близко к сердцу | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32 | Мне не хватает уверенности в себе | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33 | Я чувствую себя беззащитным | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34 | Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35 | У меня бывает хандра | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36 | Я бываю доволен | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37 | Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38 | Бывает, что я чувствую себя неудачником | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39 | Я уравновешенный человек | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40 | Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах | 1 | 2 | 3 | 4 |

Кардиореспираторное мониторирование (анализ ЭКГ, параметров variability ритма сердца, оценка нарушений дыхания)

Согласно международной классификации диагностических сомнологических систем [255] с целью диагностики нарушения дыхания во сне проведено КРМ с помощью системы «Кардиотехника04-3РМ», ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург, Россия с одноименным программным обеспечением. Электрофизиологическое исследование КРМ включало: суточное мониторирование ЭКГ (12 – канальное), одно отведение реопневмограммы (РПГ),

периферический пульс, оксигенацию крови методом пульсоксиметрии, двигательную активность и положение тела с помощью встроенного двухпозиционного акселерометра. Во время сна (дневного и ночного) устанавливался носовой катетер, с помощью которого дополнительно регистрировался поток воздуха (спирограмма) и звуковые явления (храп) с одновременным суточным мониторингом ЭКГ.

Анализ суточного мониторинга ЭКГ

По данным суточного мониторинга ЭКГ оценивалась суточная динамика ЧСС, классифицировались и подсчитывались НРС (подсчет количества наджелудочковых, желудочковых экстрасистол, пароксизмов наджелудочковой тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий, желудочковой тахикардии) и проводимости, определялись эпизоды ишемических изменений.

Определение сатурации

В качестве стандартного метода оценки насыщения крови кислородом использовалось определение SpO_2 с помощью пальцевой пульсоксиметрии в сочетании с регистрацией дыхательных движений, для достоверного выявления эпизодов апноэ и гипопноэ, а также для верификации обструктивных или центральных типов нарушения дыхания.

Пульсоксиметрия регистрировалась с пальцевого датчика, помещаемого на указательный палец левой руки. Сатурация рассчитывалась как разница между посланным и принятым сигналом. Вычислялись следующие показатели: индекс десатурации (ИД) – число эпизодов падения насыщения крови кислородом более чем на 4% за час сна; минимальная сатурация ($minSpO_2$) – минимальное значение сатурации во время эпизодов дыхательных расстройств за все время сна; средняя базовая сатурация ($baselineSpO_2$) – средний уровень величины насыщения гемоглобина крови кислородом в процентах за всё время сна; средняя длительность эпизода десатурации – среднее время, во время которого сохранялось снижение кислорода на 4% ниже базового уровня. Определение ороназального потока для регистрации эпизодов апноэ и гипопноэ выполнялось при помощи назального катетера. За эпизод апноэ принималась полная остановка

дыхания не менее чем на 10 секунд, гипопноэ – уменьшение дыхательного потока на 50% или более, не менее чем на 10 секунд. Эпизоды обструктивного апноэ сна расцениваются как патологические проявления, воздушный поток прерывается в результате полной окклюзии верхних ДП на уровне ротоглотки, несмотря на продолжающуюся активацию дыхательной мускулатуры. Общепризнанным критерием степени тяжести СОАС является частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ - гипопноэ (ИАГ) (табл.6) [181].

Таблица 6

Классификация тяжести СОАС на основании ИАГ

| Тяжесть СОАС | Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Лёгкая степень | от ≥ 5 до < 15 |
| Умеренная (средняя) степень | от ≥ 15 до < 30 |
| Тяжелая степень | ≥ 30 |

Анализ вариабельности ритма сердца

На основании результатов суточного 12 – канального мониторинга ЭКГ проводился автоматизированный анализ спектральных и временных показателей вариабельности ритма [40].

Спектральный анализ ВРС основан на количественной характеристике периодических изменений частоты синусового ритма с помощью специальных математических методов (быстрое преобразование, Фурье, реже авторегрессионный анализ). При этом последовательность синусовых сокращений преобразуется в спектр мощности колебаний длительности интервалов R-R, представляющих собой последовательность частот (в Гц), характеризующих ВРС, каждой из которых соответствует определенная плотность (амплитуда колебаний). При этом исследуется мощность (в mc^2) в пределах определенного частотного диапазона.

В нашем исследовании проводился анализ следующих спектральных показателей:

- LF, мс^2 – мощность в диапазоне очень низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции
- HF, мс^2 – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний
- VLF, мс^2 – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности
- LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности, рассчитывавшийся как LFnu/HFnu , где

$$\text{LFnu} = \text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) * 100,$$

$$\text{HFnu} = \text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF}) * 100;$$

- TP, мс^2 – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Анализировался симпато-парасимпатический индекс LF/HF в дневные и ночные часы, снижение данного показателя в ночные часы на 25% и более по сравнению с периодом бодрствования является физиологическим. Нами были изучены циркадные колебания данного показателя у всех исследуемых групп.

Временной анализ ВРС основан на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов RR между синусовыми сокращениями.

Во временной области оценивались следующие параметры:

- SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы;
- SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов RR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

- pNN50, % – доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс
- rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR. Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате ArtidaproToshiba по стандартной методике. Измерения проводились в шести последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных.

Определялись следующие показатели:

- Линейный размер левого предсердия в диастолу (ЛП), мм;
- Линейный размер правого желудочка в диастолу (ПЖ), мм;
- Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), мм;
- Конечный систолический и конечный диастолический объёмы левого желудочка по формуле L. Teicholz [9] (КСО и КДО, соответственно), мл:

$$\text{КСО} = 7,0 / (2,4 + \text{КСР}) \times \text{КСР}^3;$$

$$\text{КДО} = 7,0 / (2,4 + \text{КДР}) \times \text{КДР}^3;$$

Кроме линейных размеров и объемных характеристик ЛЖ производили расчет их индексированных показателей по отношению к площади поверхности тела по формулам: КСО/ППТ и КДО/ППТ, мл/м², где ППТ – площадь поверхности тела в м², определяемая по формуле: Площадь поверхности тела определяли по формуле:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{Вес}^{0,423} \times \text{Рост}^{0,725}, \text{ где } P - \text{рост (см), } W - \text{Вес (кг) [9];}$$

- Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в граммах определяли по формуле Penn-convention (PC) [9]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (г)},$$

где ТМЖПд, мм – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу,
ТЗСЛЖд, мм – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

Нормальной считали величину ММЛЖ, равной 96-200 г. [9];

- Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$, г/м².

За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение $\text{ИММЛЖ} > 115$ г/м² [266].

- Систолическое укорочение (СУ), %:

$$\text{СУ} = [(\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ}) / \text{КДО}] \cdot 100\%$$

- Фракция выброса левого желудочка (ФВ) по Teicholz:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}) / \text{КДО ЛЖ} \cdot 100\%$$

В норме ФВ составляет 52-75%.

- Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ):

$$\text{ИОТС ЛЖ} = 2 \times \text{ТЗСЛЖд} / \text{КДР ЛЖ} [9].$$

Тип ремоделирования ЛЖ определяли по классификации Ganau на основании ОТС ЛЖ и ИММЛЖ [9]:

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью определения скоростных показателей кровотока с расчётом градиента давления между полостью ЛЖ и полостью ЛП (на основании уравнения Бернулли) и в режиме непрерывно – волнового доплера из апикального доступа в 4 – камерном сечении при положении контрольного (стробируемого) объёма на уровне концов створок митрального клапана [4,9].

Определялись следующие показатели:

- скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу (максимальная скорость потока быстрого наполнения) (Е), м/с;
- скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий (максимальная скорость потока атриального наполнения) (А), м/с.;
- отношение Е/А, усл. ед., (норма >1);
- e¹- усредненная скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу, м/с.;

- E/e' - соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, усл. ед.;
- TR – максимальную скорость, трикуспидальной регургитации, м/с.;
- время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe), (фаза медленного наполнения – ФМН), мс (норма 160 – 220);
- время изоволюметрического расслабления ($IVRT$, $ВИВР$): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс (норма 70 – 90) [9];

Для изучения диастолической функции ПЖ с помощью импульсно-волновой тканевой доплерометрии определяли следующие показатели [131]:

Параметры транстрикуспидального кровотока:

(E_t) - пиковая скорость раннего диастолического потока;

(A_t) - поток предсердной систолы;

Отношение E_t/A_t усл. ед., (норма -1-2).

VZE_t - время замедления раннего диастолического потока.

Оценка диастолической функции ПЖ.

$E_{тр}/A_{тр} < 0,8 \rightarrow$ замедленная релаксация (гипертрофический тип)

$E_{тр}/A_{тр} = 0,8 - 2,1$. Соотношение $E_{тр}/e'_{тр} > 0,6$. $D > S$ в печеночных венах - псевдонормальный тип.

$E_{тр}/A_{тр} > 2,1$ $IVRT_{ВПЖ} < 210$ мс - рестриктивный тип.

С помощью доплерографии рассчитывали систолическое давление в ЛА (СДЛА):

- $СДЛА$ (мм рт.ст.) = $СДПЖ$ (мм рт.ст.) + $ДПП$ (мм рт.ст.)

где $СДПЖ$ – систолическое давление в ПЖ;

$ДПП$ – давление в ПП;

$СДПЖ$ равняется градиенту давления (ΔP) между ПЖ и ПП;

$(\Delta P) = 4V^2$, где V – максимальная скорость трикуспидальной регургитации (м/с).

ЛГ диагностировалась при превышении СДЛА свыше 35 мм рт. ст. (таб. 7) [267].

Расчет СДЛА

(= систолическому давлению в ПЖ, если нет обструкции ВТПЖ)

| | Диаметр НПВ | Коллабирование НПВ при вдохе |
|---------------|------------------|------------------------------|
| 0 – 5 mm Hg | N (1,2 – 2,3 см) | + |
| 5 – 10mm Hg | N | - |
| 10 – 15 mm Hg | Расширена | + |
| 15 – 20mm Hg | Расширена | - |

Методы изучения функции внешнего дыхания

Всем пациентам исследовалась функция внешнего дыхания на спирографе LF-501 (Великобритания). Обследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15-20 минутного отдыха. Как минимум за час до исследования пациенты воздерживались от курения, за 2 часа - от употребления крепкого кофе, чая. Методика регистрации и оценки спирограммы проведены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (2005), Российского Респираторного общества [62].

Регистрировались:

- ОФВ₁– объем форсированного выдоха за первую секунду;
- ФЖЕЛ–форсированная жизненная ёмкость лёгких;
- ОФВ₁/ ФЖЕЛ – модификация индекса Тиффно.

Все данные показатели оценивались в процентах от должных значений. Бронходилатационный тест проводили с применением 400 мкг сальбутамола, спирограмму регистрировали через 10-20 минут после ингаляции, в работе приведены постбронходилатационные значения исследования функции внешнего дыхания.

Статистическая обработка полученных результатов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft, USA) [41]. Применены непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения двух независимых групп пациентов по количественным признакам был использован U–критерия 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности клинических проявлений у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС.

В ходе исследования 81 пациенту с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) было проведено КРМ, после чего были сформированы группы для участия в исследовании.

- 1 группа контроля - 32 человека, с изолированной ХОБЛ (2 стадия по GOLD).
- 2 группа пациентов - 26 человек с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС с нормальной массой тела.
- 3 группа пациентов - 23 человека ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС с ожирением.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 8, из которой видно, что данные группы не различались по возрасту.

Таблица 8

Характеристика групп пациентов с ХОБЛ со II степенью нарушения
 бронхиальной проходимости по GOLD
 Медиана [25й; 75й перцентили]

| 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;25] | 33 [31;42] | p* < 0,01 p* < 0,001 p*** < 0,001 |

Примечание:

p* - 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

Пациенты 3 группы имели в 30% случаев III степень ожирения, в 8,7% II степень ожирения; в 61% случаев – I степень ожирения.

В обеих коморбидных группах регистрировалось нарушение дыхания в ночное время, степень тяжести СОАС варьировала от лёгкой до тяжёлой в зависимости от уровня ИАГ (рис.1,2).

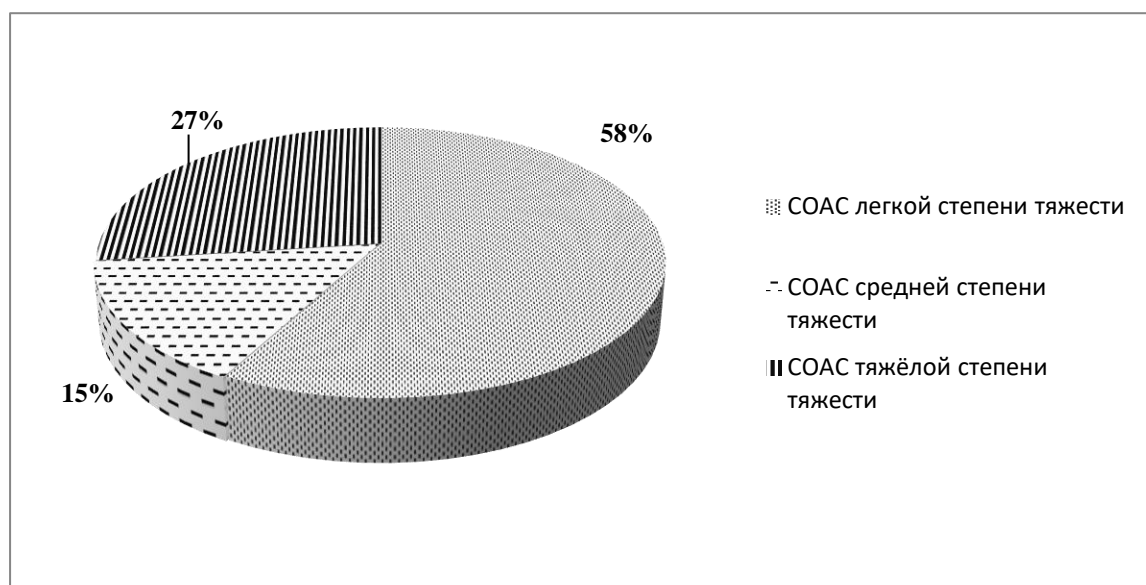


Рисунок 1. Частота регистрации степени тяжести СОАС у пациентов ХОБЛ (2 стадия по GOLD) с нормальным весом.

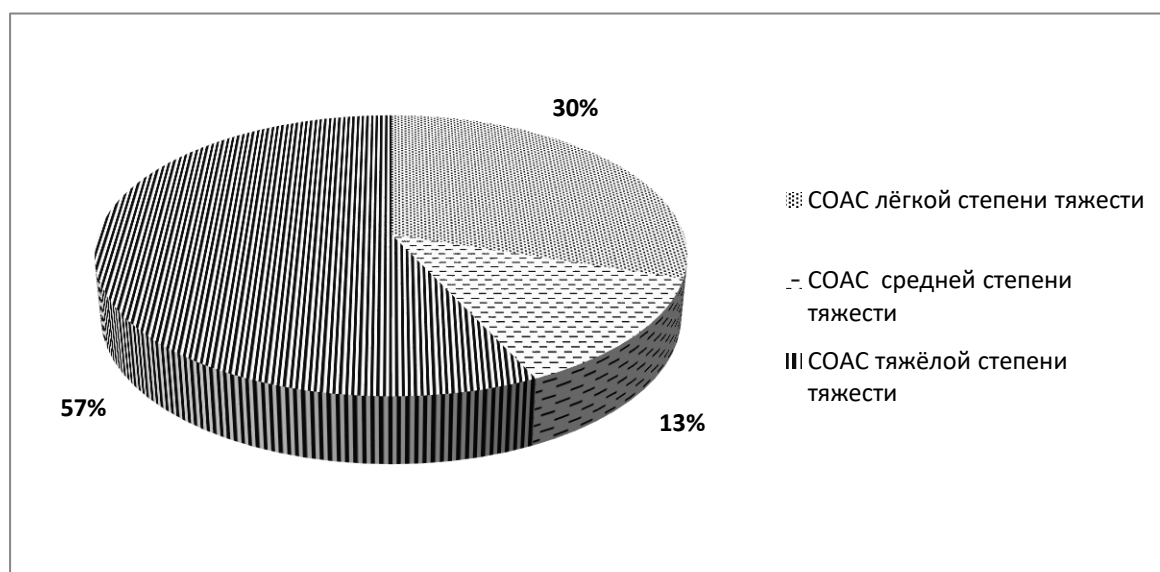


Рисунок 2. Частота регистрации и степени тяжести СОАС у пациентов ХОБЛ (2 стадия по GOLD) с ожирением.

При анализе степени тяжести СОАС, при расчете критерия Фишера были получены следующие результаты. 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.

Основными клиническими симптомами ХОБЛ являются кашель, часто с выделением мокроты и одышка, симптомы чаще беспокоят в утренние часы [130] при этом могут варьировать и в течение суток [270]. При сборе анамнеза внимание уделялось основным клиническим проявлениям заболевания, оценивалось влияние ХОБЛ на состояние здоровья с подсчетом баллов по САТ – тесту.

В группе контроля, у пациентов с изолированной ХОБЛ, кашель встречался в 63% случаев, одышка в 75%. Медиана по САТ – тесту составила 8,5 баллов, что соответствует незначительному влиянию заболевания на состояние здоровья. Во 2 группе кашель беспокоил 88% пациентов, в 80% случаев одышка (рис. 3). Регистрировалось более выраженное влияние заболевания на состояние здоровья по САТ – тесту (медиана составила 14 баллов) (табл. 9). При сравнении данных групп при расчете точного критерия Фишера по клиническим проявлениям статистическая значимость различий была получена по кашлю ($p = 0,03$), по симптому одышки различия получено не было (рис.3).

У пациентов 3 группы кашель встречался в 78% случаев, одышка в 100% (рис.3), медиана по САТ – тесту составила 25 баллов, что соответствует значительному влиянию заболевания на состояние здоровья (табл. 9). При анализе такого симптома как кашель различия между 3 группой и группой контроля получено не было, одышка статистически чаще встречалась в 3 группе пациентов ($p = 0,002$). В случае сравнения клинических симптомов у обеих коморбидных групп, статистическая значимость различий отмечалась по симптому одышки, которая регистрировалась в 100% случаев у пациентов с ожирением ($p=0,045$) (рис. 3).

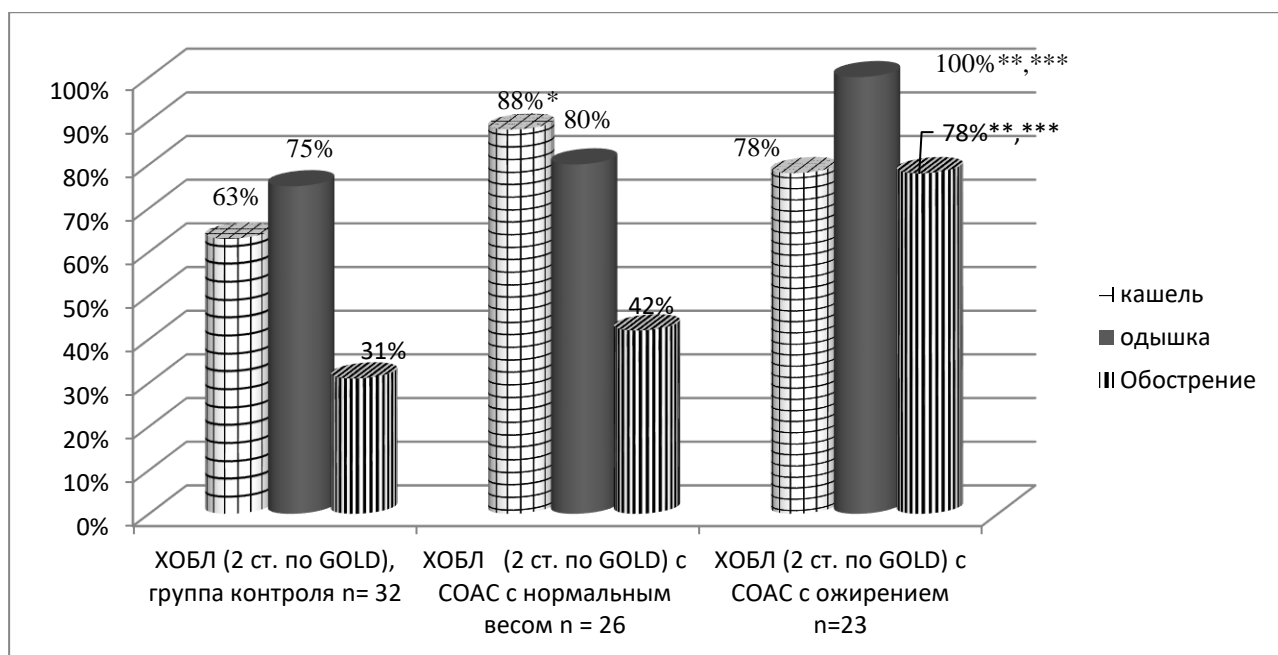


Рисунок 3. Соотношение клинических симптомов, частота обострения в исследуемых группах.

