

**НАО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 616.24-002.2-008.47  
МПК: А61В5/00, А61В5/08

**Серикова Аурины Сериковна**

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА  
У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ**

**7М10102 – «Медицина»**

Диссертация на соискание академической  
степени магистра медицинских наук

**Научный руководитель**  
**д.м.н., профессор Мукатова И.Ю.**

**Официальный оппонент**  
**д.м.н., ассоциированный профессор**  
**Винников Д.В.**

**Нур-Султан 2021**

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Распространенность ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна.....	12
1.2 Механизм развития.....	12
1.3 Развитие дыхательной недостаточности и легочной гипертензии при сочетании ХОБЛ и СОАС.....	14
1.4 Диагностика СОАС.....	16
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
2.1 Дизайн исследования.....	20
2.2 Характеристика исследуемых пациентов.....	21
2.3 Характеристика методов исследования.....	24
2.3.1 Методы клинического исследования.....	25
2.3.2 Методика заполнения САТ-теста.....	25
2.3.3 Методика заполнения Берлинского опросника апноэ сна.....	26
2.3.4 Методика заполнения шкалы сонливости Epworth.....	28
2.3.5 Методика проведения пульсоксиметрии.....	29
2.3.6 Методика проведения спирометрии.....	29
2.3.7 Методика проведения теста 6-минутной ходьбы.....	30
2.3.8 Методика проведения респираторного мониторинга.....	31
2.4 Методы статистической обработки.....	35
3 ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ.....	36
3.1 Частота выявления СОАС и ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ....	36
3.2 Особенности течения СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ.....	38
3.3 Ночная гипоксемия у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.....	40
4 ПРЕДИКТОРЫ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И НОЧНОЙ ГИПОКСЕМИИ ПРИ ХОБЛ.....	43
4.1 Прогнозирование СОАС и НГ в зависимости от возраста и ИМТ.....	43
4.2 Прогнозирование СОАС и НГ в зависимости от индекса курения, результатов СОАС и НГ в зависимости от индекса курения, результатов САТ-теста и параметра ОФV1.....	

	45
4.3 Прогнозирование СОАС и НГ в зависимости от результатов Берлинского опросника и шкалы сонливости Epworth	46
4.4 Прогнозирование СОАС и НГ зависимости от результатов нагрузочного теста.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
ВЫВОДЫ.....	58
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	59
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	60
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	67
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	68

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации/проекте использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. (последние изменения: октябрь 2013 г. на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия).

2. ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

3. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

4. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации/проекте применяют следующие термины с соответствующими определениями:

*Индекс курения* – показатель, использующийся для определения вероятности развития заболеваний дыхательной системы у курильщиков, выраженный в пачках/лет:

ИК (пачка/лет) = (количество сигарет, выкуренных за сутки × годы курения (стаж)/20.

ИК 10 пачка/лет и более свидетельствует о наличии фактора риска развития ХОБЛ.

*Индекс апноэ/гипопноэ* – показатель, демонстрирующий количество эпизодов полной и неполной остановки дыхания в течение одного часа сна:

ИАГ = (среднее число респираторных событий /час).

ИАГ более 5/час свидетельствует о наличии синдрома обструктивного апноэ сна.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДН – дыхательная недостаточность  
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ  
ИД – индекс десатурации  
ИК – индекс курения  
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду  
НГ – ночная гипоксемия  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
СПГ – спирометрия  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
AUC – площадь, ограниченная ROC-кривой  
CAT – COPD Assessment Test  
CPAP – continuous positive airway pressure  
GOLD – Global initiative for chronic obstructive lung disease  
M – среднее арифметическое значение  
m – стандартная ошибка среднего значения  
ME - медиана

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Классификация по степени тяжести.....	22
Таблица 2	Характеристика исследуемых групп.....	24
Таблица 3	САТ-тест: опросник.....	26
Таблица 4	Берлинский опросник апноэ сна.....	27
Таблица 5	Шкала сонливости Epworth.....	29
Таблица 6	Классификация тяжести СОАС на основании ИАГ.....	32
Таблица 7	Степени тяжести СОАС по уровню гипоксемии.....	33
Таблица 8	Данные до респираторного мониторинга.....	37
Таблица 9	Сравнение возраста в зависимости от группы.....	43
Таблица 10	Сравнение ОФВ1 в исследуемых группах.....	46
Таблица 11	Сравнение SpO2 во время нагрузки в исследуемых группах...	50
Таблица 12	Прогнозирование вероятности СОАС при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.....	51
Таблица 13	Прогнозирование вероятности ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.....	53
Рисунок 1	Дизайн исследования.....	20
Рисунок 2	Комплексная оценка ХОБЛ по категориям.....	22
Рисунок 3	Распределение исследуемых пациентов по категориям ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания .....	23
Рисунок 4	SOMNOcheck micro.....	32
Рисунок 5	10-минутная развертка кривых дыхательного потока и SpO2...	33
Рисунок 6	Отчет по исследованию.....	34
Рисунок 7	Группы пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.....	36
Рисунок 8	Характеристика групп по степени тяжести.....	38
Рисунок 9	Степени тяжести СОАС.....	39
Рисунок 10	10-минутная развертка кривых дыхательного потока и SpO2 у пациента К., 59 лет.....	41
Рисунок 11	Отчет по исследованию пациента К., 59 лет.....	42
Рисунок 12	Распределение пациентов исследуемых групп по ИМТ.....	44
Рисунок 13	ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности СОАС в зависимости от ИМТ.....	44
Рисунок 14	ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности СОАС от результатов Берлинского опросника.....	47
Рисунок 15	ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ночной гипоксемии от результатов Берлинского опросника....	48
Рисунок 16	ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности СОАС от шкалы сонливости.....	49
Рисунок 17	10-минутная развертка кривых дыхательного потока и SpO2 у пациента А., 69 лет.....	52
Рисунок 18	Отчет по респираторному мониторингу у пациента А., 69 лет.	53
Рисунок 19	Алгоритм диагностики СОАС и ночной гипоксемии.....	54