Примечание: р* - 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

Статистическая значимость различия по количеству баллов САТ – теста, регистрировалась между всеми исследуемыми группами. Количество набранных баллов пациентов 3 группы в 3 раза превышало количество баллов группы контроля ($p < 0,0001$), количество баллов пациентов 2 группы в 1,6 раз превышало количество баллов пациентов изолированной ХОБЛ ($p = 0,0023$). Коморбидные пациенты также статистически значимо различались между собой по количеству баллов САТ – теста ($p < 0,0001$) (табл. 9).

Таблица 9

Количество баллов (САТ – тест) у пациентов с ХОБЛ

Медиана [25й; 75й перцентили]

| Показатель | 1 группа n=32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | р |
|-----------------------|------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| САТ – тест (баллы) | 8,5 [1;7,5] | 14 [11;20] | 25 [23;32] | р* = 0,0023 р** < 0,0001 р*** < 0,0001 |

Примечание: p* - 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 качестве важного прогностического критерия ХОБЛ на сегодняшний день является оценка частоты обострений, пациенты с ХОБЛ, склонных к частым обострениям принято считать больного с количеством зарегистрированных эпизодов обострения ≥ 2 раз в течение календарного года [130]. Обострение расценивается как ФР прогрессирования заболевания.

В исследуемых группах был проведен анализ частоты обострений, за критерий брали 2 обострения за последний год. В группе контроля 31% пациентов отмечали обострение заболевания в течение последнего года, 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 по сравнению 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 (рис.3).

Пациентам проводилась оценка интенсивности курения с расчетом индекса курения (ИК) – индекса пачка / лет (ИПЛ) [56]. При сравнении данного показателя оказалось, что пациенты 3 группы были злостными курильщиками по сравнению с другими пациентами исследования, интенсивность курения согласно ИК в 1,5 раза превышал уровень интенсивности курения пациентов с изолированной ХОБЛ ($p = 0,033$) и в 1,6 раза показатель пациентов с СП с нормальным весом ($p = 0,018$) (табл. 10).

Таблица 10

Интенсивность курения по ИПЛ у пациентов с ХОБЛ

Медиана [25й; 75й перцентили]

| Показатель | 1 группа n=32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | P |
|-------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| ИК (ИПЛ) | 22 [10;40] | 20 [10;25] | 32 [30;45] | p**=0,018 p***=0,033 |

Примечание: p* - 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

Таким образом, при оценке клинических проявлений с одновременным анализом выраженности симптомов, частоты обострений, данных опроса САТ – теста, определением уровня интенсивности курения было показано, что для коморбидных групп характерно значительное влияние ХОБЛ на состояние здоровья, пациенты имеют более выраженные симптомы. Пациенты с ожирением чаще других предъявляют жалобы на одышку, являются злостными курильщиками, более подвержены риску обострений и имеют преимущественно тяжелую степень тяжести СОАС.

3.2. Психовегетативная регуляция у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС.

ХОБЛ, как и другие соматические заболевания является коморбидной с тревожно - депрессивными состояниями [110]. Распространенность депрессии среди пациентов с ХОБЛ выше, чем в общей популяции. Чаще наблюдается тревожный синдром (20 – 50%) по сравнению с населением в целом (где данный показатель не более 15%) [106]. При СП отмечаются нарушения психовегетативного статуса, с выраженной симпатикотонией [91]. Помимо этого, присоединение избыточного веса утяжеляет течение заболевания. С целью изучения вегетативного обеспечения, проводилась оценка вегетативного показателя по индексу Кердо и анкетирование с помощью опросника Вейна, заполняемого самим пациентом [12]. С целью выявления психопатологических расстройств, был проведен опрос с помощью шкалы Спилбергера - Ханина, определяющей степень ситуационной тревожности (СТ) и личностной тревожности (ЛТ).

При изучении вегетативного статуса у исследуемых групп, количество баллов по шкале Вейна в 3 группе в 1,6 раза превышало количество баллов

набранных пациентами группы контроля ($p < 0,0001$), также большее количество баллов было набрано пациентами 2 группы по сравнению с 1 группой ($p = 0,0001$), при этом без значимого различия между коморбидными группами (табл.11).

Увеличение индекса Кердо было характерно для обеих коморбидных групп, уровень индекса Кердо в 3 группе был на 50% выше показателя группы контроля ($p < 0,001$), при сравнении 2 группы и группы изолированной ХОБЛ, превышение составило 54% ($p < 0,001$) (табл.11). Коморбидные группы не отличались по данному показателю между собой. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном вегетативном дисбалансе у пациентов с сочетанной патологией в сторону выраженной симпатикотонии.

Таблица 11

Вегетативный статус у обследованных пациентов ($M \pm SD$)

| Показатель | 1 группа n=32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | p |
|----------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Количество баллов по шкале Вейна | 27,6± 3,8 | 44±5,4 | 45±4,7 | $p^* < 0,0001$ $p^{***} < 0,0001$ |
| Индекс Кердо (баллы) | 16,8 ±7,0 | 36,3±4,5 | 33,3±4,5 | $p^* < 0,001$ $p^{***} < 0,001$ |

Примечание: p^* - 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

Оценивая личностную и ситуационную тревожность, пациенты с СП в сочетании с ожирением набрали большее количество баллов по шкале Спилберга – Ханина (табл.12).

Таблица 12

Личностная и ситуационная тревожность по Спилбергу – Ханину у пациентов с ХОБЛ Медиана [25й; 75й перцентили]

| Показатель | 1 группа n=32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | p |
|--------------------------|------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| Личностная тревожность | 28,5 [24;30] | 39,5 [36;45] | 44 [43;45] | p* < 0,0001 p** < 0,0001 p*** < 0,0001 |
| Ситуационная тревожность | 25,5 [21;30] | 43 [40;51] | 47 [46;49] | p* < 0,0001 p** < 0,0001 p*** < 0,0001 |

Примечание: p* - 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

Известно, что для ХОБЛ характерна тревожность [110] с более высокими показателями ситуационной и личностной тревожности [23], в нашем исследовании у коморбидных групп регистрировалась как ЛТ, так и СТ, с отличием по степени выраженности тревожности.

У группы контроля ЛТ не была зарегистрирована, в случае коморбидных состояний регистрировалась ЛТ умеренной и высокой степени выраженности. 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 (рис. 4).

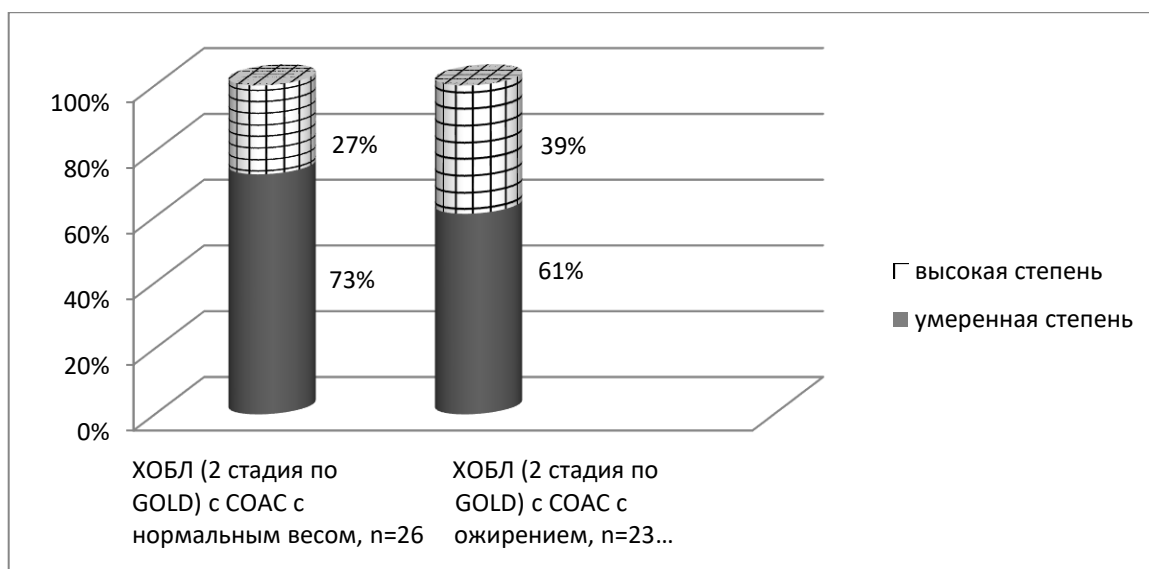


Рисунок 4. Личностная тревожность, степень выраженности у пациентов с ХОБЛ.

Примечание: p^* - 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 анализе ситуационной тревожности были получены следующие результаты, в группе контроля превышение баллов по шкале тревожности получено не было. В группе коморбидных пациентов с ожирением в 100% случаев регистрировалась высокая степень СТ, со статистическим различием по данному показателю с группой пациентов с СП с нормальным весом ($p < 0,001$). У пациентов 2 группы в 54% случаев регистрировалась умеренная степень СТ и в 46% высокая степень (рис. 5).

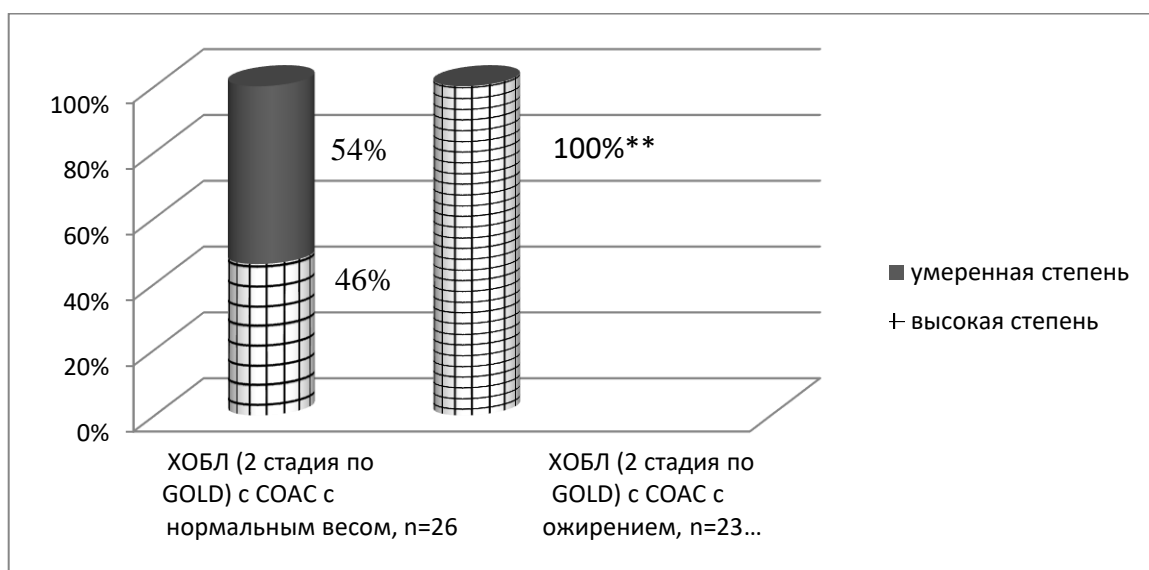


Рисунок 5. Ситуационная тревожность, степень выраженности у пациентов с ХОБЛ.

Примечание: p^* - 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

Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие аффективных расстройств у пациентов с коморбидной патологией, для пациентов с ожирением характерна личностная и ситуационная тревожность с более высокой степенью выраженности. Наибольшая степень проявлений психовегетативных нарушений обнаружена при сочетании ХОБЛ (2 стадия по GOLD) с СОАС и ожирением. Данный вид расстройств свидетельствует об активации симпатического отдела ВНС, ведущего к ухудшению течения заболевания. Проведенная оценка вегетативного статуса с помощью шкалы Вейна и индекса Кердо в группах пациентов с коморбидной патологией подтверждает преимущественное влияние симпатической вегетативной нервной системы (СВНС).

3.3. Оценка нарушений сердечного ритма, особенности вариабельности ритма сердца у пациентов при сочетании ХОБЛ и СОАС.

Известно, что ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС, тяжелых аритмий, внезапной коронарной смерти [62]. Ночная гипоксемия, развивающаяся во время эпизодов дыхательных расстройств при СОАС, вызывает увеличение желудочковой эктопии, повышая вероятность возникновения НРС [84,98]. Несомненно, что при сочетании ХОБЛ и СОАС меняется психовегетативный статус, отмечается более выраженная симпатикотония со снижением ВРС [91], что является причиной ночной тахикардии и причиной ночной смерти [265]. С помощью анализа ВРС – неинвазивного и доступного метода оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, имеющего высокую информативность

и прогностическую значимость, были оценены временные, спектральные и геометрические показатели [40].

При анализе временных показателей (суточных) отмечалось статистически значимое снижение SDNN во 2 и 3 группах по сравнению с группой контроля, снижение в группе ожирения составило 19,5% ($p < 0,001$) в коморбидной группе с нормальным весом 19,4% ($p < 0,001$). При этом между коморбидными группами по данному показателю статистической значимой разницы, выявлено не было (табл.13). Показатель SDANN был самым низким в группе пациентов с ожирением, со статистической значимостью различий по сравнению с контрольной группой и группой СП с нормальным весом. Снижение составило 15% ($p < 0,001$), ($p = 0,029$) соответственно. В группе с ожирением также отмечался самый низкий уровень показателя rMSSD, он был на 37,5 % ниже, чем в группе изолированной ХОБЛ, статистически значимое различие составило ($p < 0,0001$) и на 19% ниже по сравнению с группой СП с нормальным весом без статистически значимого различия. Параметр pNN50 был снижен в обеих коморбидных группах по сравнению с группой контроля в 3 раза. Статистически значимое различие было получено при сравнении группы контроля со 2 группой ($p = 0,04$) и группой СП с ожирением ($p < 0,0001$). При этом статистически значимого различия между коморбидными группами получено не было (табл. 13).

Таблица 13

Временные показатели ВРС у пациентов с ХОБЛ

Медиана [25й; 75й 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] | $p^{***} < 0,0001$ |

| Показатель | 1 группа n=32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | p |
|--------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| pNN50 сут, % | 3[1;9] | 1[0;3] | 1[1;5] | p*= 0,04 p*** <0,0001 |

Примечание: p* - 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 спектральных показателей выявлено значительное снижение уровня мощности в диапазоне сверхнизких частот (VLF суточный) в 3 группе пациентов по сравнению со 2 группой на 23,3 % (p=0,01), в 2 раза снижение уровня VLF относительно изолированной ХОБЛ (p<0,0001). Снижение на 35% (p=0,02) по данному параметру отмечалось во 2 группе по сравнению с группой контроля (табл. 14). У коморбидных пациентов в случае нормального веса и ожирения, уровни мощности спектров в диапазоне низких частот (LF) и высоких (HF) были снижены почти вдвое по сравнению с показателями пациентов с изолированной ХОБЛ. Показатель общей мощности спектра (TP) в группе СП с ожирением был в 2 раза ниже показателя контрольной группы (p<0,0001) и на 18% ниже показателя группы СП с нормальным весом (p=0,029). Статистически значимое различие было получено у пациентов контрольной группы и коморбидной группы с нормальным весом, снижение составило 37,5%, (p = 0,005) (табл. 14).

В изучаемых группах, показатель баланса вегетативной регуляции (LF/HF), был максимальным в коморбидных группах, подтвержденное превышение уровня (LF/HF) на 21% в 3 группе и на 19% во 2 группе по сравнению с группой контроля, где в обоих случаях, (p=0,04) (табл.14). Данное соотношение спектральных показателей свидетельствует о большем преобладании симпатикотонии у пациентов с сочетанной патологией.

Спектральные показатели ВРС у пациентов с ХОБЛ

Медиана [25й; 75й перцентили]

| Показатель | 1 группа n= 32 | 2 группа, n= 26 | 3 группа n= 23 | p |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| VLFсут, мс ² | 1828,5 [1243;2446,5] | 1189 [931;1979,5] | 912 [654;1053] | p* = 0,02 p** = 0,01 p***<0,0001 |
| LFсут, мс ² | 829,5 [480;1285,5] | 498,5 [264;1022] | 432 [322;534] | p* = 0,03 p***<0,0001 |
| HFсут, мс ² | 190 [72,5;425] | 92,5 [57;193] | 85 [59;89] | p*<0,04 p***<0,00004 |
| LF/HFсут | 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: p* - 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

Согласно полученным результатам, основные спектральные показатели ВРС у пациентов с коморбидностью были снижены по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ. Сочетание ХОБЛ и СОАС ведёт к нарушению вегетативного контроля сердечной деятельности, что проявляется выраженной симпатикотонией и значительным дефицитом парасимпатических влияний на сердечный ритм. По данным крупных популяционных исследований риск смерти от ССЗ при ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет около 50% от общего количества смертельных случаев [147]. В свою очередь для СОАС характерны НРС и проводимости во время сна, частая предсердная и желудочковая

экстрасистолия, переходящая атриовентрикулярная блокада разных степеней, суправентрикулярная или желудочковая тахикардия. Чаще эти проявления возникают у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и избыточным весом [126].

С целью анализа ритма сердца всем исследуемым проводилось кардиореспираторное мониторирование (холтеровское мониторирование) в течение 20 ± 4 часов. За время наблюдения были зафиксированы жизнеугрожающие аритмии (ЖУА) (желудочковые аллоритмированные экстрасистолы по типу бигеминии, тригеминии, квадриминии, парные полиморфные желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия).

При анализе НРС, при расчете точного критерия Фишера установлено, что у пациентов с СП с ожирением достоверно чаще регистрировались ЖУА (желудочковые аллоритмированные экстрасистолы по типу бигеминии, тригеминии, квадриминии, желудочковая тахикардия) по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$), аналогичные результаты получены при сравнении данной группы с пациентами с СП с нормальным весом ($p = 0,0034$). Статистическая значимость различий по частоте НРС также была получена между группой контроля и группой с СП с нормальным весом, ($p = 0,0038$) (рис. 6).