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы:**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой глобальную проблему систем здравоохранения и экономики в целом, в связи с высокими уровнями заболеваемости и смертности. Различные коморбидные состояния вносят значимый вклад в прогрессирование ХОБЛ и увеличивают риск летальности. Одним из актуальных сопутствующих состояний у пациентов с ХОБЛ является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1]. Сочетание СОАС и ХОБЛ ведет к утяжелению дыхательной недостаточности, ускоряет процесс развития легочной гипертензии и сердечной недостаточности, и может являться непосредственно причиной летальности [2,3].

СОАС само по себе является опасным для жизни пациента дыхательным расстройством. СОАС представляет собой повторяющиеся эпизоды полной (апноэ) или неполной (гипоапноэ) обструкции дыхательных путей во время сна, длящиеся 10 секунд или более, способные появляться в любую стадию сна, вызывающие снижение сатурации кислорода в крови [4].

Нарушения дыхания во сне у пациентов с ХОБЛ изучались рядом исследователей, частота различных респираторных событий колеблется от 11 до 92%, разработаны определенные рекомендации [5-8]. Однако, до сих пор нет критериев раннего выявления СОАС у данной категории пациентов, не изучена зависимость частоты и тяжести СОАС от тяжести самой ХОБЛ, не определено взаимовлияние их друг на друга [9]. Имеющиеся отдельные исследования по скрининговой диагностике нарушения дыхания во сне при ХОБЛ охватывают небольшие группы пациентов, что не позволяет экстраполировать данные на всю когорту больных с ХОБЛ. Наряду с нарушениями дыхания во сне, авторам удалось выявить наличие ночной десатурации, не связанной с апноэ сна при ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. В проведенных исследованиях нет данных по категории пациентов со среднетяжелым течением заболевания, не изучалась корреляция тяжести нарушений дыхания во сне и ночной гипоксемии с тяжестью бронхолегочной патологии [10].

В ряде исследований показано, что СОАС на фоне ХОБЛ значительно чаще сопровождается эпизодами десатурации, развитием гипоксемии и гиперкапнии, в сравнении с пациентами, страдающими только лишь СОАС без другой бронхолегочной патологии [11].

Предполагается, что дыхательная недостаточность ассоциированная с СОАС на фоне ХОБЛ является основным синдромом, определяющим тяжесть, прогрессирование заболевания и летальность при ХОБЛ. Нарушения дыхания во сне зачастую завуалированы самими проявлениями ХОБЛ и другой коморбидной патологией, в частности сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это затрудняет своевременную диагностику СОАС и ночной гипоксемической дыхательной недостаточности на уровне первичного звена. Ранняя диагностика нарушений дыхания во сне и ночной гипоксемии, с последующей коррекцией соответствующими способами респираторной поддержки представляется очень



важным. Именно это может оказывать прямое положительное влияние на течение ХОБЛ и выживание пациентов [12,13].

Основываясь на данных проведенного литературного поиска, актуальность данного исследования обусловлена необходимостью оптимизации диагностических подходов, поиска возможных предикторов СОАС и ночной гипоксемии на фоне ХОБЛ с последующей коррекцией данных коморбидных состояний, что в целом улучшит качество жизни и выживаемость пациентов.

**Цель исследования:**

Выявить частоту встречаемости, особенности течения и предикторы СОАС и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

**Объекты исследования:**

Пациенты со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ, в стабильном состоянии

**Предмет исследования:**

Синдром обструктивного апноэ сна и ночная гипоксемия при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

**Задачи исследования:**

1. Оценить частоту встречаемости и особенности течения СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.
2. Выявить частоту встречаемости ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения без нарушения дыхания во сне.
3. Изучить взаимосвязь СОАС и ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.
4. Определить предикторы СОАС и ночной гипоксемии при среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ.

**Методы исследования:**

Анкетирование: САТ-тест, Берлинский опросник апноэ сна, шкала сонливости Epworth; физикальное исследование; спирометрия с бронхолитической пробой; нагрузочный тест 6-минутной ходьбы, респираторный мониторинг сна; непараметрические методы анализа: критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, для оценки прогнозирования был применен ROC-анализ.