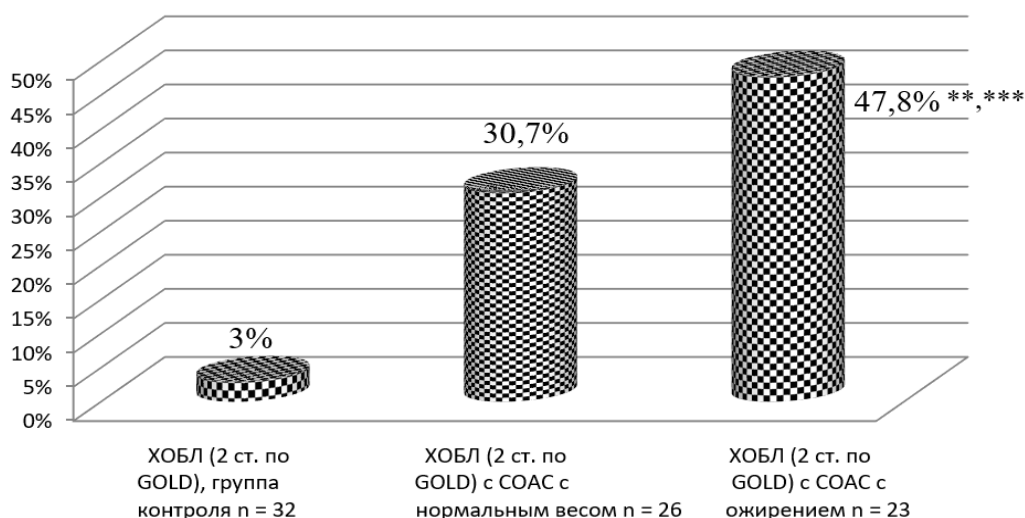


Рисунок 6. Чистота жизнеугрожающих аритмий в исследуемых группах.

Примечание: p^* - 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 группе пациентов с СП с ожирением, чаще регистрировалась желудочковая экстрасистолия III и IV класса по Lown (рис. 7).

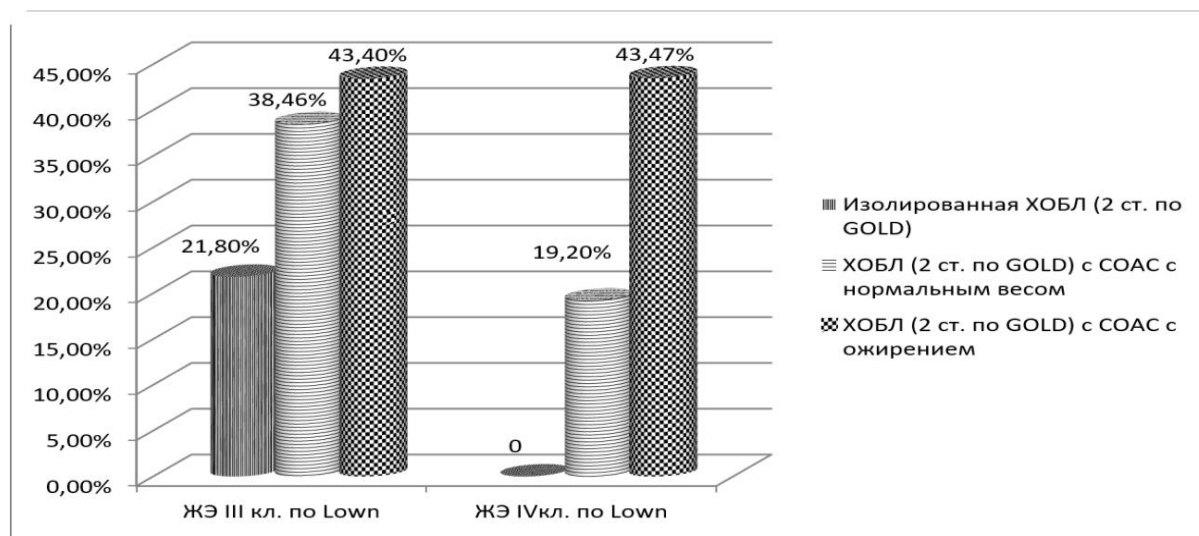


Рисунок 7. Частота регистрации желудочковой экстрасистолии по Lown в исследуемых группах.

Необходимо отметить, что у пациентов контрольной группы и группы СП с нормальным весом не было зафиксировано нарушения проводимости сердца. В группе СП с ожирением были зарегистрированы нарушения проводящей системы сердца: синоатриальная блокада II степени в 17% случаев, атриовентрикулярные (AV) блокады II степени Мобитц I и Мобитц II в 22% случаев. Одним из самых серьезных нарушений ритма сердца, является синдром слабости синусового узла (sinus arrest), возникающий во время сна. Единственный случай синдрома слабости синусового узла с клинически значимыми паузами 3132 – 6891 мс, был зафиксирован у пациента группы СП с ожирением (рис. 8).

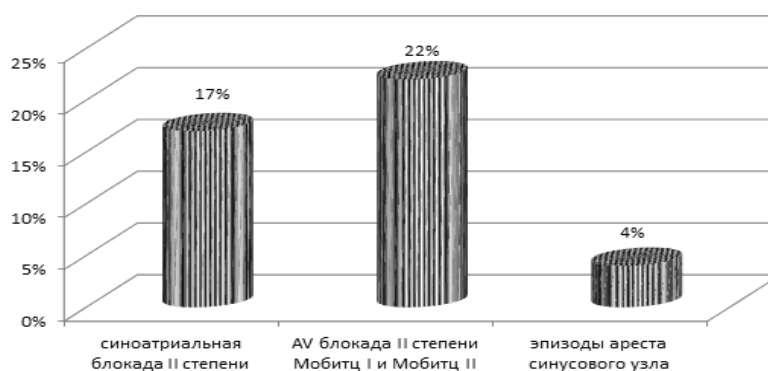


Рисунок 8. Виды нарушений проводимости сердца у пациентов ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС и ожирением.

В нашей работе было установлено, что у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС и ожирением статистически значимо чаще регистрировались ЖУА высоких градаций, а также нарушения проводящей системы сердца. КРМ позволило также выявить скрытые ЖУА у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС с нормальным весом. Следует отметить, что ожирение неблагоприятным образом влияет на увеличение числа зарегистрированных ЖУА и случаев нарушений проводимости сердца. Своевременный анализ временных и спектральных показателей ВРС позволяет на ранних этапах выявить пациентов, относящихся к группе риска по развитию сложных нарушений ритма сердца, что в дальнейшем дает возможность персонализированного подхода в лечении данной категории больных.

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

Известно, что для ХОБЛ характерно развитие ЛГ с формированием хронического легочного сердца (ХЛС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [62]. Помимо изменений правых отделов сердца происходят изменения и левых отделов сердца, в частности гипертрофия и

диастолическая дисфункции ЛЖ [53], при этом процессы ремоделирования ПЖ и ЛЖ практически одинаковы [43].

В случае СОАС, имеющиеся данные по хроническому нарушению функции ЛЖ при отсутствии АГ, ИБС достоверно не подтверждены. Хотя существуют немногочисленные исследования, демонстрирующие гипертрофию ЛЖ без дневной АГ и каких – либо других заболеваний сердца [142]. В свою очередь сочетание ХОБЛ и СОАС ускоряют развитие ЛГ, дыхательной и правожелудочковой недостаточности в более ранние сроки [207]. Практически отсутствуют данные посвящённые оценке ЭХОКГ показателей у пациентов в случае ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС.

Эхокардиографическое исследование было проведено всем включенным в исследование пациентам. При анализе структурных показателей ПП и ПЖ увеличения линейных размеров у исследуемых пациентов не отмечалось, все показатели были в пределах допустимой нормы. По данным ЭХОКГ выявлено, что частота регистрации ГЛЖ, которая определялась по увеличению ИММЛЖ [266] отмечалась у 30% пациентов 3 группы, при расчете точного критерия Фишера статистически значимо чаще по сравнению со 2 группой пациентов ($p = 0,04$) (табл. 15). Известно, что увеличение ИММЛЖ является предиктором развития ДДЛЖ в дальнейшем.

..... Таблица 15
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: p^* - 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

ДДЛЖ была выявлена во всех исследуемых группах, значительно чаще была выявлена у пациентов 3 группы, в 73% случаев и в 61,5% случаев у пациентов 2 группы, в 6,3% случаев у пациентов изолированной ХОБЛ. При расчете точного критерия Фишера статистическая значимость различия частоты регистрации была получена у обеих коморбидных групп по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ ($p < 0,0001$) и ($p < 0,001$) соответственно (табл. 16).

Таблица 16

Частота встречаемости ДДЛЖ у больных ХОБЛ

| Заболевание | 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: p* - 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

Известно, что ЛГ и правожелудочковая недостаточность традиционно считаются одними из типичных осложнений СОАС [47]. Однако согласно данным некоторых авторов, четкой связи нарушения систолической функции ПЖ и степенью ЛГ не было получено, характер нарушения ДФПЖ при патологии правого и левого отделов сердца продолжают изучаться. В нашем исследовании оценивалась ДДПЖ. Механизмы нарушения функции ПЖ аналогичны нарушениям функции ЛЖ [55]. Полученные результаты, также, как и в случае с левыми камерами сердца соответствовали нормальному и гипертрофическому типу спектров. ДДПЖ по гипертрофическому типу в 35% случаев регистрировалась в группе СП с ожирением и в единичных случаях в группе СП с нормальным весом. В группе контроля данного вида нарушения не регистрировалось (табл. 17).

Частота встречаемости ДДПЖ у больных ХОБЛ

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

В группе пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС и ожирением статистически значимо чаще регистрировались: ДДПЖ (34,8%) и ДДЛЖ (73%).

При анализе ЭХОКГ также оценивался уровень систолического давления (СД) ЛА, признаки ЛГ регистрировались при показателе превышающим 35 мм рт.ст. согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) 2015 г. [267].

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, т.е. среднетяжёлую степень ограничения скорости воздушного потока, для данной стадии заболевания, повышение СДЛА не характерно. При расчете точного критерия Фишера значимо чаще превышение уровня СДЛА регистрировалось у пациентов с СП с ожирением, по сравнению с группой контроля (p = 0,0057) и с группой СП с нормальным весом (p=0,05) (рис. 10).



Рисунок 10. Частота встречаемости ЛГ у пациентов с ХОБЛ и СОАС.

Таким образом, у пациентов страдающих ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС и ожирением в 21,7% случаев отмечалось превышение СДЛА, в группе пациентов с СП с нормальным весом превышение отмечено в 3,8%, одновременно у пациентов с ожирением регистрировалась ДДПЖ, а также увеличение ИММЛЖ с нарушением ДДЛЖ. Возможно, эти изменения в архитектонике сердца связаны с нарушениями, возникающими во время сна, особенно у коморбидных пациентов. В случае ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС, возрастает риск раннего развития ЛГ, ДДПЖ и ДДЛЖ. Всё это способствует преждевременному прогрессированию и развитию ХЛС и ХСН. Анализируя полученные результаты, необходимо проведение ЭХОКГ исследования у данной группы пациентов с оценкой и последующим анализом и контролем структурных изменений сердца, со своевременным назначением адекватного лечения, в частности применение CPAP и BiPAP терапии.

3.5. Прогнозирование развития лёгочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от СОАС

Как показали результаты нашего исследования, процессы ремоделирования сердца возникают у пациентов с СП, в случаях, когда проявления ХОБЛ, как правило, еще минимальны и соответствуют II стадии нарушения бронхиальной проходимости по GOLD. Для изолированного СОАС характерно раннее развитие

ЛГ и дисфункции ПЖ [227]. При этом субклиническая дисфункция ПЖ может регистрироваться и при отсутствии ЛГ [126]. Для оценки степени влияния (определения независимых факторов прогноза) изученных параметров на риск развития ЛГ у больных с СП независимо от веса, был проведен многофакторный регрессионный анализ при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0. (StatSoft). В математическую модель был включен 21 показатель: - ИАГ, ВРС суточные (спектральные, временные) показатели, индекс гипоксемии, количество случаев обструктивного апноэ, вес, ИК, САТ – тест, ДДЛЖ, ДДПЖ, ФВ, ИММЛЖ, средний и минимальный уровень O_2 . При составлении уравнения регрессии, использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с развитием ЛГ, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$. В результате проведения многофакторного регрессионного анализа, установлено, что наиболее тесно связанным с риском развития (предикторы развития) ЛГ у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС оказалось количество баллов по САТ – тесту (шаг 1, $\beta = 0,43 \pm 0,09$). Точность предсказания развития ЛГ увеличивалось при добавлении уровня ИАГ (шаг 2, $\beta = -0,44 \pm 0,11$), повышенный индекс курения (ИК) (шаг 3, $\beta = 0,25 \pm 0,09$) и количество случаев апное обструктивного характера (шаг 4, $\beta = -0,24 \pm 0,09$). При добавлении других показателей в дополнение к уже отобранным, нарастания значимой прогностической мощностине отмечалось (табл. 18).

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

| Показатель | beta* | Относительный риск (95% границы доверительного интервала) | 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.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ (0,73) и величина F-критерия составила 5,3 с уровнем значимости $p = 0,00000$, что свидетельствует о высокой чувствительности и статистической значимости данной математической модели.

Таким образом, независимыми маркерами развития ЛГ у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС независимо от массы тела являются: количество баллов САТ – теста, уровень ИАГ, ИК и количество эпизодов апноэ обструктивного характера.

3.6. Прогнозирование жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС независимо от веса

Учитывая, что одной из причин летальных исходов при ХОБЛ могут являться ССЗ, в частности нарушения ритма сердца [2,3], нами были определены независимые предикторы развития ЖУА у пациентов ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС независимо от веса. В математическую модель было включено 11 показателей: $ОФВ_1$, ИАГ, SDNN, SDANN, pNN50, rMMSD, VLF, LF, HF, LF/HF, индекс гипоксемии. При составлении уравнения регрессии

использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с прогнозом развития ЖУА, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

По результатам многофакторного регрессионного анализа было выявлено, что наиболее тесно с прогнозом развития ЖУА у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС связан такой параметр, как уровень ОФВ₁ (шаг 1, $\beta = -0,39 \pm 0,13$). Точность предсказания увеличивалась при добавлении уровня ИАГ (шаг 2, $\beta = 0,40 \pm 0,17$), снижение уровня мощности в диапазоне сверхнизких частот (VLF) (шаг 3, $\beta = 0,66 \pm 0,24$) и низких показателях индекса гипоксемии (шаг 4, $\beta = -0,51 \pm 0,17$). При добавлении других показателей в дополнение к уже отобранным, нарастания значимой прогностической мощности не отмечалось (табл. 19).

Таблица 19

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

| Показатель | beta* | Относительный риск (95% границы доверительного интервала) | p |
|----------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ОФВ ₁ | - 0,39±0,13 | (- 0,009; 0,003) | 0,006 |
| ИАГ | 0,40±0,17 | (0,006;0,002) | 0,024 |
| VLF | 0,66±0,24 | (0,00; 0,00) | 0,001 |
| Индекс гипоксемии | -0,51 ±0,17 | (-0,01;0,00) | 0,005 |

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ (0,38) и величина F – критерия составила 10,38 с уровнем значимости $p = 0,027$, что свидетельствует о высокой чувствительности и статистической значимости данной математической модели.

Таким образом, у пациентов ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС независимыми факторами прогнозирования ЖУА являются: $ОФВ_1$, показатель ИАГ, спектральный показатель VLF и индекс гипоксемии.

3.7 Прогнозирование обострения у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС

Развитие обострений является характерной чертой ХОБЛ, при этом частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Причинами обострения помимо инфекционных факторов могут быть атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины, седативные препараты [62]. Основным механизмом развития острой дыхательной недостаточностью (ОДН) является повышение резистентности ДП вследствие перибронхиального отека. Известно, что в 25,7% всех случаев обострения ХОБЛ, причиной развития ОДН является сердечная недостаточность [62]. Плохое качество сна или нарушение сна у пациентов с ХОБЛ, тесно связано не только с ухудшением состояния здоровья, но и увеличением частоты обострений [153]. Нами были определены независимые предикторы развития обострения у пациентов с СП независимо от веса с помощью многофакторного регрессионного анализа. В математическую модель было включено 16 показателя: $ОФВ_1$, индекс гипоксемии, ИАГ, апноэ обструктивного характера, ИК, САТ – тест, вес, ИММЛЖ, SDNN, SDANN, pNN50, rMMSD, VLF, LF, HF, LF/HF. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с риском развития обострения, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобраным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

Результаты регрессионного анализа показали, что наиболее тесно связанным с прогнозированием обострения в случае ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в

сочетании с СОАС, оказался уровень $ОФВ_1$ (шаг 1, $\beta = -0,30 \pm 0,13$). Точность предсказания обострения у данных пациентов увеличилась при добавлении оценки уровня индекса гипоксемии (шаг 2, $\beta = 0,44 \pm 0,18$).

При добавлении других показателей в дополнение к уже отобранным, не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности (табл. 20).

Таблица 20

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

| Показатель | beta* | Относительный риск (95% границы доверительного интервала) | p |
|----------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| $ОФВ_1$ | - 0,30±0,13 | (0, 0; 0,003) | 0,03 |
| Индекс гипоксемии | 0,44±0,18 | (0,01;0,004) | 0,022 |

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ (0,23) и величина F – критерия составила 4,44 с уровнем значимости $p = 0,015$, что свидетельствует о высокой чувствительности и статистической значимости данной математической модели.

Таким образом, независимыми факторами обострения у пациентов с СП независимо от веса является показатель $ОФВ_1$ и величина индекса гипоксемии. Для данной группы пациентов характерен высокий риск обострений и выраженные симптомы, всё это ведёт к изменению режима используемой терапии, к быстрому прогрессированию заболевания и частой госпитализации. В свою очередь частые обострения способствуют не только более быстрому прогрессированию ХОБЛ, но и существенному снижению качества жизни [62].

Клинический пример

Больной К., 50 лет, находился на плановой госпитализации в отделении пульмонологии НУЗ ДКБ ст. Чита -2. С диагнозом: ХОБЛ, смешанный вариант, среднетяжёлая степень, (II спирографическая стадия), выраженные клинические симптомы (CAT>10, mMRC>2), высокий риск обострений (класс D). Сопутствующий диагноз: Алиментарно конституциональное ожирение I степени (ИМТ) – 31,9.

Предъявляет жалобы на кашель по утрам с отхождением слизистой мокроты, на одышку при подъеме «в горку», сердцебиение, головную боль по утрам, чувство усталости, частое ночное мочеиспускание. С учетом жалоб на сонливость было проведено кардиореспираторное мониторирование, где было выявлено нарушение дыхания во сне по типу апноэ, уровень ИАГ составил 32, что соответствует тяжёлой форме СОАС. Средний/Минимальный/Среднемаксимальный уровень насыщения крови кислородом за период сна составил 91,8/81,2/93,4%. Индекс гипоксемии – 38.

С учетом полученных нами ранее данных о том, что сочетание ХОБЛ и СОАС достаточно часто вызывает значимые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогемодинамические расстройства были проведены дополнительные методы обследования: ЭХОКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом ВРС.

При исследовании ВРС выявлено снижение временных показателей SDNN – 92 мс, SDANN - 95мс, LF/HF – 4,3. Одновременно при холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС днем от 74 дл 124, ночью от 65 до 195. На фоне данного ритма зафиксированы одиночные (41 за время наблюдения), парные (10 эпизодов), групповые (3 эпизода продолжительностью по 3 – 4 комплекса) суправентрикулярные экстрасистолы, одиночные полиморфные (2 морфофункциональных класса) желудочковые экстрасистолы (6269 за время наблюдения), парные мономорфные желудочковые экстрасистолы (1 эпизод), что составило 8% от общего числа зарегистрированных комплексов. ЭХОКГ исследование - ППТ =1,96; линейный размер ЛП 44 мм; VЛП

66 мл; индекс объема ЛП 34 мл/м^2 ; КДРПЖ 26 мм; стенка 5; Е/А ПЖ = 0,71; ПП – 40x48 мм не расширено; НПВ 18 мл, колабирование >50%; КДРЖ ЛЖ 52 мм; МЖП – 11 мм; 3e11 мм; ОТС ЛЖ 0,42; КДО – 130 мл; КСО 40 мл; УО 90 мл; МО=7,2 л/мин; ФВ 69%; СУ 39%; ФВ (Симпсону) 58%; ММЛЖ – 220 г, ИММЛЖ – $112,6 \text{ г/м}^2$, Емк 67, Амк 75, Е/А 0,89; Dte 260мс; IVRT 114 м/с, Емлатеральн. МК 7 см/сек, Е/Е лат = 9,0; Е мед.МК – 6 см/сек; Е/Е мед = 10,1. Трикуспидальная регургитация – I - Пост., градиент давления ПЖ/ПП 33 мм.рт. ст. НПВ не расширена 18 мм. Систолическое давление в ЛА 38 мм рт.ст., среднее 26, 3 мм рт.ст. Митральная регургитация I ст., аортальная регургитация 0 – I. Диастолическая дисфункция обоих желудочков по гипертрофическому типу.