**Научная новизна результатов исследования:**

1. Впервые выявлена частота СОАС и ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.
2. Выявлены предикторы высокой вероятности СОАС и ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

3. Выявлена прямая корреляция пороговых значений Берлинского опросника, шкалы сонливости Epworth с результатами респираторного мониторинга сна при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

4. Установлено отсутствие взаимосвязи нарушений дыхания во сне с ночной гипоксемией у пациентов ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

#### **Практическая значимость:**

1. Определены предикторы высокой вероятности СОАС и ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

2. Установлена эффективность и целесообразность использования Берлинского опросника и шкалы сонливости Epworth у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

3. Использование комплексной оценки риска наличия СОАС и ночной гипоксемии позволяет выделить категорию пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения для проведения ночного респираторного мониторинга.

4. Разработан алгоритм ранней диагностики СОАС и ночной гипоксемии, позволяющий своевременно назначить респираторную поддержку, что улучшит качество жизни, снизит риски осложнений и прогрессирования ХОБЛ и в целом уменьшит затраты системы здравоохранения.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. СОАС и/или ночная гипоксемия встречается у большей части пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ

2. При ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения чаще диагностируется синдром обструктивного апноэ сна легкой и тяжелой степени.

3. СОАС при ХОБЛ сопровождается наличием гипоксемии не зависимо от тяжести нарушения дыхания во сне.

4. Степень выраженности ночной гипоксемии не зависит от показателей бронхиальной проходимости.

5. Выявлены предикторы СОАС и ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

6. Разработан алгоритм выявления категории пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в проведении ночного респираторного мониторинга.

#### **Апробация диссертации:**

1. Фрагменты работы были представлены в виде доклада на VII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине» 26 ноября 2020г.

2. Работа апробирована на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии НАО «МУА», протокол №10/1, от 7 июня 2021г.

**Публикации:**

Мукатова И.Ю., Токсарина А.Е., Серикова А.С. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ХОБЛ // Интернаука. 2021 № 9 (185). С. 24-27.

**Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 69 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав содержащих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Библиографический указатель состоит из 85 источников, из них 5 на русском языке и 80 на иностранном языке. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 19 рисунками.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Распространенность ХОБЛ и СОАС

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) во всем мире страдают около 10% взрослого населения (400 миллионов человек) по существующим официальным данным, однако значительная часть пациентов остается не диагностированной в виду не специфичности симптоматики, постепенного развития и недостаточной настороженности врачей первичного звена [1,2]. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), смертность от ХОБЛ возрастет и увеличится с 3 до 7 миллионов в период с 2016 по 2060 годы [3].

Значительная часть пациентов с ХОБЛ имеет сопутствующую патологию, которая в свою очередь снижает качество жизни, повышает риски госпитализаций и смертность. Одним из распространенных коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [4,5]. Среди доступных статистических данных имеется указание на сочетанное наличие ХОБЛ и СОАС у 1% среди всего взрослого населения. При этом частота встречаемости респираторных событий, в том числе СОАС среди всех пациентов с ХОБЛ колеблется от 11-92% [6,7].

Данное сосуществование представляет собой отдельный клинический диагноз ХОБЛ-СОАС overlap, при котором клинические исходы значительно хуже, чем при каждом из этих заболеваний отдельно, включая высокую смертность, риск сердечно-сосудистых осложнений, частоту обострений и госпитализаций [8].

Помимо характерных симптомов одышки, кашля и выделения мокроты, пациенты с ХОБЛ часто сообщают о плохом сне и респираторных симптомах во время сна. Вероятно, существует взаимосвязь между качеством сна и клиническими исходами у этих пациентов, при этом нарушение сна способствует системному воспалению, нарушению иммунной функции, гиподинамией и измененным когнитивным функциям, что потенциально влияет на приверженность к лечению, приводя к ночным симптомам и неблагоприятным клиническим исходам ХОБЛ.

СОАС является опасным для жизни дыхательным расстройством. СОАС представляет собой повторяющиеся эпизоды полной (апноэ) или неполной (гипоапноэ) обструкции дыхательных путей во сне, длящиеся 10 секунд или более, способные появляться в любую стадию сна, вызывающие снижение сатурации кислорода в крови [9].

## 1.2 Механизм развития

Существуют различные теории совместного сосуществования ХОБЛ и СОАС. Ряд механизмов может способствовать появлению СОАС у пациентов с ХОБЛ и наоборот. Некоторые пациенты с тяжелой формой ХОБЛ принимают пероральные стероиды (или высокие дозы ингаляционных стероидов), что может способствовать центральному ожирению и отложению жира на шее,

повышая риск СОАС. Тяжелая ХОБЛ может привести к повышению легочного давления, дисфункции правого желудочка и правожелудочковой недостаточности (легочное сердце). Это может привести к отеку мягких тканей глотки, предрасполагающему к СОАС. Снижение переносимости физических упражнений может способствовать ожирению - значительному фактору риска СОАС. ХОБЛ сопровождается общей мышечной слабостью, которая может способствовать снижению мышц верхних дыхательных путей.

И наоборот, можно предположить несколько механизмов, посредством которых СОАС может способствовать развитию и появлению симптомов ХОБЛ. СОАС может привести как к местному, так и к системному воспалению. Исследователи утверждают, что вибрации, связанные с храпом, вызывают повреждение мягких тканей и локальное воспаление [10]. СОАС сопровождается повышением уровня медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6), С-реактивный белок. Воспаление может не только уменьшить просвет дыхательных путей, но потенциально может привести к разрушению альвеолярной стенки, что может быть важным фактором развития ХОБЛ. Действительно, у пациентов с ХОБЛ наблюдаются более высокие уровни IL-6, IL-8, CRP и TNF- $\alpha$  [11]. Эти факторы, потенциально могут привести к увеличению наличия и / или тяжести ХОБЛ у пациентов с СОАС.

Однако существуют и другие теории вероятного случайного совпадения существования двух распространенных заболеваний ХОБЛ и СОАС [12].

Было проведено множество работ, описывающих распространенность СОАС у пациентов с ХОБЛ. В исследовании, включавшем 54 участника, было получено, что СОАС широко распространен у пациентов с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени. 44 пациентам была проведена полисомнография (ПСГ). СОАС (индекс апноэ-гипопноэ > 5 / час) был выявлен у 29 пациентов (65,9%) [13].

В исследовании, проведенном в России, в которое включено 83 пациента с диагнозом ХОБЛ, СОАС был выявлен у 62 участников, что составило (75%). Эти данные значительно выше имеющихся в литературе. Вероятно, это связано с тем, что диагностика проводилась не всем пациентам с ХОБЛ, а только тем, у которых были жалобы на проблемы с дыханием во сне. Среди них у 19 пациентов (31%) выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести. Была доказана статистически значимая связь между индексом массы тела, индексом апноэ/гипопноэ и периферической сатурацией. Достоверной корреляционной связи между показателем ОФВ1 и ночной гипоксемией не выявлено.

Другие работы продемонстрировали, что ХОБЛ более распространена в исследуемой популяции с СОАС [15]. При этом, наличие ХОБЛ у пациентов с апноэ сна сопровождается большей гипоксемией и гиперкапнией, а также более высокими цифрами давления в легочной артерии [16].

В небольшом исследовании, проведенном в Чехии, включавшем 35 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, были получены

наивысшие результаты о распространенности СОАС, у 51,4% пациентов индекс апноэ/гипопноэ был  $\geq 5$  [17].

В другой работе также оценивалось влияние СОАС на тяжесть обострения пациентов с ХОБЛ. В индийском проспективном поперечном исследовании, в которое вошли 51 пациент, находящихся в стационаре по поводу обострения ХОБЛ, выявлено, что течение обострения ХОБЛ проходило гораздо хуже у пациентов с сопутствующей СОАС по сравнению с пациентами без него; частота встречаемости СОАС у пациентов с обострением ХОБЛ была выше, по сравнению с другими исследованиями, где оценивалась распространенность СОАС при ХОБЛ в стабильном состоянии; пациенты с ХОБЛ и СОАС, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, значительно чаще страдают ожирением, и у большинства из них имеется ХОБЛ 3 и 4 стадии [18].

Результаты некоторых исследований не выявили существенной разницы по частоте встречаемости СОАС у пациентов с ХОБЛ, в сравнении с общей популяцией [19-21]. Так в результатах исследования научно-исследовательского института в Польше ХОБЛ у пациентов с СОАС встречалась так же часто, как и в общей популяции. Однако в этих же исследованиях было выявлено, что при одновременном наличии ХОБЛ и СОАС степень ночной десатурации и ее длительность в течение ночи были хуже [20].

В одном из крупнейших исследований, включавшем более 5000 пациентов результаты также не показали существенных различий по частоте встречаемости нарушений дыхания во сне у пациентов с и без обструктивных заболеваний дыхательных путей. Результаты этого же исследования показали большую степень десатурации при наличии обоих заболеваний по сравнению с участниками, имевших только ХОБЛ или СОАС [21].

Существуют несколько исследований, демонстрирующих связь снижения веса со снижением тяжести СОАС и наоборот. В одном из исследований, выявлено, что снижение веса на 10% от исходной массы тела снижает индекс апноэ/гипопноэ на 46% [22]. Другое рандомизированное исследование, включившее 72 пациента, преимущественно мужского пола, которые весили приблизительно 97 кг, показало, что снижение веса на 11 кг снизило риск СОАС больше чем наполовину [23]. И наоборот, повышение массы тела увеличивает тяжесть СОАС. В ретроспективном исследовании, проведенном в Финляндии, выявлена связь увеличения индекса массы тела (ИМТ) с тяжестью СОАС. Подвергнуто анализу 723 полисомнографических исследований, выявлено, что в группах с легкой, средней, тяжелой СОАС средний ИМТ составлял 28,8, 30,1 и 33,3 кг/м<sup>2</sup> [24].

### **1.3 Развитие дыхательной недостаточности и легочной гипертензии при сочетании ХОБЛ и СОАС**

В норме даже у здоровых людей во время сна в дыхании отмечаются незначительные проявления гиповентиляции [25]. Альвеолярная гиповентиляция является ведущим механизмом в развитии нарушений дыхания во сне. Это является причиной возникновения снижения сократительности

дыхательной мускулатуры в связи с блокировкой работы двигательных мотонейронов. В целом, данное состояние негативно влияет на легочную механику [26].