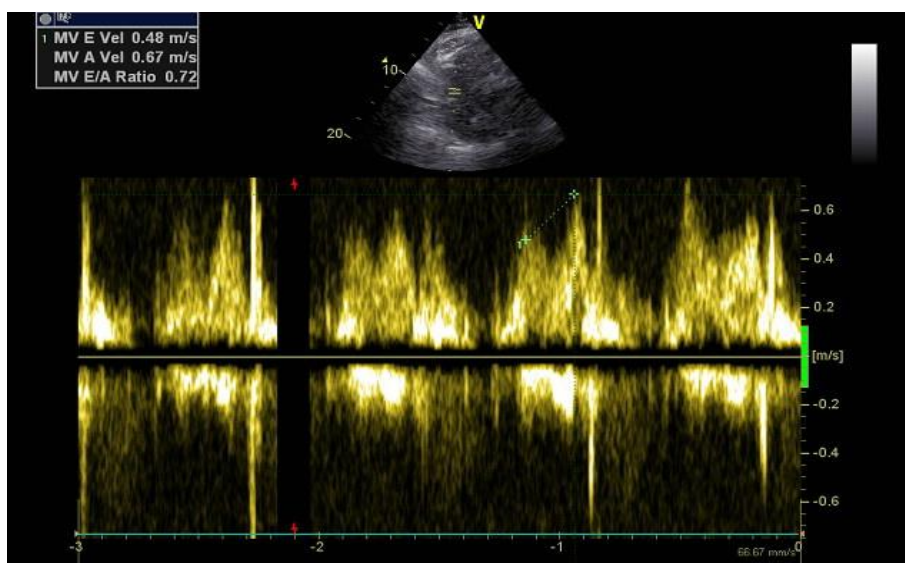
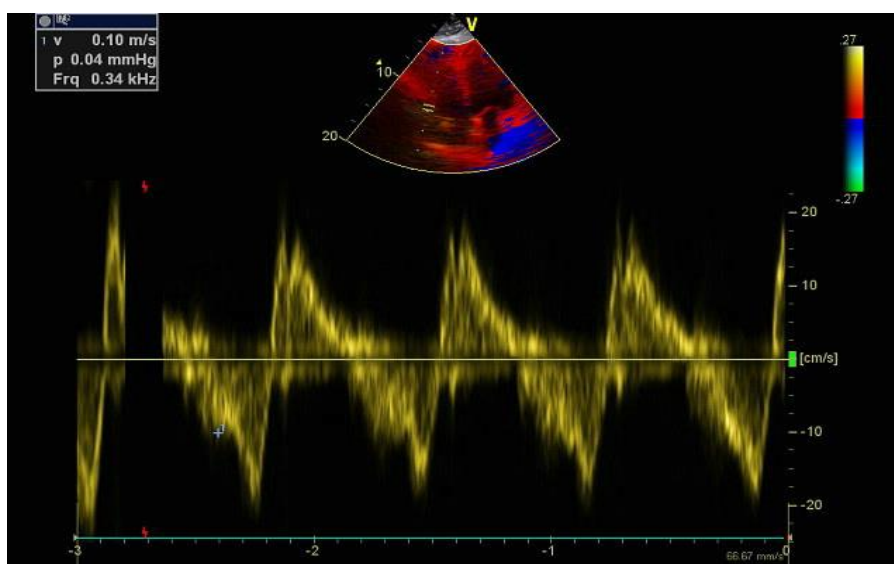


Рисунок 10. Оценка диастолической функции правого желудочка.

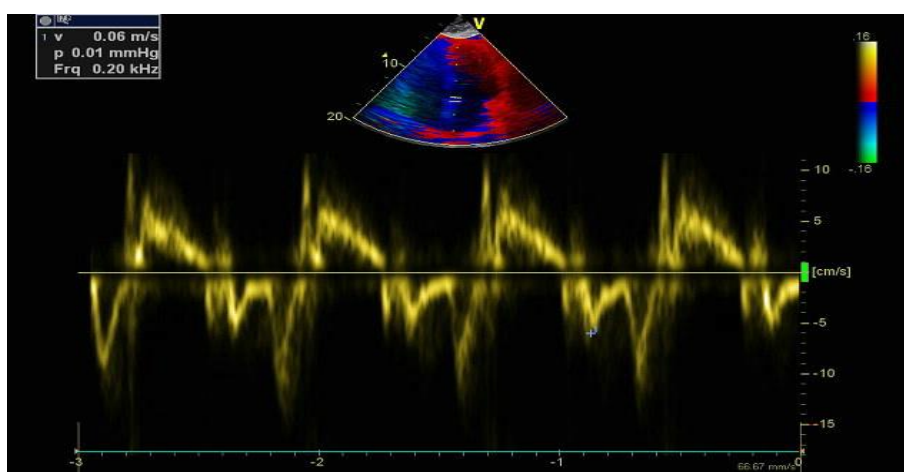
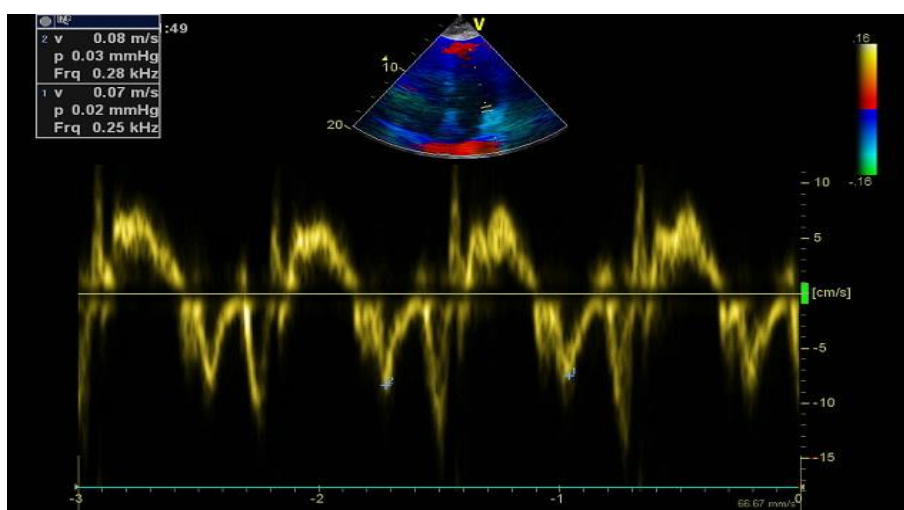
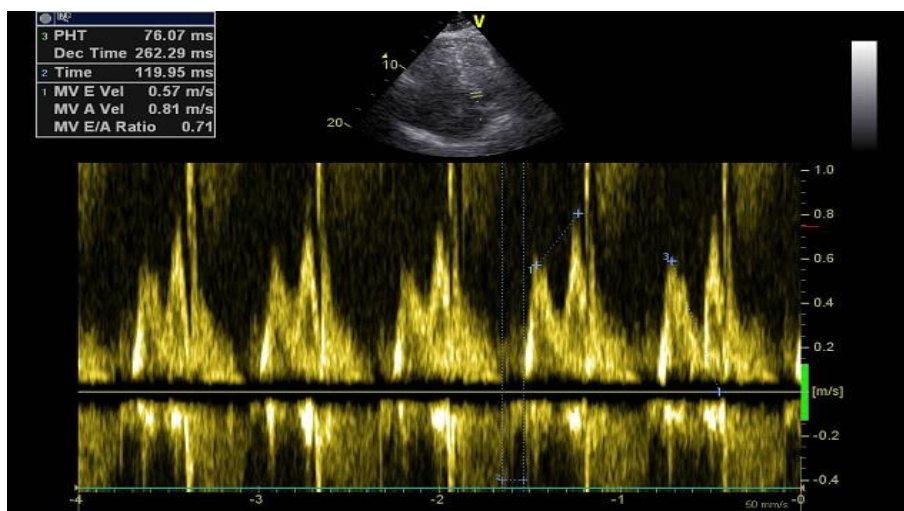


Рисунок 12. Оценка диастолической функции левого желудочка.

Пациенту назначено лечение: бисопролол 2,5 мг утро, престариум 2,5 мг вечер. С учетом степени тяжести СОАС было проведено 3 лечебно - диагностических сеанса CPAP терапии. Применялся аппарат prisma20A C, носоротовая маска. Режим APAP. P макс.: 16 hPa P мин.: 6 hPa, давление softSTART: 5,5 hPa. С дальнейшим титрованием давления. Уровень ИАГ после лечения составил 6, пациент отмечал крепкий, приятный сон, появилось ощущение силы, бодрости, прошла головная боль. При выписке было рекомендовано продолжить прием бисопролола, престариума ингаляции спиривы, СИПАП терапия.

В динамике, после лечения (10 месяцев) было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, где регистрировался синусовый ритм с ЧСС днем от 45 до 87, ЧСС ночью от 43 до 67. На фоне данного ритма были зарегистрированы редкие одиночные (10 за время наблюдения) и парные (1 эпизод) суправентрикулярные экстрасистолы. При исследовании ВРС выявлено повышение SDNN – 113 мс, SDANN - 128мс и снижение LF/HF – 3,2. ЭХОКГ в динамике (вес 80 кг, рост 166 см). ППТ =1,88; линейный размер ЛП 40 мм; VЛП 56 мл; индекс объема ЛП 29 мл/м²; улучшилась ДФПЖ E/A ПЖ = 1.12; отмечается снижение давления в ЛА и уменьшение трикуспидальной регургитация до Iст., ГД ПЖ/ПП 30 мм.рт. ст, Систолическое давление в ЛА 35 мм рт.ст., среднее 21,7 мм рт.ст.; E/A - =1,26, Dte 210мс; IVRT 90 м/с, E/E лат = 7,8; E/E мед = 8.

Кардиореспираторное мониторирование в динамике: ИАГ 5, что соответствует лёгкой степени СОАС. Средний/Минимальный/Среднемаксимальный уровень насыщения крови кислородом за период сна соответственно 93,2/90,1/93,8%. Индекс гипоксемии – 18.

Пациент спит с аппаратом каждую ночь не менее 4 часов. Продолжает прием бисопролола, престариума. На момент осмотра жалобы на незначительную одышку при быстрой ходьбе. Стал более активен, похудел на 8 кг. АД в пределах

120/70 мм рт ст. Продолжает курить, количество выкуриваемых сигарет снижено до 5 сигарет в день.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении продемонстрировано наличие у пациента с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) и ожирением СОАС тяжелой степени тяжести. Своевременное назначение медикаментозной терапии, а также СРАР терапии позволило улучшить гемодинамические показатели: уменьшились размеры ЛП, снизились показатели давления в ЛА, улучшились показатели диастолической функции правого и левого желудочков, уменьшилось количество нарушений ритма сердца. Выявление данной когорты пациентов позволяет применять персонифицированный подход в лечении, профилактики коморбидного состояния, для снижения рисков прогрессирования заболевания.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Имеющиеся на сегодняшний день данные о росте смертности от ХОБЛ [130,182], о чрезвычайно прогрессирующем и инвалидизирующем течении заболевания, позволяют говорить о глобальном социально – экономическом ущербе обществу в целом [275].

Для ХОБЛ характерна прогрессирующая и практически необратимая бронхиальная обструкция. Пациенты ХОБЛ входят в группу риска по развитию ожирения в виду низкого уровня физической активности и в результате применения в терапии глюкокортикостероидных препаратов [64]. Ожирение утяжеляет течение заболевания, способствуя нарушению функции легких, усилению воспаления и гипоксии, тем самым повышая уровень заболеваемости и смертности от ХОБЛ [198] одновременно провоцируя риск развития СОАС, что в свою очередь также содействует росту массы тела [230]. Для пациентов страдающих ХОБЛ характерно и снижение массы тела, при этом уменьшение мышечной массы является частой проблемой заболевания и регистрируется более чем у 25% больных [130].

Учитывая распространенность сочетания ХОБЛ и СОАС [81,143,186,251], СП может встречаться не только при умеренной и тяжелой стадиях ХОБЛ [143], но также и при стабильном течении заболевания [175,251]. Характерной особенностью ХОБЛ является ночная гиповентиляция, особенно в стадии быстрого сна, способствующей повышению резистентности верхних ДП во время сна, особенно в период REM - сна с биением глазных яблок. При этом REM – гиповентиляции являются причиной подавляющего большинства гипоксемий, наблюдаемых у пациентов с ХОБЛ во сне [5,6]. Более 60% пациентов с ХОБЛ испытывают сонливость, надоедливую одышку, кашель в ночное время, хотя эти жалобы часто бывают недооценены пациентами и не являются частью обычного клинического контроля [153]. Помимо этого их беспокоит бессонница, слабый

сон, дневная усталость, ночной образ жизни [237]. При легком течении ХОБЛ, как правило, качество сна не страдает. Тяжелое же течение заболевания, связано с худшими показателями качества сна – снижение общего времени сна, уменьшение продуктивности сна, увеличение фрагментации сна, что в свою очередь предсказывает снижение качества жизни [193], что в конечном итоге ведет к обострению заболевания и госпитализации [245]. На сегодняшний день не существует крупных эпидемиологических исследований по вопросу сочетания ХОБЛ и СОАС или «синдрома перекрёста» (overlap syndrome). ХОБЛ рассматривается как патология со значительными экстрапульмональными эффектами, основным из которых является влияние на ССС [130] и повышение кардиального риска [101]. Коморбидные состояния не только усугубляют клиническую картину, но и могут иметь более выраженное влияние на исходы пациентов, в том числе и на летальность. Все это обуславливает высокую значимость данной проблемы и диктует необходимость проведения комплексных исследований, которые позволили бы значительно улучшить качество жизни и прогноз данных пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день работы немногочисленны, одна из таких работа Gothi D. et al (2015 г.) согласно его результатам, СП чаще встречается в случае ХОБЛ с III и IV степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD у пациентов с большей массой тела [155].

В наше исследование было включено 49 пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7; 50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного) в сочетании с СОАС. В зависимости от веса пациенты были разделены на 2 группы. Группа с нормальным весом ($n = 26$), группа пациентов с ожирением ($n = 23$). Все исследуемые были мужчины и не различались по возрасту.

На первом этапе обследования в группе СП с нормальным весом в 27% случаев регистрировался СОАС тяжелой степени, в 15% случаев средней степени тяжести, в 58% легкой степени. В группе СП с ожирением в 57% случаев фиксировался СОАС тяжелой степени, в 13% средней степени, в 30% легкой степени тяжести. Пациенты с ожирением в 2 раза чаще имели СОАС тяжелой степени тяжести по сравнению с группой с нормальным весом ($p = 0.03$), но при

этом практически одинаковое количество случаев СОАС средней степени тяжести. Полученные нами результаты, в целом согласуются с литературными данными и свидетельствуют о довольно высокой частоте регистрации СП у пациентов с ХОБЛ [133,143]. Согласно нашим данным СОАС, регистрировался также у пациентов, не имеющих ожирение.

Анализируя клиническую картину, нами было отмечено, что пациентов с СП и ожирением чаще беспокоила одышка, которая регистрировалась в 100% случаев, кашель беспокоил несколько меньше и встречался в 78% случаев. У пациентов с СП с нормальным весом в жалобах преобладал кашель в 88% случаев и одышка в 80% случаев. По симптому одышки было получено статистически значимое различие между коморбидными группами, по частоте регистрации кашля, различия получено не было. В группе контроля, одышка беспокоила 75% исследуемых, кашель 63%. По частоте кашля, статистически значимое различие было получено между пациентами СП с нормальным весом и группой контроля, одышка статистически значимо чаще регистрировалась у пациентов с СП и ожирением относительно пациентов изолированной ХОБЛ и в случае группы коморбидных пациентов с нормальным весом. Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений и долгое время остается не диагностированной [62]. Согласно результатам многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ» (2005) снижение качества жизни начинается уже с легких обструктивных нарушений легочной вентиляции, затрагивая все аспекты жизни, включая общение, разговор и сон [30]. Полное развитие заболевания, приходится, преимущественно, на средний возраст, выраженная клиническая картина начинает проявляться в пожилом возрасте, когда учащаются заболевания других органов и систем, особенно СС, которые в свою очередь отягощают течение ХОБЛ [29]. В нашем исследовании, имеющаяся II степень нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, как правило, скудна на выраженную симптоматику, однако в случае сочетания с СОАС и ожирением, симптомы начинают прогрессировать значительно раньше. В частности, больше выражена

одышка, что в конечном итоге оказывает неблагоприятное влияние на самочувствие пациента, утяжеляет состояние и снижает повседневную активность. При этом отмечается заметное ухудшение качества жизни по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ [136]. Оценивая выраженность клинических симптомов с помощью САТ – теста [7,108], наибольшее количество баллов было зафиксировано в группе пациентов с СП и ожирением, при этом статистически значимое различие по данному показателю было получено между всеми изучаемыми группами.

Анализируя имеющиеся литературные данные, результаты нашего исследования, касающиеся особенностей клинического течения заболевания у пациентов, имеющих сочетание ХОБЛ и СОАС независимо от веса, были найдены аналогичные работы Тайваньских ученых (2016 г.). Авторы исследования, проведя перекрестный общенациональный опрос по определению частоты риска симптомов СОАС в случае ХОЗЛ, с дальнейшей оценкой респираторных симптомов, где в случае положительных ответов, респондентам задавались вопросы по образу жизни, курению, предлагалось заполнить шкалу mMRC, САТ – тест, включающий вопросы о качестве сна. У 29% респондентов был выявлен риск СОАС несмотря на то, что ХОБЛ и риск симптомов СОАС в данном исследовании составил около 1,3%. Оказалось, что данная категория опрошенных имела более высокий ИМТ и была более склонна к ГБ, ССЗ, сахарному диабету. Одновременно имела достоверно более высокие общие баллы по САТ – тесту, был более выражен кашель, испытывали одышку при подъеме по лестнице, были более ограничены в повседневной деятельности и были менее уверены при выходе на улицу, при этом они хуже спали, а также чувствовали себя менее энергичными. Была показана корреляция между САТ – тестом и имеющимися двумя сопутствующими заболеваниями. Главным ограничением данного обзора явилось то, что симптомы СОАС не были подтверждены полисомнографическими данными, и соответственно не была оценена степень нарушения дыхания в ночное время, т.е. не определялся уровень ИАГ [219].

Учитывая тот факт, что курение предрасполагает к развитию ХОБЛ [62], а текущий стаж курения и общее количество пачка-лет в свою очередь являются прогностическими показателями смертности от ХОБЛ [184]. Одновременно курение является и ФР для развития СОАС [126], усиливая клинические проявления апноэ сна, в результате развития дисфункции воздухоносных путей [10]. Хотя на сегодняшний день существуют и противоречивые мнения о влиянии курения на развитие СОАС. Например, в рамках исследования «Здоровье сердца во сне», у курильщиков фактически было меньше апноэ во сне, чем у некурящих и, по мнению авторов до сих пор нет доступных данных о влиянии курения на частоту возникновения и ремиссию апноэ во сне [264]. Курение является причиной развития храпа у мужчин моложе 60 лет с воспалением ДП, с нестабильностью сна, что в свою очередь усугубляет механизмы развития апноэ [104]. Пассивные курильщики также имеют высокую вероятность того, что с течением времени станут «храпунами» [262]. Проведя анализ интенсивности курения, нами был отмечен больший стаж курения с высоким ИК, у пациентов с СП и ожирением. При этом статистически значимость различия по уровню ИК была выше, чем в группе СП с нормальным весом ($p = 0,018$) и пациентами контрольной группы ($p=0,033$). Полученные результаты исследования подтверждают, что курение (стаж курения и количество выкуриваемых сигарет) может являться как ФР СОАС и одновременно способствовать прогрессированию ХОБЛ. У данных коморбидных групп независимо от веса прослеживалась прямая зависимость между уровнем интенсивности курения и риском развития ЛГ, при этом уровень ИК и ИАГ являлись предикторами вентиляционных нарушений [44].