Эти дыхательные процессы усугубляются при ХОБЛ [27]. Это может быть связано с более частым поверхностным дыханием на фоне большого физиологического «мертвого пространства», что может вызывать эпизоды десатурации во время сна у больных с ХОБЛ [27]. По мнению ряда авторов, во время сна повышается сопротивление верхних дыхательных путей, что усиливает гиповентиляцию, особенно в период медленного сна (nonrapid eyes movement – NREM) [25].

Исследователи заключают, что возрастание сопротивления верхних дыхательных путей при СОАС приводит к повышению дыхательных усилий, а это в условиях дисфункции дыхательной мускулатуры у больных с ХОБЛ ведет к повышению работы дыхательной мускулатуры, усугублению гиповентиляции, нарастанию гипоксемии и гиперкапнии. Гиповентиляции способствует «неправильное» положение диафрагмы, которое усугубляется в горизонтальном положении во время сна [25].

Эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, на фоне дыхательной недостаточности у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС, приводит к циклическому снижению периферической сатурации до минимальных значений. После эпизодов полных и неполных остановок дыхания, уровень кислорода до нормальных значений не восстанавливается, в отличие от пациентов с изолированным наличием СОАС. Остановки дыхания во сне сопровождаются нарушением структуры сна, сон становится не полноценным [25-28].

Представлены работы, демонстрирующие наличие более выраженной десатурации в течение ночи у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС. Снижение насыщения крови кислородом легкой и средней степени днем является независимым предиктором ночной десатурации и встречается в 49-70% случаев [29,30]. Действительно, значительная ночная гипоксемия наблюдалась у 70% пациентов с ХОБЛ с дневной сатурацией от 90% до 95% [31,32]. Пациенты с дневной гипоксемией легкой степени и ночной десатурацией имеют худшую выживаемость, чем пациенты без ночной десатурации [33].

Критерии Medicare для получения кислорода в ночное время включают  $PO_2$  в артериальной крови  $\leq 55$  мм рт. Ст. Или сатурацию артериальной крови кислородом  $\leq 88\%$  в течение не менее 5 минут во время сна [34].

Острые эпизоды ночной десатурации могут вызвать повышение системного систолического давления и среднего артериального давления в легочной артерии [35]. Эти повторяющиеся и преходящие десатурации с течением времени могут привести к хронической легочной гипертензии у пациентов с СОАС [36]. Однако неясно, приводит ли ночная гипоксемия только у пациентов с ХОБЛ к развитию дисфункции правого желудочка или легочного сердца. Сердечные аритмии также связаны с ночной десатурацией [37] и могут

способствовать более высокому, чем ожидалось, уровню ночной смертности у пациентов с ХОБЛ [38]. Наконец, ночная гипоксемия может быть связана с возбуждением и приводит к фрагментации сна [39]. У пациентов с ХОБЛ и ночной гипоксемией отмечается более низкий уровень выживаемости, в сравнении с пациентами с ХОБЛ, но без ночной гипоксемии. Применение кислородотерапии при ХОБЛ + ночная гипоксемия улучшает прогноз заболевания и увеличивает выживаемость [40].

Пациенты с ХОБЛ с относительно низкой дневной сатурацией (<93%) могут быть рассмотрены для проведения ночной пульсоксиметрии. Тем не менее, проведение ПСГ следует рассматривать у пациентов с симптомами, указывающими на нарушение дыхания во сне. Циклический (пилообразный) рисунок на ночной пульсоксиметрии свидетельствует о нарушении дыхания во сне и может также потребовать проведения ПСГ [41].

У пациентов с ХОБЛ увеличение давления легочной артерии является независимым предиктором обострений и сокращения продолжительности жизни. Распространенность легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца в случаях ХОБЛ колеблется от 20,0% до 62,4%. ЛГ в основном возникает из-за хронического гипоксического сужения мелких легочных артерий [43-46].

Существует несколько исследований, в которых изучалось влияние СОАС на развитие легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ. В поперечном исследовании в Пекине, включавшем 106 участников с ХОБЛ в сочетании с СОАС и без него, было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ и СОАС более часто диагностируется ЛГ, что связано со снижением функции легких и увеличением степени тяжести СОАС [44].

Коморбидность ХОБЛ с СОАС ассоциирована с более высокой смертностью по сравнению с отдельно имеющимися данными заболеваниями [47]. В большом исследовании наличие ХОБЛ привело к 7-кратному увеличению смертности от всех причин у пациентов с СОАС [48]. Проспективное исследование со средним периодом наблюдения 9,4 года продемонстрировало более высокую смертность при нелеченом коморбидном СОАС, чем только при ХОБЛ [49]. Причинами смерти в первую очередь были сердечно-сосудистые заболевания (28,1%), рак (26%) и легочные заболевания (25,8%). Исследование также показало более высокую распространенность тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, при наличии СОАС у пациентов с ХОБЛ. Однако у пациентов с ХОБЛ и СОАС, получавших лечение continuous positive airway pressure (CPAP) – СИПАП-терапия, риск смерти и тяжелых обострений был аналогичен таковому у пациентов только с ХОБЛ. В наблюдаемой большой когорте пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и СОАС применение СИПАП (CPAP) было связано со снижением смертности [50].