У больных ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС отмечалось снижение уровня $ОФВ_1$ на 23,3% по сравнению с пациентами изолированной СОАС. Одновременно для пациентов с СП характерна тяжёлая форма ночной гипоксемии, данные результаты мы отразили в предыдущей публикации [44]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий, направленных на создание у пациентов стимулов для отказа от курения, преодоления табачной

зависимости. Курение является причиной, усугубляющей нарушения дыхания во сне. Отказ от курения и здоровый образ жизни будут способствовать снижению прогрессирования дыхательной недостаточности, декомпенсации заболевания, что в дальнейшем будет способствовать снижению летальности.

Пациенты с ХОБЛ довольно часто имеют тревожно – депрессивные состояния [32,130], результаты САТ – теста значительно связаны с наличием симптомов депрессии [73,229]. Итоговый результат САТ – теста у пациентов с СП с нормальным весом на 39% превышает количество баллов пациентов изолированной ХОБЛ ($p = 0,003$) [44]. Бразильские исследователи в 2014 году, продемонстрировали, что результат САТ – теста > 20 баллов связан с большой депрессией, при этом все другие клинические характеристики (частота обострений, пол, курение), спирометрические и газометрические данные, а также сон не являлись прогностическими факторами большой депрессии у пациентов с ХОБЛ с умеренной дневной гипоксемией. [102].

Нами была проведена методика субъективной оценки тревожности как состояния (ситуативной тревожности–СТ) и тревожности как свойства (личностной тревожности–ЛТ) с помощью опросника Ч.Д. Спилбергера (1950), адаптированный Ю.Л.Ханиным (1978).

У группы контроля ЛТ не была зарегистрирована, в случае коморбидных состояний регистрировалась ЛТ умеренной и высокой степени выраженности. 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% без статистического различия между группами.

При анализе ситуационной тревожности в группе контроля превышение баллов по шкале тревожности получено не было. В группе коморбидных пациентов с ожирением в 100% случаев регистрировалась высокая степень СТ, со статистическим различием по данному показателю с группой пациентов с СП с нормальным весом ($p < 0,001$). У пациентов 2 группы в 54% случаев регистрировалась умеренная степень СТ и в 46% высокая степень тревожности.

Известно, что у пациентов с ХОБЛ проявления депрессии усиливаются с возрастом и связаны с количеством сопутствующих заболеваний, также характерны изолированные проявления тревоги без депрессии [48]. Полученные результаты опроса, свидетельствуют о наличии аффективных расстройств, с высоким уровнем тревожности, которые более выражены в случае коморбидной патологии и, особенно у пациентов с ожирением. Исследований посвященных вопросам оценки респираторных симптомов в случае СП, тревожно – депрессивных проявлений, а также качества жизни на сегодняшний день практически нет.

Для пациентов с СП характерно значительное снижение физической активности по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ, что в свою очередь ведет к ухудшению качества жизни [136]. Болезнь помимо влияния на физическое состояние одновременно влияет и на психологическое поведение пациента. Точные патофизиологические отношения между СОАС и депрессией полностью не понятны, также непонятны механизмы депрессии при СП. В механизмах психотравмирующего воздействия важная роль принадлежит вегетативной гиперактивности симпатико-адреналовой системы и нейроэндокринным дисфункциям [192].

Проведя анализ вегетативного статуса пациентов с помощью подсчета индекса Кердо и опросника Вейна, регистрировалось значительное превышение уровня данных показателей в обеих коморбидных группах, без статистически значимого различия между ними. Полученные результаты, подтвердили выраженный вегетативный дисбаланс у пациентов с ХОБЛ (2 стадия по GOLD) в сочетании с СОАС независимо от веса, в сторону выраженной симпатикотонии [51]. Симпатическая активность у больных с ОЗЛ с длительной кислородной недостаточностью, а также активность периферических хеморецепторов в случае ХОБЛ, ведет к росту симпатических вегетативных влияний [33,90,125,140,183]. В свою очередь оксидативный стресс, стимулируя мета-барорецепторы и легочную гипервентиляцию также способствует повышенной симпатической автономной активности у пациентов с ХОБЛ. Все это провоцирует учащенное сердцебиение

во время покоя и повышение уровня норадреналина. Нейрогуморальная стимуляция способствует повышенной частоте заболеваемости и смертности от ССЗ.

Для СОАС характерна гиперфункция СВНС как во время бодрствования, так и во время сна, по сравнению с людьми не страдающими СОАС [98,124]. При этом доказана эффективность применения СРАР – терапии, позволяющей устранять повышенный тонус СНС при СОАС [258]. Данные изменения обусловлены тем, что периодически возникающая гипоксия, ведёт к повторяющейся стимуляции периферических хеморецепторов, временной остановке симпатического потока, пробуждению во время сна, которые часто происходят в конце апное. Всё это в конечном итоге дополнительно стимулирует симпатическое воздействие [126]. Для нормальной работы организма, необходима ритмическая смена симпатической и парасимпатической активности в течение суток. Днём преобладает активность СВНС, обеспечивающая высокий уровень энергообеспечения физической активности, ночью – парасимпатической, что переводит организм в режим восстановления энергетических резервов. Охарактеризовать степень вегетативных нарушений в регуляции сердечной деятельности и оценить риск развития жизнеопасных аритмий позволяет изучение ВРС.

При оценке спектральных показателей ВРС у пациентов с СП, как в случае нормального веса, так и ожирения, уровни мощности спектров в диапазоне низких частот (LF) и высоких (HF) были снижены почти вдвое по сравнению с показателями пациентов с изолированной ХОБЛ. Анализируя циркадные колебания LF/HF в течение суток, мы отметили, что у коморбидных пациентов данный показатель значимо превышал показатель пациентов изолированной ХОБЛ, ($p = 0,04$) в обоих случаях сравнения.

Также было выявлено значительное снижение уровня мощности в диапазоне сверхнизких частот (VLFсуточный), в группе пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС и ожирением, уровень показателя был снижен в 2 раза по сравнению с контрольной группой. И на 23,3 % по сравнению с коморбидной

группой с нормальным весом, снижение было со статистически значимым различием. В случае сравнения контрольной группы и группы СП с нормальным весом, показатель в коморбидной группе был статистически значимо снижен, снижение составило 35% ($p=0,02$). Уровень общей мощности спектра (TP) был значительно меньше в обеих коморбидных группах, статистически значимое различие было получено между всеми исследуемыми группами. Как мы указывали ранее [13,21] полученные результаты, подтверждают данные о преобладании симпатикотонии в случае СП и являются показателями кардиального симпатовагального баланса [141]. Вместе с тем отмечалось ослабление вагусных влияний на сердечный ритм, было выявлено снижение временных модуляций – rMSSD, pNN50 у пациентов с СП и ожирением, а также в группе с нормальным весом. У пациентов с ожирением по показателю rMSSD регистрировалось снижение на 37% ($p= 0,000001$), по показателю pNN50 на 67% ($p= 0,00001$) по сравнению с изолированной ХОБЛ. Одновременно фиксировалось статистически значимое различие по снижению показателя SDNN на 20% ($p=0,000$) с контрольной группой, по показателю SDANN на 15% ($p = 0,029$) как с коморбидной группой с нормальным весом, так и с контрольной группой. В случае СП с нормальным весом отмечалось снижение со статистически значимым различием по показателю SDNN на 19% ($p= 0,001$) по сравнению с изолированной ХОБЛ, по данному показателю коморбидные группы не отличались.

В литературе на сегодняшний день имеются единичные данные о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, подтверждающих снижение вагусной активности и проявления гиперактивности симпатического отдела ВНС. Нами было отмечено, в том числе и в предыдущих работах [13,21], что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС отмечаются более выраженные, потенциально неблагоприятные изменения временных и спектральных показателей ВРС, свидетельствующие об уязвимости миокарда к возникновению жизнеугрожающих аритмий и риску внезапной смерти. Похожие данные, были получены в работе итальянских авторов (2016), где обследовались мужчины, разделенные на три группы по результатам

спирометрии. Группа пациентов с изолированной СОАС, группа сочетания СОАС (ИАГ > 30) и ХОБЛ и третья группа пациенты с изолированной ХОБЛ, где тяжесть заболевания регистрировалась от лёгкой до умеренной. При этом все исследуемые отличались по возрасту, так в группе изолированной ХОБЛ пациенты были старше и имели меньшую массу тела по сравнению с пациентами, страдающими только СОАС. Оказалось, что пациенты с изолированной ХОБЛ и в случае СП имели больший стаж курения, значительно чаще использовали антихолинергические препараты, β 2-агонисты, которые в свою очередь могут оказывать влияние на баланс ВНС и ВРС [81] и глюкокортикостероиды. Пациенты же с СОАС лечение не получали и реже имели сопутствующие заболевания, такие как АГ, сахарный диабет, ИБС. Авторами было отмечено, что при СП имеется тенденция к тахикардии в покое по сравнению с изолированными группами пациентов с СОАС и ХОБЛ. При анализе ВРС во время бодрствования не было замечено разницы в общей силе среди всех групп. Регистрировалось снижение мощности высокой частоты (HF) и одновременно высокие индексы ВРС симпатической активности (LF и LF/HF) у группы СОАС с ХОБЛ в отличие от изолированных состояний. Вместе с тем в группе с СП была показана прямая зависимость между соотношением LF/HF и остаточным объемом легких, и одновременно пониженной ночной сатурацией, но при этом выявлена обратная зависимость от уровня P_aCO_2 во время бодрствования. Значительным прогностическим фактором уровня LF/HF являлись остаточный объем легких и уровень P_aCO_2 во время бодрствования. У всех участников исследования, только ИАГ был связан с уровнем LF/HF. При этом не было установлено корреляции между соотношением LF/HF и другими переменными у пациентов изолированной ХОБЛ [91].

Полученные нами результаты, демонстрируют преобладание симпатической активности над парасимпатической у пациентов с коморбидной патологией, при этом снижение уровня LF является одновременно выражением как симпатической, так и парасимпатической модуляции [218]. Различие по показателю LF, вероятно связано с клиническими характеристиками исследуемых

групп, в частности в нашем исследовании сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, степени ХОБЛ, а также отсутствию сопутствующих заболеваний, т.е. были минимизированы дополнительные факторы, которые могли бы оказать влияние на результат. В нашей работе мы обращали внимание на наличие СОАС, однако, без акцента на уровень ИАГ, т.е. степень тяжести СОАС. На данный момент, симптовагальная модуляция у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС мало изучена. Тем не менее, некоторую помощь в этом вопросе может оказать проведенная аналогия пациентов, одновременно страдающих сердечной недостаточности (СН) и СОАС. Так, например, Spaak J. et al (2005), установил, что пациенты в сочетании СН и апное сна имеют повышенную дневную активность СВНС по сравнению с пациентами, имеющими только СН [191]. У пациентов с СОАС, при сочетании с ХОБЛ существует вероятность независимого патологического влияния каждого отдельного состояния на автономную нервную систему, ведущую к более сильному преобладанию симпатической активности над парасимпатической активностью. Причиной повышенной симпатической активности с симптовагальным дисбалансом у коморбидных пациентов, вполне вероятно, может быть комбинация факторов, специфичных для каждой болезни, это как длительная, так и острая интермиттирующая гипоксия [180]. А также постоянные микропробуждения коры головного мозга во время сна, приводящие к активации симпатической нервной системы [162], оксидативный стресс, гиперинфляция легких, бессонница. Более того, данные механизмы могут приводить к нарушению респираторной синусовой аритмии, принимая во внимание снижение мощности высоких частот у пациентов с обоими заболеваниями по сравнению с пациентами с ХОБЛ и СОАС по отдельности.

Интересной стороной нашей работы является то, что наличие ИБС являлось критерием исключения и в работу не были взяты пациенты с клиникой стенокардии, нарушением ритма сердца и другими ассоциированными заболеваниями. При суточном мониторинге ЭКГ оказалось, что большая выраженность аритмического синдрома встречалась у коморбидных пациентов. В

группе пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС и ожирением ЖУА регистрировались в 14 раз чаще, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ и в 2 раза чаще, чем у пациентов с СП с нормальной массой тела. Отсутствие НРС в группе контроля вероятно связано с тем, что пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели II степень нарушения бронхиальной проходимости по GOLD, и это было изолированное состояние. Данная стадия заболевания имеет незначительные изменения спирометрии, в частности по показателю $ОФВ_1$, уровень которого является одним из важнейших факторов влияющим на частоту возникновения аритмий [62]. И снижение $ОФВ_1$ является более сильным предиктором развития СС патологии, чем уровень холестерина и АД [36]. От уровня $ОФВ_1$ зависит вегетативная модуляция сердечного ритма [236], а также частота возникновения желудочковых НРС, ФП [62]. Одновременно существуют мнения о противоречивости использования $ОФВ_1$ как единственной или основной клинической характеристики заболевания [37] и как маркера тяжести заболевания и симптомов [243]. Проведенный нами многофакторный регрессионный анализ показал, что предикторами прогнозирования ЖУА у пациентов ХОБЛ в сочетании с СОАС являются $ОФВ_1$, ИАГ, спектральный показатель VLF и индекс гипоксемии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в сочетании с СОАС, особенно при ожирении, может увеличиваться частота аритмического синдрома. Это связано с гипоксией, играющей главную роль в электрической нестабильности миокарда и в нарушении его сократительной функции [35], а также может быть следствием рефлекторного ответа на эпизоды апноэ или гипопноэ, с повышением симпатической активности, повышенной возбудимости миокарда, что является причиной развития аритмии при СОАС [6]. В свою очередь при ХОБЛ развивается тканевая гипоксия, которая ведёт к прогрессированию ДН, коронарной недостаточности и в конечном итоге к выраженной сердечно-легочной декомпенсации [62]. Несмотря на имеющиеся

данные о высокой распространенности ФП у пациентов с СОАС [204] в нашем исследовании не было зафиксировано ни одного случая ФП.

Известно, что нарушения проводимости сердца не характерны для ХОБЛ и встречаются достаточно редко, при всех стадиях заболевания [42]. В нашем исследовании, в случае СП и ожирения были зарегистрированы различные варианты нарушения проводимости сердца – синоатриальная блокада II ст., АВ блокады II степени Мобитц I и Мобитц II, эпизоды ареста синусового узла регистрировались в единичных случаях. У пациентов с изолированной ХОБЛ и пациентов с СП с нормальным весом нарушений проводимости сердца зафиксировано не было. Учитывая малое количество информации на сегодняшний день по НРС и проводимости сердца в случае СП, проведя анализ литературных данных и результатов нашего исследования. Мы подтвердили, что нарушения дыхания во сне, в частности наличие СОАС имеет большое значение в развитии проаритмических эффектов [84,98]. Частота аритмий увеличивается с нарастанием степени тяжести СОАС [131]. В нашей работе, у коморбидных пациентов с ожирением, более чем в половине случаев была тяжелая степень тяжести СОАС, при этом статистически значимо чаще регистрировались НРС и проводимости. Известно, что НРС чаще возникают на фоне гипертрофированного миокарда, а прогрессирование СН при поражении правых и левых отделов сердца [261]. Поэтому важна диагностика начальных признаков ремоделирования сердца у данной категории пациентов, в виду того, что для СП характерна ранняя и довольно частая регистрация ЛГ [83,207]. В нашей работе был сделан акцент на начальную стадию заболевания, когда нарушения архитектоники сердца еще минимальны и повышение уровня СДЛА не характерно.

Согласно полученным нами данным, превышение уровня давления в ЛА регистрировалось у пациентов с СП и ожирением в 21,7% случаев, в группе пациентов с СП с нормальным весом в 3,8%. Независимыми маркерами развития ЛГ стали: количество баллов САТ – теста, уровни ИАГ, ИК и количество эпизодов обструктивного апноэ.

По литературным источникам, индекс ремоделирования ПЖ находится в корреляционной зависимости от среднего давления в ЛА, полученного путем катетеризации ПЖ [165]. Диагностика дисфункции ПЖ важна у пациентов с ХСН и имеет ценность для прогнозирования продолжительности жизни [185]. Общеизвестными причинами дисфункции ПЖ являются ИБС, инфаркт миокарда ПЖ [239]. ДДПЖ развивается раньше систолической и является маркером ранней или скрытой дисфункции ПЖ [242], что и является предиктором неблагоприятного прогноза в будущем [43]. Согласно нашим данным, ДДПЖ по гипертрофическому типу встречалась в 35% случаев в группе СП с ожирением. Прогрессивное снижение показателя ДФПЖ у пациентов с хронической патологией легких, характерно при выраженности ЛГ [58]. Для пациентов с СП, особенно с ожирением, характерно раннее, хотя и незначительное снижение ДФПЖ, что, конечно же, имеет важное клиническое и прогностическое значение.

По данным исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium) причиной смерти пациентов с ХОБЛ в 27% случаев являются ССЗ [94]. Высокой СС заболеваемости и смертности способствует нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ, болевая и безболевая ишемия, аритмии сердца [129]. Ремоделированию ЛЖ отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии и смертельного исхода [88]. Как известно, ГЛЖ, констатируют по ИММЛЖ [266]. В нашем исследовании в группе пациентов с СП и ожирением в 30% случаев регистрировалась ГЛЖ.

ХСН отягощает прогноз больных ХОБЛ и встречается у 20% пациентов и как, правило, сопровождается наличием сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, АГ, сахарный диабет - 2 типа, остеопороз. Диагностика при этом затруднена и развитие ДДЛЖ более характерно для обострения ХОБЛ [63] и выраженность ДДЛЖ нарастает по мере прогрессирования степени тяжести ХОБЛ [55]. Согласно данным нашего исследования, ДДЛЖ в разной степени регистрировалась у всех исследуемых пациентов, статистически значимо чаще встречалась в коморбидных группах, в случае пациентов с СП с ожирением в 73%, с нормальным весом в 61,5%

случаев. ФВ является маркером состояния систолической функции ЛЖ, снижение данного показателя свидетельствует о развитии систолической дисфункции ЛЖ, что также является важным прогностическим критерием [63], однако снижения данного показателя в нашем исследовании не отмечалось.

На сегодняшний день практически отсутствуют данные посвященные вопросу ремоделирования сердца в случае СП, особенно при сочетании ХОБЛ с СОАС без развития ХЛС или ХСН. Похожие группы пациентов были описаны в работе Sharma V. et. Al (2013) [117], где визуализация камер сердца проводилась методом МРТ, «золотым стандартом» в функциональной оценке камер сердца, в том числе ПЖ [196,226]. Пациенты данного исследования с СП также имели II степень нарушения бронхиальной проходимости по GOLD со стабильным течением заболевания, ИК >10 пачка/лет. ИМТ составлял 30 ± 9 (кг/м²). Общий ИАГ – $27,5 \pm 14,8$, индекс десатурации $35,3 \pm 19,2$ (событий/час). Было выявлено достоверное увеличение массы ПЖ (индекс массы ПЖ, г/м²), при этом показатели не превышали уровень нормы индекса ремоделирования ПЖ в случае СП по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ. Степень ремоделирования зависела от уровня ночной десатурации, что в свою очередь является паттерном вазоконстрикции ЛА. При этом увеличение массы ПЖ не зависело от степени заболевания, т.к. исследуемые группы достоверно не различались по уровню ОФВ₁. Авторы исследования полагают, что это связано с относительно сохраненной легочной функцией обследуемых групп [117]. Однако метод МРТ не предоставляет возможности измерения давления в ЛА, оценка размера и массы ПЖ позволяет предположить увеличение давления в ЛА [95]. В данной работе, была подтверждена тенденция к увеличению размера ЛА, уменьшению средней скорости и кровотока в ЛА [226] в случае СП по сравнению с изолированной ХОБЛ, однако, статистической достоверности получено не было, в виду ограниченного количества пациентов данного исследования. Уровень оксигенации не зависел от уровня ИАГ. Не было выявлено существенных различий по площади ПП, а также различий в параметрах левых отделов сердца (ЛП и ЛЖ). Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению ударного объема и сердечного выброса у пациентов с СП по сравнению с пациентами изолированной ХОБЛ.