#### **1.4 Диагностика СОАС**

Для диагностики СОАС, особенно наиболее информативными считаются портативный респираторный мониторинг и более полное комплексное



исследование полисомнография в лаборатории сна [51,52]. Однако эти методики, особенно ПСГ дорогостоящие, требуют много времени и не подходят для рутинного скрининга. Поэтому в клинической практике в качестве инструментов скрининга обструктивного апноэ широко используются различные анкеты, такие как Берлинский опросник апноэ сна [53,54], шкала STOP-Bang [55], шкала дневной сонливости Epworth.

Было проведено множество исследований, сравнивающих различные опросники в качестве скрининга обструктивного апноэ сна. В поперечном исследовании, включавшем 234 участника, были заполнены анкеты и проведена полисомнография. В результате было получено, что чувствительность Берлинского опросника, STOP и STOP-Bang анкет была очень высокой, но низкая специфичность этих опросников приводит к увеличению количества ложноположительных результатов и невозможности исключения лиц из группы низкого риска [56].

В 2018 году проведен систематический обзор литературы о точности скрининговых анкет на СОАС в сравнении с результатами полисомнографии. В исследовании приняли участие 18 068 человек. В качестве скрининговых анкет были использованы 4 анкеты: Берлинский опросник, опросник STOP-Bang, опросник STOP и шкала сонливости Epworth. Получено, что STOP-Bang, STOP анкеты - надежные инструменты для скрининга СОАС. Хотя требуются дальнейшие исследования скрининговых анкет в популяции в целом [57].

В Индийском исследовании была проведена валидация модифицированного Берлинского опросника. Результаты сравнили с результатами полисомнографии. Сделан вывод, что применение модифицированного Берлинского опросника может выявить субъектов с высоким риском СОАС и, таким образом, уменьшить количество полисомнографических исследований, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Этот опросник может быть применен для выявления субъектов с риском развития синдрома обструктивного апноэ в целом среди населения [53,54].

Шкала сонливости Epworth используется для измерения сонливости субъектов в различных ситуациях в течение дня. Это простой опросник, заполняется самостоятельно, он позволяет измерить общий уровень дневной сонливости пациента. У пациентов с СОАС показатели шкалы сонливости достоверно коррелировали с индексом респираторных нарушений и минимальным значением SaO<sub>2</sub>, зарегистрированным в течение ночи. Показатели шкалы сонливости Epworth пациентов, которые просто храпели, не отличались от контрольных [58].

Проведенное исследование, где сравнивалось заполнение шкал сонливости самим пациентом, и одновременно его партнером, показало, что данная шкала не имеет прогностического значения и не отражает тяжесть СОАС. Хотя использование этого опросника пациентом и его партнером может иметь некоторую полезность [59].

В китайском исследовании 2020 года, сравнивались показатели Берлинского опросника, модифицированного Берлинского опросника и шкалы STOP-Bang, а также влияние легочной функции на эти результаты. Было выяснено, что данные опросники показали хорошие результаты у субъектов с ХОБЛ при скрининге СОАС. Диагноз по трем анкетам был более точным у субъектов с более низким значением ОФВ1 и ФЖЕЛ. Легочная функция может оказывать влияние на диагностическую эффективность трех опросников через индекс массы тела (ИМТ) и окружность шеи [60].

В исследованиях, цель которых было спрогнозировать СОАС у пациентов со средней и тяжелой ХОБЛ путем скрининга, было выявлено, что традиционные предикторы СОАС (например, пол, возраст, окружность шеи, шкала сонливости) не эффективны у пациентов с крайне-тяжелой степенью ХОБЛ [61]. Старение само по себе является фактором риска для СОАС [62-64].

В недавно проведенном систематическом обзоре собраны доступные доказательства и оценена суммарная распространенность ХОБЛ с разделением по полу. Был проведен один из крупных систематических обзоров и метаанализов для оценки гендерных различий в распространенности ХОБЛ [65]. Общая суммарная распространенность, полученная на основе более чем 150 исследований, составила 9,2% для мужчин (то есть соотношение 1–0,67), и оба этих показателя сопоставимы с результатами предыдущих систематических обзоров [66,67]. Несмотря на то, что распространенность ХОБЛ была выше у мужчин по сравнению с женщинами в различных регионах мира и условиях, эти различия часто были меньше, чем предполагалось ранее, а в развитых странах и странах с высоким уровнем доходов различия не были статистически значимыми.

Американской академией медицины сна разработаны Клинические рекомендации по использованию портативных мониторов в диагностике обструктивного апноэ во сне у взрослых пациентов. Согласно данным рекомендациям респираторный мониторинг (РМ) для диагностики СОАС должен выполняться только в сочетании с комплексной оценкой сна. Клиническая оценка сна с использованием РМ должна проводиться под наблюдением практикующего врача, имеющего сертификат совета по медицине сна, или человека, который соответствует критериям отбора для сертификационного экзамена по медицине сна. Респираторный монитор может использоваться в качестве альтернативы ПСГ для диагностики СОАС у пациентов с высокой предтестовой вероятностью СОАС от умеренной до тяжелой степени. РМ может быть показан для диагностики СОАС у пациентов, у которых лабораторная ПСГ невозможна в силу неподвижности, безопасности или критического заболевания [68].

Проведено исследование, в котором сравнивали респираторный мониторинг с полисомнографией для измерения параметров, выявляющих СОАС. В исследовании приняли участие 155 пациентов (30 женщин и 125 мужчин; средний возраст  $52 \pm 12$  лет). Сравнивались следующие параметры: индекс апноэ и гипопноэ (ИАГ), среднее значение уровня кислорода в крови,

индекс десатурации и минимальное насыщение крови кислородом, измеренные с помощью ПСГ и портативного устройства Somnocheck Micro (SM). Исследование показало, что портативное устройство SM можно использовать в качестве альтернативного диагностического инструмента как дома, так и в больнице [69].

В аналогичном исследовании Парра протестировали 89 пациентов с подозрением на СОАС в двух условиях: в лаборатории сна с помощью полисомнографии и дома у пациента с использованием респираторного монитора. Не было выявлено значимой разницы между индексом апноэ/гипопноэ, измеренным с помощью полисомнографии и РМ. Клиническое терапевтическое решение, принятое после РМ, соответствовало решению, принятому с ПСГ у 89% пациентов. Кроме того, исследования на дому были примерно в три раза дешевле, по сравнению с ПСГ в лаборатории. Исследователи пришли к выводу, что пациентов с подозрением на обструктивное апноэ следует сначала обследовать в домашних условиях [70].

В недавнем индийском исследовании оценивалась роль ночной пульсоксиметрии в скрининге нарушений дыхания во сне [71]. Ночная пульсоксиметрия является эффективным методом диагностики респираторного статуса пациентов как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Ночная пульсоксиметрия позволяет оценить взаимосвязь между стадией сна с быстрым движением глаз (rapid eye movement - REM) и возникновением множественных эпизодов десатурации, также называемых пилообразных паттернов, что обычно наблюдается при наличии СОАС. Ночная пульсоксиметрия отражает количество десатураций в виде индекса десатурации. Было продемонстрировано, что у пациентов с высокой предтестовой вероятностью СОАС индекс десатурации коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ [72,73]. Ночную пульсоксиметрию можно использовать как быстрый и ценный инструмент скрининга [74-76]. Его можно использовать как метод отбора случаев для выявления пациентов, которым требуется полисомнография.

Таким образом, известно, что коморбидные состояния значительно усугубляют течение и исходы ХОБЛ. Одним из частых сопутствующих заболеваний является СОАС. Наличие сочетания ХОБЛ и СОАС чаще других коморбидных состояний сопровождается утяжелением течения, высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности, развитием и утяжелением легочной гипертензии, увеличением обострений и летальности.

Среди пациентов с ХОБЛ наблюдающихся в условиях первичного звена, чаще всего обращающихся в поликлинику, большую часть составляют пациенты среднетяжелого и тяжелого течения. Остается недостаточно изученной частота встречаемости СОАС, также как, и ночной гипоксемии у пациентов именно этой категории. Также неизученны частота СОАС, факторы риска наличия СОАС, ранние клинические проявления.

Своевременная диагностика СОАС и ночной гипоксемии, и их коррекция минимизирует риски обострений, утяжеления течения ХОБЛ. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе городских поликлиник, ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №1».

Дизайн исследования: поперечное одномоментное исследование.

Исследование направлено на выявление частоты встречаемости синдрома обструктивного апноэ сна и ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