Применение различных по диагностической ценности методов обследования, таких как МРТ сердца и ЭХОКГ исследование, позволяют провести довольно раннюю диагностику начальных признаков ремоделирования сердца.

Резюмируя результаты эхокардиографического обследования, хочется подчеркнуть, что для коморбидных пациентов характерно увеличение ИММЛЖ, что позволяет высказаться о гипертрофии ЛЖ [232], а также о тенденции развития дисфункции желудочков, несмотря на то, что изменение данных показателей более характерно при прогрессировании ХОБЛ [55,58,63]. Начинающиеся, минимальные процессы ремоделирования сердца, также регистрируются и у пациентов с СП с нормальным весом. Вероятно, это связано с тем, что для изолированного СОАС свойственно раннее развитие ЛГ и дисфункции ПЖ [227], при этом субклиническая дисфункция ПЖ может существовать и в отсутствии ЛГ [127].

Таким образом, до настоящего времени нет единого мнения о последовательности развития и патогенетических механизмах поражения правых и левых отделов сердца при сочетании ХОБЛ и СОАС. В данном случае коморбидная патология увеличивает риск раннего развития ЛГ, прогрессирования сердечной недостаточности. Полученные результаты подтверждают данные о том, что пациенты с СП имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, ускоренное развитие ЛГ, ХДН и правожелудочковой недостаточности [5,83,153,250]. Изучение механизмов кардиогемодинамических нарушений при сочетанной патологии может помочь в поиске путей оптимизации терапии данной патологии.

Развитие обострений является характерной чертой ХОБЛ, при этом частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [62].

Общеизвестные причины обострения – инфекция, атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, ятрогенные причины, приём седативных препаратов [62]. Во время обострения, усиление воспалительного процесса происходит на уровне периферических бронхов, все это в свою очередь ведет к бронхиальной обструкции, накоплению секрета и бронхоспазму. При обострении повышается сопротивление

ДП, а снижение экспираторного потока и тахипноэ приводят к нарастанию динамической гиперинфляции лёгких, в дальнейшем происходит повышение давления в ЛА [62].

В ходе нашего исследования были определены независимые предикторы обострения ХОБЛ у коморбидных пациентов ими оказались уровень $ОФВ_1$ и величина индекса гипоксемии.

Известно, что характерными нарушениями газообмена при ХОБЛ, является как легкая гипоксемия, так и тяжелая ДН [272]. При этом связанные с наступлением сна нарушения газообменной функции, являются проявлением болезни. В свою очередь для СОАС характерны резкие изменения насыщения крови кислородом (десатурация) [174]. В случае тяжелых проявлениях ХОБЛ, а также у пожилых пациентов отмечается зависимость между степенью дневной гиперкапнии, уровнем ночной десатурации, снижением $ОФВ_1$ и повышением индекса дыхательных расстройств [38,209]. Несмотря на имеющиеся противоречивые данные по вентиляционным нарушениям и особенностям газообмена при СП, очевидно, то, что в совокупности каждое состояние усугубляет ночную десатурацию [251]. В конечном итоге прогрессируют худшие показатели гипоксемии и гиперкапнии, происходит ускоренное развитие ЛГ и ХДН [6], усиливается нарушение сна и возрастает летальность в ночное время [155,250].

Таким образом, высокий риск обострений ведет к ухудшению респираторных симптомов, к изменению режима используемой терапии, к быстрому прогрессированию заболевания, госпитализации [262] и существенному снижению качества жизни пациентов [62].

Высокое распространение СОАС среди пациентов с ХОБЛ обусловлено ожирением [202]. Центральное (абдоминальное ожирение) чаще встречается у мужчин и отложение жира характерно в области передней брюшной и грудной стенок, а также вокруг внутренних органов. Лишние жировые отложения влияют на функцию дыхания, уменьшают податливость передней грудной клетки, снижают выносливость дыхательных мышц, увеличивают работу, необходимую для дыхания, и повышают сопротивление ДП [199] и в конечном итоге в большей

степени влияют на податливость самих легких [130]. Все это способствует развитию вентиляционно-перфузионных нарушений и артериальной гипоксемии [105], а также к росту дыхательных расстройств при физической нагрузке и в положении лёжа на спине [198]. При этом степень тяжести СОАС и степень ожирения коррелируют с показателями минимального насыщения крови кислородом во время сна. В случае сочетания тяжелой формы СОАС и ожирения отмечается значительное снижение средних значений минимальной сатурации в ночное время по сравнению с пациентами с тяжелой формой СОАС без ожирения [10]. Одновременно у пациентов с СП уровень гиперкапнии коррелирует с худшими показателями ИАГ и худшей ночной десатурацией. Во время фазы REM- сна, регистрируется достоверно более высокий ИАГ у пациентов с $ОФВ_1 < 80\%$, по сравнению с пациентами, где $ОФВ_1$ был выше [209].

Анализируя частоту регистрации СОАС у наших пациентов, было отмечено достаточно большое количество тяжёлых нарушений дыхания во сне, особенно в группе пациентов с ожирением. Согласно исследованиям Rest O. et al (2002) и Lopez-Acevedo M.N. et al (2009), где изучались особенности газообмена у практически аналогичных нашим группам, пациентов. В первом случае проводился анализ между пациентами с СП и изолированной ХОБЛ [148], а во втором между пациентами с СП и изолированным СОАС [209]. При сравнении уровня ИАГ между коморбидными группами и изолированными состояниями статистически значимого различия по данному показателю получено не было.

В нашей работе показано, что сочетание ХОБЛ и СОАС утяжеляет клинические проявления и оказывает неблагоприятное влияние на самочувствие пациентов, отмечается выраженность психовегетативных нарушений с наличием аффективных расстройств. Для данной категории пациентов характерны жизнеугрожающие аритмии и нарушения проводящей системы сердца, раннее развитие ЛГ, нарушение ДФПЖ и ДФЛЖ. Все это усугубляет течение заболевания и способствует прогрессированию и развитию ЛГ и ХСН.

Согласно Makita H. et al (2007) фенотипирование ХОБЛ — это уникальная характеристика или комбинация характеристик, описывающих значимые для

клинического исхода различия между пациентами с ХОБЛ [146]. Помимо частых обострений, низкой толерантности к физической нагрузке, дыхательной недостаточности, лёгочной гиперинфляции, ЛГ, большое значение имеет коморбидность [150], что подтверждают имеющиеся на сегодняшний день литературные данные и результаты нашего исследования

Таким образом, впервые проведено комплексное изучение особенностей клинического течения, вегетативных расстройств, проведена оценка кардиогемодинамических нарушений, выявлены некоторые особенности архитектоники сердца, а также установлены предикторы развития ЛГ, жизнеугрожающих аритмий у данной группы пациентов. Впервые определены факторы, влияющие на развитие обострения у пациентов с ХОБЛ со II степенью нарушения бронхиальной проходимости по GOLD в случае сочетания с СОАС.

Выделение фенотипа ХОБЛ в сочетании с СОАС является необходимостью для более ранней диагностики данного состояния, оптимизации лечения с возможно ранним использованием СРАР, а при необходимости ViРАР терапии.

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 обострений.
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 pNN50, 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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты позволяют продолжить исследования в данной группе пациентов в вопросах газообмена, вентиляционных нарушений с учетом степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна с персонифицированным подбором терапии данной группе пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярное проведение
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ВРС – variability ритма сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГБ – гипертоническая болезнь
ГМЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГМПЖ – гипертрофия миокарда правого желудочка
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка
ДК – десатурация кислорода
ДН – дыхательная недостаточность
ДП – дыхательные пути
ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка
ДФПЖ – диастолическая функция правого желудочка
ЖА – желудочковая аритмия
ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких
ЖУА – жизнеугрожающие аритмии
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
ИАГ – индекс апноэ – гипопноэ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИД – индекс десатурации
ИДР – индекс дыхательных расстройств
ИК – индекс курения
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела

ИПЛ – индекс пачко/лет
КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
КРМ – кардиореспираторное мониторирование
КСО – конечный систолический объем
КТ ОГК – компьютерная томография лёгких
ЛА – лёгочная артерия
ЛАГ – легочно артериальная гипертензия
ЛГ – лёгочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛТ – личностная тревожность
МА – мерцательная аритмия
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно – резонансная томография
МС – метаболический синдром
НРС – нарушение ритма сердца
НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
ОАС – обструктивное апноэ сна
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОЗЛ – обструктивное заболевание лёгких
ОФВ₁ – объём форсированного выдоха в 1 – ую секунду
ОФВ₁/ФЖЕЛ – критерий экспираторного ограничения воздушного потока
ПЖ – правый желудочек
ПНС – парасимпатическая нервная система
ПП – правое предсердие
РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система
СА – синоатриальное проведение
СВД – синдром вегетативной дисфункции
СВНС – симпатическая вегетативная нервная система

СД – систолическая дисфункция
СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка
СН – сердечная недостаточность
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СОГ – синдром ожирения – гиповентиляции
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания
ССС – сердечно сосудистая система
СП – синдром перекреста
СТ – ситуационная тревожность
ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – факторы риска
ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
ХЛС – хроническое лёгочное сердце
ХМ – холтеровское мониторирование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание лёгких
ЦНС – центральная нервная система
ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭХОКГ – эхокардиография
ViPAP – терапия (двухуровневая вентиляция легких)
САТ – тест (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ

CPAP–терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure)

E – максимальная скорость потока быстрого наполнения

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

mMRC – (Modified Medical Research Council)

PaCO₂ – напряжение (парциальное давление) углекислого газа

PaO₂ – напряжение (парциальное давление) кислорода в артериальной крови

REM (Rapid Eye Movement sleep) – фаза сна, характеризующаяся повышенной активностью головного мозга (быстрое движение глазных яблок)

rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R-R

SaO₂ – сатурация (степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом)

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

SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R

SDNNi – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Синдром ожирения – гиповентиляции / С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 3. – С. 10–14.
2. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Байманакова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–112.
4. Алёхин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алёхин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кардиология. – 2017. - №2. – С. 40 – 45.
5. Бабак С.Л. Дыхательные расстройства и нарушения сна. Практическое руководство / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова. – Москва : Атмосфера, 2010. – 168 с. – ISBN 978-5-902123-47-7.
6. Бабак С.Л. Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть1) / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова // Терапия. Клиническая медицина сна. – 2014. – № 9 (97). – С. 49–53.
7. Белевский А.С. Новый тест для оценки течения ХОБЛ: САТ тест // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 1. – С. 37–39.
8. Бойцова Е.В. Последствия бронхолёгочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых / Е.В. Бойцова, А.В. Богданова, Д.Ю. Овсянников // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 5–11.
9. Бондарь И.А. Влияние диабетической автономной нейропатии на ремоделирование миокарда при сахарном диабете I типа / И.А. Бондарь, Е.А. Королёва, О.А. Чудинова // Сахарный диабет. – 2011.- №2. – С. 49 – 52.
10. Бузунов Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда, Е.В. Царева. – Москва, 2013. – 124 с.

11. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – № 2 (18). – С. 107–110.
12. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под редакцией А.М. Вейна. – Москва : Медицина, 2000. – 624 с.
13. 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/>.
14. Верткин А.Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова // Архивь внутренней медицины. – 2013. – № 4 (12). – С. 68–72.
15. Влияние курения на организм человека : пособие для врачей / Ю.Н. Краснова, Т.В. Левина, Т.Н. Суровенко. – Иркутск : РИО ГБОУ ИГМАПО, 2012. – 52 с.
16. Волон Н.А. Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 65–70.
17. Воронин И.М. Вариабельность и спектральный анализ сердечного ритма при синдроме обструктивного апноэ и гипопноэ сна // Вестник ТГУ. – 2000. – Т. 5, вып. 5. – С. 595–596.
18. Воронин И.М. Кардиоваскулярные последствия обструктивных нарушений дыхания во время сна / И.М. Воронин. – Тамбов : Изд-во ТГУ, 2001. – 211с. – ISBN 5-89016-052-4
19. Воронин И.М. Нарушения дыхания во сне и сердечные аритмии: клинико-патогенетические параллели / И.М. Воронин, А.М. Белов, А.Г. Чучалин // Клиническая медицина. – 1998. – № 6. – С. 4–11.
20. Воронин И.М. Факторы риска обструктивных нарушений дыхания во время сна / И.М. Воронин, А.М. Белов, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 97.

21. 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. Ларева. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 33–37.
22. Высокая легочная гипертензия: возможности эхокардиографии в оценке нарушений сердечной деятельности и прогноза клинического течения / Л.А. Бокерия, В.В. Плахова, А.В. Иваницкий, С.В. Горбачевский // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 4. – С. 31–38.
23. Гашинова Е.Ю. Зависимость уровня тревожности от состояния вегетативной нервной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Е.Ю. Гашинова // Интерастма-98 : международный конгресс, г. Москва, 20-21 окт. 8 Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 22-24 окт. 4, г. Москва. Национальный конгресс по муковисцидозу, 22-24 окт, г. Москва : сборник резюме. – Москва, 1998. – С. 17.
24. Данилин А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжёлой ХОБЛ в пульмонологическом стационаре / А.В. Данилин, М.Л. Штейнер, И.И. Штейнер // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 3, № 92. – С. 318–322.
25. Загидулин Н.Ш. Характер аритмий при болезнях органов дыхания / Н.Ш. Загидулин, Ю.Ф. Сафина, Г.Р. Халимова // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса, 23-26 октября 2012 г., г. Москва. – 2012. – С. 240. – ISBN 978-5-901450-09-3.
26. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ / А.П. Зильбер. – Петрозаводск : ПГУ, 1994. – 184 с.
27. Зулкарнеев Р.Х. Кардиореспираторная variability при заболеваниях органов дыхания : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зулкарнеев Рустэм Халитович. – Москва, 2007. – 312 с.

28. Кароли Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 77–80.
29. Кароли Н.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Consiliummedicum. – 2014. – № 3. – С. 13–22.
30. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР–ХОБЛ" / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Б.А. Черняк [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2005-0-1-93-102 // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 93–102.
31. Клиническое значение проблемы апноэ сна. Дизайн и основные выводы из Висконсинского когортного исследования / Х. Ниетто, П. Пеппард, Т. Янг // Терапия. Клиническая медицина сна. – 2014. – № 9 (97). – С. 60–64.
32. Колосов В.П. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / В.П. Колосов, А.Ю. Трофимова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск : Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2011. – 132 с. – ISBN 978-5-9900601-7-3.
33. Коррекция вариабельности ритма сердца кардиоселективными β 1-адреноблокаторами у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем / В.С. Задионченко, А.М. Щикота, И.В. Погонченкова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – № 6. – С. 10–15.
34. Косарев В.В. Возрастные и гендерные аспекты распространенности хронической обструктивной болезни легких / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Успехи геронтол. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 630–635.
35. Лышова О.В. Бронхолегочные заболевания и аритмии сердца : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Лышова Ольга Викторовна. – Воронеж, 2006 – 334.

36. Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е.Ю. Малыш, Е.С. Дробышева, А.В. Чернов // Молодой учёный. – 2014. – № 5 (64). – С. 145–148.
37. Малявин А.Г. Значение ночной гипоксемии и методы её коррекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / А.Г. Малявин, В.Ю. Батурова // Доктор.Ру. – 2014. – № 2 (90). – С. 5–9.
38. Маркин А.В. Респираторная поддержка у пациентов с синдромом перекреста / А.В. Маркин, И.Я. Цемах, Я.Н. Шойхет // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 26–31.
39. Медведев М.М. Множественные нарушения ритма сердца: критерии выделения и подходы к классификации / М.М. Медведев, Ю.В. Шубик // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5 (44). – С. 90–102.
40. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – 2. изд., перераб. и доп. – Иваново, 2002. – 288 с. – ISBN 5-89085-096-2 (в пер.).
41. Михалевич И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением ППП STATISTICA) : пособие для врачей / И.М. Михалевич. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2012. – 32 с.
42. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, З.О. Гринсва, И.В. Погонченкова [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 88–93.
43. Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 1. – С. 32–36.
44. 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.

45. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113–117.
46. Особенности кардиальной патологии у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ / Е.В. Заикина, А.А. Низов, Э.И. Колдынская [и др.] // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса, 22-25 октября 2013 г., г. Казань / под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2013. – С. 21. – ISBN 978-5-901450-10-9.
47. Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней : пособие для врачей / А.Д. Пальман ; под редакцией А.И. Синопальникова. – Москва, 2007. – 77 с.
48. Перцева Т.А. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции / Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова, Ю.В. Губа // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 81–84.
49. Пилясова О.В. Особенности variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезни лёгких / О.В. Пилясова, М.Е. Стаценко // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 4. – С. 41–43.
50. Поражение органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне / О.П. Ротарь, Ю.В. Свиряев, Н.Э. Звартау [и др.] // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. – 2005. – № 1. – С. 7.
51. 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.
52. Пьянков В.А. Психоэмоциональные аспекты качества жизни больных ХОБЛ / В.А. Пьянков, Н.К. Вознесенский, Ю.К. Чуюсова // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания, г. Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003 г.

- :сборник тезисов конференции. – Москва : Универсум Паблишинг, 2003. – С. 133
53. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова // Медицинский альманах. – 2011. – № 3 (16). – С. 112–115.
54. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. Т. 3 / под редакцией А.Г. Чучалина. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Литтера, 2017. – 640 с. – ISBN 978-5-4235-0273-7.
55. Роль эхокардиографии в диагностике хронической сердечной недостаточности у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Сунцова, В.И. Трофимов, Д.А. Сунцов, В.Н. Марченко // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 32–37.
56. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, Н.С. Антонов [и др.] // Наркология. – 2018. – № 17 (3). – С. 3–21.
57. Смулевич А.Б. Психические расстройства у больных лёгочной патологией. Респираторная медицина: руководство. Т.2. / А.Б. Смулевич, С.И. Овчаренко, М.Ю. Дробижев ; под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
58. Сумин А.Н. Показатели диастолической функции правого желудочка при различной выраженности легочной гипертензии у больных хроническим лёгочным сердцем / А.Н. Сумин, О.Г. Архипов // Сердечная недостаточность. – 2012. – № 1. – С. 13–18.
59. Тихоненко В.М. Возможности холтеровского мониторирования в оценке связи нарушений ритма и проводимости сердца с эпизодами апноэ // Вестник аритмологии. – 2009. – № 55. – С. 49–55.
60. Ускова О.В. Клиническое и прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью : специальность 14.00.06 «Кардиология» : автореферат диссертации на

- соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ускова Оксана Васильевна. – Москва, 2003. – 25 с.
61. Черняев А.Л. Внезапная смерть при респираторной патологии / А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 91–95.
62. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / А.Г. Чучалин. – Москва : Атмосфера, 2011. – С. 568. – ISBN978-5-902123-46-0. 57
63. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания // Терапевтический архив. – 2013. – № 8. – С. 43–48.
64. Шмелёв Е.В. Факторы риска хронической обструктивной болезни лёгких // Хроническая обструктивная болезнь лёгких / под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва : Атмосфера, 2008. – С. 41–48.
65. Шугушев Х.Х. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных с обструктивной болезнью лёгких / Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, М.В. Василенок // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 4. – С. 51–54.
66. Шугушев Х.Х. Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения больных с обструктивной болезнью лёгких на фоне бронхолитической терапии / Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, М.В. Василенок // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6 (86). – С. 40–44.
67. Щекотов В.В. Структурно-функциональные особенности сердца у больных СОАС в зависимости от степени его тяжести и выраженности метаболического синдрома / В.В. Щекотов, Т.И. Янкина, Е.В. Жижилев // Клиницист. – 2011. – № 1. – С. 26–30.
68. Юсеф Ф.Э. Электрическая нестабильность миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни ; специальность 14.00.43 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Юсеф Фаиз Эль-Миари. – Москва, 2003. – 109 с.

69. Adlakha A. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome / A. Adlakha, J.W.Jr.Shepard//Sleep Med Rev. – 1998. – Vol. 2 (1). – P. 45–60.
70. Alonso-Fernandez A. Cardiac rhythm disturbances and ST–segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome and its mechanisms / A. Alonso-Fernandez. – DOI 10.1378/CHEST.127.1.15 // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 1. – P. 15–22.
71. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep – related breathing disorders / C.A. Kushida, M.R. Littner, M. Hirshkowitz [et al.]. – DOI 10.1093/sleep/29.3.375 // Sleep. – 2006. – Vol. 29 (3). – P. 375–380.
72. American translation, modification, and validation of the St. George's respiratory questionnaire / J.T. Barr, G.E. Schumacher, S. Freeman [et al.] // Clin Ther. – 2000. – Vol. 22. – P. 1121–1145.
73. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores / M. Miyazaki, H. Nakamura, S. Chubachi [et al.]. – DOI 10.1186/1465-9921-15-13 // Respir Res. – 2014. – № 15 (1). – P. 13.
74. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status / T. Oga, M.S. Aloia, J.T. Arnedt[et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200206-583OC // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 544–549.
75. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs /J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson. – DOI 10.1378/chest.08-0342 // Chest. – 2008. – Vol. 134 (4 suppl). – P. 43S–56S.
76. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta–analysis of prospective observational data from 17.635 subjects / Y. Ben–Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63 (7). – P. 636–646.
77. APOE epsilon 4 is associated with obstructive sleep apnea / hypopnea: the Sleep Heart Health Study / D.J. Gottlieb, A.L. DeStefano, D.J. Foley [et al.]. – DOI

- 10.1212/01.wnl.0000134671.99649.32 // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63 (4). – P. 664–668.
78. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat / N. De Angelis, F. Fiordaliso, R. Latini [et al.]. – DOI 10.1006/jmcc.2002.2115 // *J. Mol Cell cardiol*. – 2002. – Vol. 34. – P. 1655–1665.
79. Arayal S. Prevalence of COPD and comorbidity / S. Arayal, E. Diaz-Guzman, D.M. Manino. – DOI 10.1183/1025448x.10011012 // *Eur. Respir. Monogt.* – 2013. – Vol. 59. – P. 1–12.
80. Assessment of Right Ventricular Function in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Pilot Study / A. Vitarelli, C. Terzano, M. Saponara [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2015.01.029 // *Can J Cardiol*. – 2015. – Vol. 31 (7). – P. 823–831.
81. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients with speckle tracking echocardiography / S. Yalcinkaya, A. Yanikoglu, A.O. Baktir. – DOI 10.1007/s10554-012-0026-4 // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 28 (8). – P. 1917–1930.
82. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences / C. Zamarron, V. García Paz, E. Morete. – DOI 10.2147/copd.s4950 // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2008. – Vol. 3. – P. 671–682.
83. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome / A. Chaouat, E. Weirzenbum, J. Krieger [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.151.1.7812577 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1995. – Vol. 151 (1). – P. 82–86.
84. Basal sympathetic predominance in periodic limb movements in sleep with obstructive sleep apnea / W. Meng-Ni, L. Chiou-Lian, L. Ching-Kuan [et al.]. – DOI 10.1111/jsr.12314 // *Journal of Sleep Research*. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 722–729.

85. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis / E. Atlantis, P. Fahey, B. Cochrane, S. Smith. – DOI 10.1378/chest.12-1911 // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – P. 766–777.
86. BradykardeHerzrhythmusstorungenimSchlaf–
Morbidity spectrum bei Patienten mit Schlaf–Apnoe und
nächtlichen BradykardenHerzrhythmusstörungen / U. Koehler, J. Fett, A. Hay [et al.]
// *Schlaf-Atmung-Kreislauf* / eds J. H. Peter [et al.]. – Berlin, 1993. – P. 374–383.
87. Brill S.E. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S.E. Brill, J.A. Wedzicha. – DOI 10.2147/COPD.S41476 // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1241–1252.
88. Burchfield J.S. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878 // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 388–400.
89. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea: time-dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms / M. Aydin, R. Altin, A. Ozeren [et al.] // *Tex Heart Inst J*. – 2004. – Vol. 31. – P. 132–136.
90. Cardiac Sympathetic Dominance and Systemic Inflammation in COPD / S.K. Chhabra, M. Gupta, S. Ramaswamy [et al.]. – DOI 10.3109/15412555.2014.974743 // *COPD*. – 2015. – Vol. 12 (5). – P. 552–559.
91. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea / L. Taranto-Montemurro, L. Messineo, E. Perger [et al.]. – DOI 10.1080/15412555.2016.1199668 // *COPD*. – 2016. – Vol. 13 (6). – P. 706–711.
92. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2010.136077 // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65 (8). – P. 719–725.
93. Catarino A. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS) and changes in heart rhythm // *Rev. Port. Pneumol*. – 2003. – Vol. IX, № 5, suppl. 1. – P. 50–51.

94. Cause specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations / P.M. McGarvey, S. Magder, D. Burkhart [et. al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2011.10.009 // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106 (4). – P. 515–536.
95. Champion H.C. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle–pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications / H.C. Champion, E.D. Michelakis, P.M. Hassoun. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028 // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120 (11). – P. 992–1007.
96. Chen W.-L. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / W.-L. Chen, G.-Y. Chen, C.-D. Kuo. – DOI 10.1016/j.rmed.2006.01.006 // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 9. – P. 1547–1553.
97. Cigarette smoking and heart rate variability. Dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers / I. Barutcu, A.M. Esen, D. Kaya [et el.]. – DOI 10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x// *Ann. Noninvasive electrocardiol.* – 2005. – Vol. 10. – P. 324 – 332.
98. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients / Y.S. Kim, D.Y. Park, H.W. Wu [et al.]. – DOI 10.1097/SCS.0000000000001782 // *J Craniofac Surg.* – 2015. – Vol. 26 (5). – P. 1592–1595.
99. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P de Torres [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201201-0034OC // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (2). – P. 155–161.
100. Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome // NICE. National institute for Health and Care Excellence :website. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta139> (date of the application: 20.08.2021).
101. COPD and comorbidity / editor T. Welte // *European respiratory monograph.* – 2013. – № 59. – 228 p.
102. COPD Assessment Test (CAT) score as a predictor of major depression among subjects with chronic obstructive pulmonare disease and mild hypoxemia: a case –

- control study / S. Junior, M. Barreto Conde, K. de Sousa Corrêa [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2466-14-186 // BMC Pulmonary Medicine. – 2014. – Vol. 14. – P. 1 – 7.
103. COPD phenotype description using principal components analysis / K. Roy, J. Smith, U. Kolsum [et al.]. – DOI 10.1186/1465-9921-10-41 // Respir. Res. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 41–42.
104. Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram / A.I. Pack, M.F. Cola, A. Goldszmidt [et al.]. – DOI 10.1152/jappl.1992.72.3.985 // J Appl Physiol (1985). – 1992. – Vol. 72. – P. 985–992.
105. Crummy F. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep – disordered breathing / F. Crummy, A.J. Piper, M.T. Naughton // Thorax. – 2008. – Vol. 63, № 8. – P. 738–746.
106. Determinants of Depression in the ECLIPSE COPD Cohort / N.A. Hanania, H. Müllerova, N.W. Locantore [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201003-0472OC // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183 (5). – P. 604–611.
107. Determinants of heart – rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep / J.A. Jo, A. Blasi, R. Juarez [et al.]. – DOI 10.1152/ajpheart.01065.2003 // Am J Physiol Circ Heart. – 2005. – Vol. 288. – P. 1103–1112.
108. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones, G. Harding, P. Berry. – DOI 10.1183/09031936.00102509 // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34. – P. 648–654.
109. Development and psychometric assessment of the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) / R.F. Pokrzywinski, D.M. Meads, S.P. McKenna [et al.]. – DOI 10.1186/1477-7525-7-98 // Health Qual Life Outcomes. – 2009. – Vol. 7. – P. 98.
110. Diez J.M. Comorbidities in COPD / J.M. Diez, T.G. Garcia, L.P. Maestu. – DOI 10.1016/S0300-2896(10)70058-2 // Arch. Bronconeumol. – 2010. – Vol. 46. – P. 20–25.

111. Dodge R. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms / R. Dodge, M.G. Cline, S.F. Quan // *Arch Intern Med.* – 1995. – Vol. 155 (16). – P. 1797–1800.
112. Douglas N.J. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease / M. Kryger, Th. Roth, W. Dement. – DOI 10.1016/B0-72-160797-7/50100-2 // *Principles and practice of sleep medicine.* – Philadelphia :ElsevierSaunders, 2005. – P. 1122–1135.
113. Dudley K.A. Pulmonary Overlap Syndromes, with a focus on COPD and ILD / K.A. Dudley, A. Malhotra, R.L. Owens. – DOI 10.1016/j.jsmc.2014.05.008 // *Sleep Med Clin.* – 2014. – Vol. 9 (3). – P. 365–379.
114. Early left ventricular functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome / K. Aslan, A. Deniz, M. Cayli [et al.]. – DOI 10.5603/CJ.2013.0043 // *Cardiol J.* – 2013. – Vol. 20 (5). – P. 519–525.
115. Effect of emphysema severity on the Apnea-hypopnea index in smokers with obstructive sleep apnea / S.L. Krachman, R. Tiwari, M.E. Vega [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201511-765OC // *Annals of the American Thoracic Society.* – 2016. – Vol. 13 (7). – P. 1129–1135.
116. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered – dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6 – month randomized clinical trial / D.P. Tashkin, SI. Rennard, P. Martin [et al.]. – DOI 10.2165/00003495-200868140-00004 // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68. – P. 1975–2000.
117. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co–existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea / B. Sharma, T.G. Neilan, R.Y. Kwong [et al.]. – DOI 10.3109/15412555.2012.719050 // *COPD.* – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 4–10.
118. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome / M.S. Aloia, J. Todd Arnedt, L. Smith [et al.]. – DOI 10.1016/j.sleep.2004.09.003 // *Sleep Med.* – 2005. – Vol. 6 (2). – P. 115–121.
119. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care / M. Monteagudo, T. Rodriguez-Blanco, M. Llagostera [et al.].

- DOI 10.1016/j.rmed.2013.05.009 // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1589–1597.
120. Fan J. Obstructive sleep apnea syndrome and ventricular arrhythmias / J. Fan, Z. Rude, H. Xizben // *Abstract: 10-th Annual Meeting.* – Washington, 1996. – P. 507.
121. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A.R. Feinstein. – DOI 10.1016/0021-9681(70)90054-8 // *J. Chron. Disease.* – 1970. – Vol. 23 (7). – P. 455–468.
122. Flemons W.W. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? / W.W. Flemons, J.E. Remmers, A.M. Gillis. – DOI 10.1164/ajrccm/148.3.618 // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1993. – Vol. 148. – P. 618–621.
123. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease / D.C. Flenley // *Clin.Chest Med.* – 1985. – Vol. 6. – P. 651–661.
124. Flevari A. Heart rate variability is augmented in patients with positional obstructive sleep apnea, but only supine LF/HF index correlates with its severity / A. Flevari, E. Vagiakis, S. Zakyntinos. – DOI 10.1007/s11325-014-1029-2 // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 359–367.
125. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease / T.D. Carvalho, C.M. Pastre, M.F. de Godoy [et al.]. – DOI 10.2147/COPD.S1509 // *Int j chron obstruct pulmon dis.* – 2011. – Vol. 6 (6). – P. 23–28.
126. Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea / K.A. Franklin, E. Lindberg. – DOI 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11 // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7 (8). – P. 11311–1322.
127. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome / O.A. Minai, B. Ricaurte, R. Kaw [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2009.06.048 // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104 (9). – P. 1300–1306.

128. Genetic variants in interleukin – 6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome / X. Zhang, R.Y. Liu, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.3892/ijmm_00000155 // International Journal of Molecular Med. – 2009. – Vol. 23 (4). – P. 485–493.
129. Georgiopolou V.V. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease / V.V. Georgiopolou, A.P. Kalogeropoulos, J. Butler. – DOI 10.1016/j.ccl.2010.07.005 // Cardiol Clin. – 2010. – Vol. 28. – P. 675–691.
130. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / D.M.G. Halpin, G.J. Criner, A. Papi. – DOI 10.1164/rccm.202009-3533SO // Am J Respir Crit Care Med. – 2021. – Vol. 203 (1). – P. 24–36.
131. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L.G. Rudski, C.W.W. Lai, J. Aflalo [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2010.05.010 // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – № 23. – P. 685–713.
132. Guilleminault C. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. Connoly, R. Winkle. – DOI 10.1016/0002-9149(83)90013-9 // Amer. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 52. – P. 490–494.
133. Gunduz C. Basoglu and Mehmet Sezai Tasbakan. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms / C. Gunduz, K. Ozen, M.S. Tasbakan. – DOI 10.1111/crj.12493 // TheClinicalRespiratoryJournal. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 105–112.
134. Hansell A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis / A.L. Hansell, J.A. Walk, J.B. Soriano. – DOI 10.1183/09031936.03.00031403 // Eur Respir. – 2004. – Vol. 22, № 5. – P. 795–800.
135. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in European / P.W. Jones, G. Brusselle, R.W. Dal Negro. – DOI

- 10.1016/j.rmed.2010.09.004 [et al.] // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 105 (1). – P. 57–66.
136. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome) / C. Mermigkis, A. Kopanakis, N. Foldvary-Schaefer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1742-1241.2006.01213.x // *Int J Clin Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 207–211.
137. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment / U. Koehler, E. Fus, W. Grimm [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.98.11020434 // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 434–439.
138. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Gunduz, F. Talay, H. Arinc[et al.] // *Cardiol J.* – 2009. – Vol. 16. – P. 553–559.
139. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis / L.J. Gula, A.D. Krahn, A. Skanes [et al.]. – DOI 10.1046/j.1542-474x.2003.08209.x // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2003. – Vol. 8 (2). – P. 144–149.
140. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program / C. Zamarron, M.J. Lado, T. Teijeiro [et al.]. – DOI 10.3233/THC-140777 // *Technol Health Care.* – 2014. – Vol. 22 (1). – P. 91–98.
141. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
142. Hender J. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea / J. Hender, H. Ejjnell, K. Caidahl. – DOI 10.1097/00004872-199010000-00009 // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – P. 941–946.
143. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / X. Soler, E. Gaio, F. L. Powell [et al.]. –

- DOI 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol. 12, № 8. – P. 1219–1225.
144. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long – term pacing / S. Garrigues, J-L. Pipin, P. Defaye [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1703–1709.
145. Hoffstein V. Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population // Sleep. – 2002. – Vol. 25. – P. 519–526.
146. Hokkaido COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease / H. Makita, Y. Nasuhara, K. Nagai [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2006.072777 // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 932–937.
147. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD /L. Huiart, P. Ernst, S.Suissa. – DOI 10.1378/chest.128.4.2640 // Chest. – 2005. – № 128. – P. 2640–2646.
148. Hypercapnia in overlap syndrome: Possible determinant factors / O. Resta, M.P. FoschinoBarbaro, C. Brindicci [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-002-0011-6 // Sleep Breath. – 2002. – Vol. 6 (1). – P. 11–18.
149. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea / J.S. Kwon, L.F. Wolfe, B.S. Lu, R. Kalhan. – DOI 10.3109/15412550903433000 // COPD. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 441–445.
150. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen–dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population–based prospective study / Z. Ahmadi, A. Bornefalk–Hermansson, K.A. Franklin [et al.]. – DOI 10.1186/1465-9921-15-30 // Respiratory Research. – 2014. – Vol. 15. – P. 30.
151. Igor A. Kelmanson, Obstructive sleep apnea and increased QT dispersion, Somnologie // Schlafforschung und Schlafmedizin. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 178.
152. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome / M.L. Stanchina, L.M. Welicky, W. Donat [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.2916 // J Clin Sleep Med. – 2013. – Vol. 9 (8). – P. 767–772.

153. Impact of night–time symptoms in COPD: a real–world study in five European countries / D. Price, M. Small, G. Milligan [et al.]. – DOI 10.2147/COPD.S48570 // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 595–603.
154. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu, H. Evrengül [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.05.00038804// *European Respiratory Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 283–288.
155. Impact of overlap syndrome on severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / D. Gothi, S.S. Gupta, N. Kumar, K. Sood. – DOI 10.4103/0970-2113.168132 // *Lung India.* – 2015. – Vol. 32 (6). – P. 578–583.
156. Impaired heart rate variability in patients with non–diabetic chronic kidney disease – Prominent disruption of vagal control and daily fluctuation / H. Makimoto, K. Fujiu, K. Shimizu [et al.] // *JC Metabolic & Endocrine.* – 2015. – Vol. 9. – P. 22.
157. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD / C.A. Camillo, V. de MoraesLaburu, N.S. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2011.01.014 // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 105 (7). – P. 1532–3064.
158. Incidence and determinants of moderata COPD (GOLD II) in male smokers aged 40–65 years: 5- years follow up / R.M. Geijer, A.P. Sachs, T.J. Verheij [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2006. – Vol. 56, № 530. – P. 656–661.
159. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population / J. Granada, W. Uribe, P.H. Chyou [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(00)00982-7 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 7. – P. 2242–2246.
160. Incidence of restless legs syndrome and its correlates / P. Budhiraja, R. Budhiraja, J.L. Goodwin [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.1756 // *J Clin Sleep Med.* – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 119–124.
161. Increased prevalence of sleep–disordered breathing in adults / P.E. Peppard, T. Young, J.H. Barnet [et al.]. – DOI 10.1093/aje/kws342 // *Am J Epidemiol.* – 2013. – Vol. 77 (9). – P. 1006–1014.

162. Influence and predicting variables of obstructive sleep apnea on cardiac function and remodeling in patients without congestive heart failure / Y.L. Chen, M.C. Su, W.H. Liu [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2014. – Vol. 10 (1). – P. 57–64.
163. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index / E. Varol, S. Akcay, M. Ozaydin [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-009-1225-3 // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25 (5). – P. 400–404.
164. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice / M. Dematteis, C. Julien, C. Guillermet [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200702-238OC // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 227–235.
165. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance / F. Grothues, J.C. Moon, N.G. Bellenger [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2003.10.005 // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147 (2). – P. 218–223.
166. Ioachimesc O.C. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome / O.C. Ioachimescu, M. Teodorescu. – DOI 10.1111/resp.12062 // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18 (3). – P. 421–431.
167. Ishman S. Depression, sleepiness and disease severity in patients with obstructive sleep apnea / S. Ishman, R.M. Carey, T. Meltel. – DOI 10.1002/lary.21111 // *Laryngoscope.* – 2010. – Vol. 120 (11). – P. 2331–2335.
168. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep / C.A. Lewis, W. Fergusson, T. Eaton [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2007.088930 // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64 (2). – P. 133–138.
169. Jackson M.L. Cognition and daytime functioning in sleep – related breathing disorders / M.L. Jackson, M.E. Howard, M. Barnes. – DOI 10.1016/B978-0-444-53817-8.00003-7 // *Prog Brain Res.* – 2011. – Vol. 190. – P. 53–68.
170. Jaoude P. Survival benefit of CPAP favors hypercapnic patients with the overlap syndrome / P. Jaoude, T. Kufel, A.A. El-Solh. – DOI 10.1007/s00408-014-9555-z // *Lung.* – 2014. – Vol. 192 (2). – P. 251–258.

171. Klink M.E. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population / M.E. Klink, R. Dodge, S.F. Quan // *Chest*. – 1994. – Vol. 105 (1). – P. 151–154.
172. Krachman S. Sleep abnormalities and treatment in emphysema / S. Krachman, O.A. Minai, S.M. Scharf. – DOI 10.1513/pats.200708-134ET // *Proc Am Thorac Soc*. – 2008. – Vol. 5 (4). – P. 536–542.
173. Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched bcase – control study / L. Lavie, P. Lavie. – DOI 10.1111/j.1365-2869.2007.00578.x // *J. Sleep Res*. – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 128–134.
174. Lebowitz M.D. The trends in airway obstructive disease morbidity in the Tucson Epidemiological Study / M.D. Lebowitz // *Amer. Rev. Respir. Dis*. – 1989. – Vol. 140. – P. S35–41.
175. Lee R. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Lee, W.T. McNicholas. – DOI 10.1097/MCP.0b013e32834317bb // *CurrOpinPulm Med*. – 2011. – Vol. 17. – P. 79–83.
176. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach : An observational study / D. Bodez, S. Lang, C. Meuleman [et al.]. – DOI 10.1016/j.acvd.2015.03.006 // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2015. – Vol. 108 (10). – P. 480–490.
177. Left ventricular subclinical dysfunction associated with myocardial deformation changes in obstructive sleep apnea patients estimated by real–time 3D speckle–tracking echocardiography / D. Wang, G.S. Ma, X.Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-015-1197-8 // *Sleep and Breathing* March. – 2016. – Vol. 20, issue 1. – P. 135–144.
178. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: A case control study using speckle tracking imaging / M.J. Varghese, G. Sharma, G. Shukla [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2016.12.011 // *Indian Heart J*. – 2017. – Vol. 69 (3). – P. 305–310.
179. Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea / J.-A. Palma, J.

- Iriarte, S. Fernandez [et al.]. – DOI 10.1007/s10286-015-0297-7 // *Clinical Autonomic Research*. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 225.
180. Louis M. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers / M. Louis, N.M. Punjabi. – DOI 10.1152/jappphysiol.91523.2008 // *J Appl Physiol*. – 2009. – Vol. 106. – P. 1538–1544.
181. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. A national clinical guideline. – URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/73/index.html> (:). (dateoftheapplication: 06.01.2016).
182. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist. – DOI 10.1016/S0140-6736(07)61380-4 // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 765–773.
183. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S. Heindl, M. Lehnert, C.P. Criece [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.164.4.2007085 // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2001. – Vol. 164 (4). – P. 597–601.
184. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar. – DOI 10.1371/journal.pmed.0030442 // *PLoS Med*. – 2006. – Vol. 3. – P. 442.
185. McDonald M.A. Trying to succeed when the right ventricle fails / M.A. McDonald, H.J. Ross. – DOI 10.1097/HCO.0b013e328329e9e8 // *Curr Opin Cardiol*. – 2009. – Vol. 24 (3). – P. 239–245.
186. McNicholas W.T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease / W.T. McNicholas. – DOI 10.1164/rccm.200903-0347PP // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 180. – P. 692–700.
187. McNicholas W.T. Sleep disorders in COPD: The forgotten dimension / W.T. McNicholas, J. Verbraecken, J.M. Marin. – DOI 10.1183/09059180.00003213 // *Eur Respir Rev*. – 2013. – Vol. 22. – P. 365–375.

188. Mulloy E. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD / E. Mulloy, W.T. McNicholas. – DOI 10.1378/chest.109.2.387 // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 387–394.
189. Multiscale Entropy Analysis of Heart Rate Variability for Assessing the Severity of Sleep Disordered Breathing / P. Wen-Yao, S. Mao-Chang, W. Hsien-Tsai [et al.] // Entropy. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 231.
190. Murray D.R. Chronic betaadrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression / D.R. Murray, S.D. Prabhu, B. Chandrasekar. – DOI 10.1161/01.cir.101.20.2338 // Circulation. – 2000. – Vol. 23, № 101 (20). – P. 2338–2341.
191. Musclesympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea / J. Spaak, J. EgriZ, T. Kubo [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000193497.45200.66 // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1327–1332.
192. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress / I.S. Wittstein, D.R. Thiemann, J.A.C. Lima [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa043046 / N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 539–548.
193. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD / A. Agustí, J. Hedner, J.M. Marin [et al.]. – DOI 10.1183/09059180.00004311 // European Respiratory Review. – 2011. – Vol. 20, № 121. – P. 183–194,
194. Nocturnal cardiac dysrhythmias associated with obstructive sleep apnea / E. Szaboova, V. Donic, D. Albertova [et al.] // Sb. Lek. – 2002. – Vol. 103, № 1. – P. 79–83.
195. Non – CPAP therapies in sleep apnoea / W.J. Randerath, J. Verbraecken, G. Bettega [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00099710 // Eur.Respir.J. – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 1000–1028.
196. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging / L.E. Hudsmith, S.E. Petersen, J.M. Francis. – DOI 10.1080/10976640500295516 // J Cardiovasc MagnReson. – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 775–782.

197. Norwood R.J. A review of etiologies of depression in COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2007. – Vol. 2 (4). – P. 485–491.
198. Obesity and respiratory diseases / C. Zammit, H. liddicoat, I. Moonsie, H. Makker. – DOI 10.2147/IJGM.S11926 // *Int. J. Gen. Med.* – 2010. – Vol. 3. – P. 335–343.
199. Obesity but not undiagnosed airflow obstruction, is linked to respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD / M. Zutler, J.P. Singer, T.A. Omachi, M. Eisner. – DOI 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1 // *Prim. Care Respir. J.* – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 194–201.
200. O'Brien A. Lack of benefit of continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome / A. O'Brien, K. Whitman // *Lung.* – 2005. – Vol. 183 (6). – P. 389–404.
201. Observation study to characterise 24 – hour COPD symptoms and their relationship with patients – reported outcomes: results from the ASSESS study / M.Miravittles, H. Worth, J.J. Soler Cataluña [et al.] // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 122.
202. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: Effect of pulmonary function / B. Sharma, S. Feinsilver, R.L. Owens [et al.]. – DOI 10.1007/s00408-010-9270-3 // *Lung.* – 2011. – Vol. 189 (1). – P. 37–41.
203. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation / R. Kanagala, N.S. Murali, P.A. Friedman [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21 // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2589–2594.
204. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A.S. Gami, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.08.060 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 565–571.
205. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease / C. Fava, M. Montagnana, E.J. Falavero [et al.]. – DOI 10.1055/s-0031-1273092 // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 280–297.

206. Oga T. Longitudinal deteriorations in patients with COPD / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino. – DOI 10.1016/j.rmed.2006.04.001 // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 1. – P. 146–153.
207. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome / J.M. Marin, J.B. Soriano, S.J. Carrizo [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200912-1869OC // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182 (3). – P. 325–331.
208. Overlap syndrome: Additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA / K. Shiina, H. Tomiyama, Y. Takata [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2012.05.006 // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 106 (9). – P. 1335–1341.
209. Overlap syndrome: An indication for sleep studies / M.N. Lopez-Acevedo, A. Torres-Palacios, M. Elena Ocasio-Tascon [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-009-0263-5 // *A pilot study. Sleep Breath.* – 2009. – Vol. 13 (4). – P. 409–413.
210. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, A. Chaouat, R. Kessler, M. Canuet. – DOI 10.1513/pats.200706-077MG // *Proc Am Thorac Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 237–241.
211. Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge / A. Pichon, C. de Bisschop, V. Diaz, A. Denjean // *Chest.* – 2005. – Vol. 127 (1). – P. 23–29.
212. Pathologic involvement of left ventricle in chronic cor pulmonale / A. Kohama, J. Tanouchi, M. Hori, [et al.]. – DOI 10.1378/chest.98.4.794 // *Chest.* – 1990. – Vol. 98. – P. 794–800.
213. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Canau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(92)90617-v // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
214. Pepin J.L. Pathophysiology of cardiovascular risk in sleep apnea syndrome (SAS) / J.L. Pepin, P. Levy // *Rev. Neurol.* – 2002. – Vol. 158, № 8-9. – P. 785–797.

215. Phillips B.A. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease / B.A. Phillips, K.R. Cooper, T.V. Burke. – DOI 10.1378/chest.91.1.29 // *Chest*. – 1987. – Vol. 91. – P. 29–32.
216. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema / S.L. Krachman, W. Chatila, U.J. Martin [et al.]. – DOI 10.3109/15412555.2011.560583 // *COPD*. – 2011. – Vol. 8 (3). – P. 182–188.
217. Pillar G. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index / G. Pillar, P. Lavie. – DOI 10.1378/chest.114.3.697 // *Chest*. – 1998. – Vol. 114. – P. 697–703.
218. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt / N. Montano, T. Ruscone, A. Porta [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.90.4.1826 // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 1826–1831.
219. Predictive factors warrant screening for obstructive sleep apnea in COPD: a Taiwan National Survey / L.W. Hang, J.Y. Hsu, C.J. Chang [et al.]. – DOI 10.2147/COPD.S96504 // *International Journal of COPD*. – 2016. – Vol. 11. – P. 665–673.
220. Preston I.P. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management / I.P. Preston. – DOI 10.21693/1933-088X-8.3.156 // *Advances in pulmonary hypertension*. – 2009. – Vol. 8. – P. 156–159.
221. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D.M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin. – DOI 10.1183/09031936.00012408 // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol.32. – P. 962–969.
222. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis / P. Lange, J.L. Marott, J. Vestbo, B.G. Nordestgaard. – DOI 10.1183/09031936.00196713 // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1590–1598.
223. Price D. The prevalence and impact of nighttime symptoms in COPD patients – results from a cross-sectional study in five European countries / D. Price, M. Small, G. Milligan // *Proceedings of the IV World Asthma and COPD Forum, Paris, France, April 30 to May 3, 2011.*

224. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP / A. Chaouat, E. Weitzenblum, J. Krieger [et al.]. – DOI 10.1034/j.1399-3003.1999.13e25.x // *Eur Respir J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1091–1096.
225. Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression / M. Szklo-Coxe, T. Young, P.E. Peppard [et al.]. – DOI 10.1093/aje/kwp454 // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, № 6. – P. 709–720.
226. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase–contrast MR imaging / J. Sanz, P. Kuschnir, T. Rius [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.2431060477 // *Radiology.* – 2007. – Vol. 243 (1). – P. 70–79.
227. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study / M.A. Arias, F. Garcia-Rio, A. Alonso-Fernandez [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (9). – P. 1106–1113.
228. Pulmonary hypertension in patients with pure obstructive sleep apnea / I. Hawrylkiewicz, G. Palasiewicz, R. Plywaczewski, J. Zielinski // *Pol Arch Med Wewn.* – 2004. – Vol. 111 (4). – P. 449–454.
229. Pulmonary rehabilitation and sleep quality: a before and after controlled study of patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. McDonnell, L. Hogg, L. McDonnell, P. White. – DOI 10.1038/npjpcrm.2014.28 // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2014. – Vol. 10 (24). – P. 14028.
230. Punjabi N.M. Disorders of glucose metabolism in OSA syndrome / N.M. Punjabi, V.Y. Polotsky. – DOI 10.1152/jappphysiol.00695.2005 // *J Appl Physiol.* – 2005. – № 99. – P. 1998–2007.
231. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes / N. Roche, M. Small, S. Broomfield [et al.]. – DOI 10.3109/15412555.2013.844784 // *COPD.* – 2013. – Vol. 10. – P. 679–686.
232. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M.R. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et

- al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jew041 // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – № 28 (1). – P.1– 39.e14.
233. Recommendations for chamber quantification / Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux [et al.]. – DOI 10.1016/j.euje.2005.12.014 // Eur J Echocardiography. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
234. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications / M.E. Bédard, K. Marquis, P. Poirier, S. Provencher. – DOI 10.3109/15412555.2010.528083// COPD. – 2010. – Vol. 7 (6). – P. 391–397.
235. Relationship between depression and exacerbation in COPD / J.K. Quint, R. Baghal-Ravary, G.C. Donaldson [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00120107 // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 53–60.
236. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients / A. Mazzuco, M.W. Medeiros, MPR. Sperling [et al.] // Int J COPD. – 2015. – Vol. 10. – P. 1651–1661.
237. Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease / A.G.M. Cavalcante, P.F.C. de Bruin, V.M.S. de Bruin [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1 // Sleep Medicine. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 842–847.
238. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure / H. Becker, U. Brandenburg, J.H. Peter [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.151.1.7812557 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 151, № 1. – P. 215–218.
239. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction / G. Di Bella, V. Siciliano, G.D. Aquaro [et al.]. – DOI 10.1007/s10554-014-0559-9 // Int J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 31 (2). – P. 379–387.
240. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants / J.G. van Manen, P.J. Bindels, F.W. Dekker [et al.]. – DOI 10.1136/thorax.57.5.412 // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 412–416.

241. Roche N. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management / N. Roche, N.H. Chavannes, M. Miravittles. – DOI 10.1186/1465-9921-14-112 // *Respir Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 112.
242. RV diastolic dysfunction: time to re-evaluate its importance in heart failure / R.G. Axell, S.P. Hoole, J. Hampton-Till, P.A. White. – DOI 10.1007/s10741-015-9472-0 // *Heart Fail Rev.* – 2015. – Vol. 20 (3). – P. 363–373.
243. Schlecht N.F. Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N.F. Schlecht, K. Schwartzman, J. Bourbeau. – DOI 10.1191/1479972305cd079oa // *Chron Resp Dis.* – 2005. – Vol. 2. – P. 183–191.
244. Screening of obstructive sleepapnea syndrome by heart rate variability analysis / F. Roche, J.M. Gaspoz, I. Court-Fortune [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.100.13.1411 // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1411–1415.
245. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J. Geiger-Brown, S.S. Lindberg, S. Krachman [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2015. – Vol. 10. – P. 389–397.
246. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martínez-García, P. Román Sánchez [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2005.040527 // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 925–931.
247. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airways pressure treatment / E.N. Simantirakis, S.I. Schiza, M.E. Marketou [et al.] // *Eur. Heart.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1070–1076.
248. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men / Y. Usui, Y. Takata, Y. Inoue [et al.] // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14 (2). – P. 155–159.
249. Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment / Y. Imai, N. Tanaka, Y. Usui [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-015-1153-7 // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19 (4). – P. 1249–1255.

250. Shteinberg M.H. The overlap syndrome: obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease / M.H. Shteinberg, D. Weiler-Ravel, Y. Adir // Harefuah. – 2009. – Vol. 148. – P. 333–336.
251. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease / M.H. Sanders, A.B. Newman, C.L. Haggerty [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.2203046 // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 7–14.
252. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / A. Valipour, P. Lavie, H. Lothaller [et al.]. – DOI 10.1016/j.sleep.2010.08.017 // Sleep Med. – 2011. – Vol. 12 (4). – P. 367–372.
253. Speckle tracking echocardiography in chronic obstructive pulmonary disease and overlapping obstructive sleep apnea / C. Pizarro, F. van Essen, F. Linnhoff [et al.]. – DOI 10.2147/COPD.S108742 // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1823–1834.
254. Spengler C.M. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans / C.M. Spengler, S.A. Shea // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1124–1128.
255. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association, Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea // Sleep. – 1994. – Vol. 17. – P. 372–377.
256. Stenton C. The MRC breathlessness scale / C.Stenton. – DOI 10.1093/occmed/kqm162 // Occup Med (Lond). – 2008. – Vol. 58. – P. 226–227.
257. Stone I.S. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? / I.S. Stone, N.C. Barnes, S.E. Petersen. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-301759 // Heart. – 2012. – Vol. 98 (14). – P. 1055–1062.
258. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients / J. Heitmann, K. Ehlenz, T. Penzel [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.04.00015604 // Eur Respir J. – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 255–262.

259. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease / Y.D. Maclay, D.A McAllister, R. Rabinovich [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2011-200949 // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 607–612.
260. The association of depression and preferences for life–sustaining treatments in veterans with chronic obstructive pulmonary disease / L.F. Reinke, C.G. Slatore, E.M. Udris [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpainsymman.2010.05.012 // *J. Pain Symptom Manage.* – 2011. – Vol. 41 (2). – P. 402–411.
261. Theerakittikul T. Noninvasive positive pressure ventilation for stable outpatients: CPAP and beyond / T. Theerakittikul, B. Ricaurte, L. Abboussouan. – DOI 10.3949/ccjm.77a.10060 // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77 (10). – P. 705–714.
262. The influence of active and passive smoking on habitual snoring / K.A. Franklin, T. Gíslason, E. Omenaas [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 799–803.
263. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: A population study / M. Bednarek, R. Plywaczewski, L. Jonczak, J. Zielinski. – DOI 10.1159/000084044 // *Respiration.* – 2005. – Vol. 72 (2). – P. 142–149.
264. The relationship of sleep disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study / A.B. Newman, F.J. Nieto, U. Guidry [et al.]. – DOI 10.1093/aje/154.1.50 // *Am J Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154. – P. 50–59.
265. Tracova R. Clinical presentations of OSA in adults / R. Tracova, Z. Dorcova // *Sleep Apnea. Eur. Respir. Mon.* – 2010. – Vol. 50. – P. 86–103.
266. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy339 // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
267. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung

- Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M. Humbert, J.-L. Vachiery [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv317 // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37 (1). – Vol. 67–119.
268. Usefulness of the LCOPD, CAFS and CASIS scales in understanding the impact of COPD on patients / M. Miravittles, M. Iriberry, M. Barrueco [et al.]. – DOI 10.1159/000341175 // Respiration. – 2013. – Vol. 86. – P. 190–200.
269. Validation of the hospital anxiety and depression scale for use with adolescents / D. White, C. Leach, R. Sims [et al.]. – DOI 10.1192/bjp.175.5.452 // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 175. – P. 452–454.
270. Variability of respiratory symptoms in severe COPD / M.J. Espinosa de los Monteros, C. Pena, E.J. Soto Hurtado [et al.]. – DOI 10.1016/j.arbres.2011.07.004 // Arch Bronconeumol. – 2012. – Vol. 48. – P. 3–7.
271. VLCD-Induced Weight Loss Improves Heart Rate Variability in Moderately Obese Japanese / Y. Akehi, H. Yoshimatsu, M. Kurokawa [et al.]. – DOI 10.1177/153537020122600508 // Exper Biol Med. – 2001. – Vol. 226. – P. 440–445.
272. Volterrani M. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Volterrani. – DOI 10.1378/chest.106.5.1432// Chest J. – 1994. – Vol. 106. – P. 1432–1437
273. Weitzenblum E. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, A. Chaouat. – DOI 10.1016/j.smrv.2004.03.006 // Sleep med.Rev. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 281–294.
274. West J.B. Pulmonary Pathophysiology – The Essentials / J.B. West. – 7 th ed. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 199 p.
275. World Health Organization. Action plan of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases, 2008-2013. – URL: http://www.who.int/gard/publications/GARD_actionplan_FINAL.pdf (date of the application: 22.11.2019).
276. Yildiz P. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion / P. Yildiz, T. Tukek, V. Akkaya // Chest. – 2002. – Vol. 122, № 6. – P. 2055–2061.