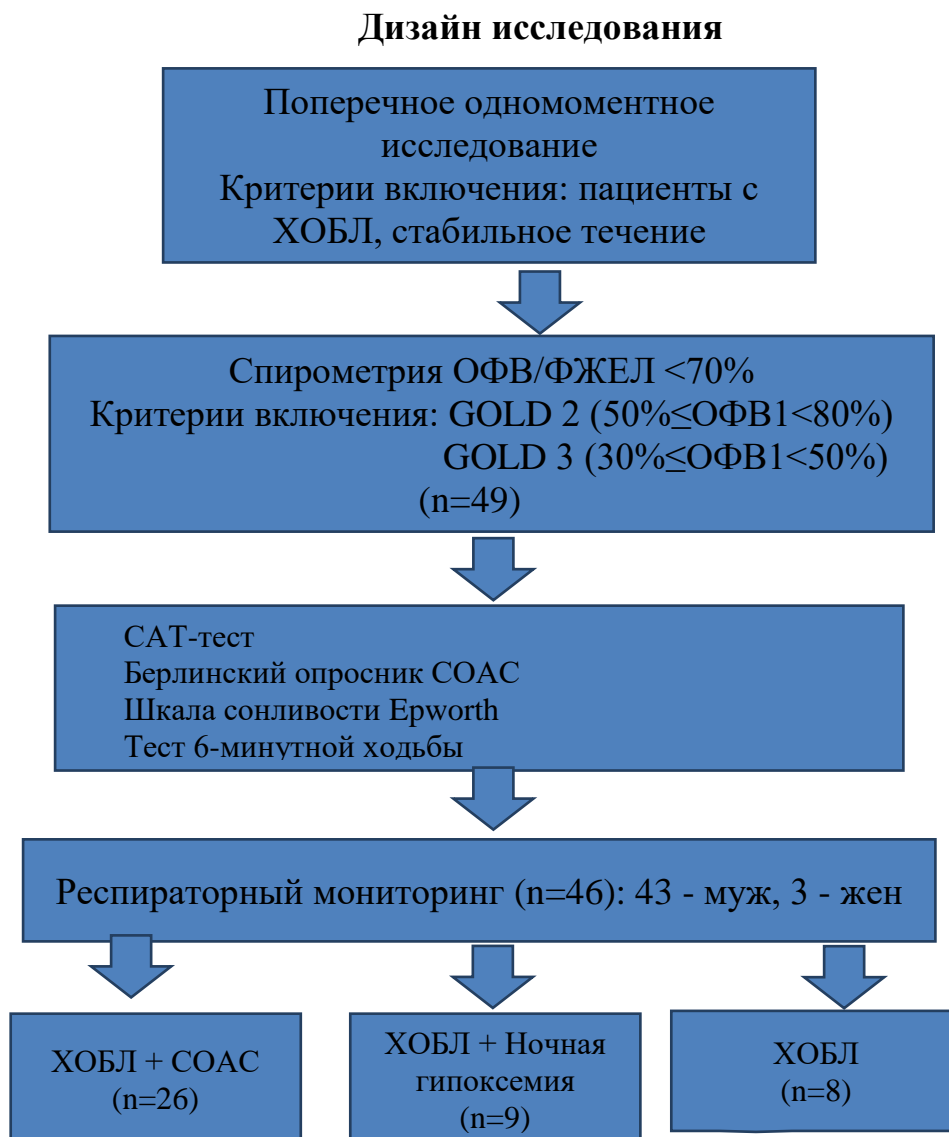


Рисунок 1 - Дизайн исследования

### Этапы исследования

1-ый этап - отбор пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, в стабильном состоянии проводился среди пациентов, наблюдающихся в поликлиниках, госпитализированных пациентов в отделение пульмонологии после купирования обострения, в стабильном состоянии.

**Критерии включения в исследование:** пациенты с ХОБЛ в стабильном состоянии, среднетяжелого и тяжелого течения.

Всем пациентам для подтверждения диагноза и определения степени тяжести ХОБЛ проведена спирометрия с бронходилатационным тестом

**Критерии исключения:**

- обострение ХОБЛ;
- крайне тяжелое течение ХОБЛ;
- пациенты с установленным СОАС;
- пациенты с амбулаторной вентиляционной поддержкой;
- ожирение 3 степени;
- синдром альвеолярной гиповентиляции;
- инфаркт миокарда (острый период) в первые 3 месяца;
- ХСН ФК III, IV (NYHA);
- перенесшие ОНМК в первые 3 месяца;
- нарушение сферы сознания;
- ТЭЛА (острый период);
- отказ пациента от участия в исследовании.

2-ий этап – обследование отобранных в исследование пациентов, включающее в себя:

– заполнение разработанной нами анкеты, включающей в себя паспортные данные пациента, данные физикального осмотра и результаты всех проводимых исследований (приложение 1)

– анкетирование с применением САТ-теста (COPD Assessment Test)

– заполнение Берлинского опросника апноэ сна и шкалы сонливости Epworth

– нагрузочный тест 6-минутной ходьбы

– всем пациентам был проведен респираторный мониторинг сна.

3-ий этап исследования:

– оценка результатов проведенных исследований

– статистическая обработка полученных данных

– определение предикторов СОАС и ночной гипоксемии

– разработка алгоритма выявления пациентов подлежащих респираторному мониторингу сна

## **2.2 Характеристика исследуемых пациентов**

Исходно, с учетом исследования, было набрано 51 пациент. При проведении спирометрии у 5 пациентов ОФВ1 был менее 30%, 3 пациента отказались от исследования, в частности от проведения респираторного мониторинга. Из оставшихся 43 пациентов 40 мужчин (93%) и 3 женщины (7%), так как большинство участников мужчины, для частоты анализа женщины не включены. В итоге, в исследование включено 40 пациентов (мужчины) с диагнозом ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Все

пациенты получали соответствующую своей тяжести и функциональным параметрам ежедневную базисную терапию.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании современных стандартов диагностики [1,77].

В качестве основной клинической классификации нами использованы критерии деления ХОБЛ по степени тяжести согласно рекомендаций GOLD, включающей выделение четырех групп по уровню спирометрических показателей, в частности величине ОФВ1. Обязательным критерием, подтверждающим наличие у пациентов ХОБЛ, являлось снижение постбронходилатационного отношения  $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,70$  [1]. Классификация ХОБЛ по степени тяжести приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация ХОБЛ по степени тяжести

GOLD 1	Легкая	$ОФВ1 \geq 80\%$ от должного
GOLD 2	Средней тяжести	$50\% \leq ОФВ1 < 80\%$ от должного
GOLD 3	Тяжелая	$30\% \leq ОФВ1 < 50\%$ от должного
GOLD 4	Крайне тяжелая	$ОФВ1 < 30\%$ от должного

Кроме деления по степени тяжести нами использовалась классификация, включающая оценку пациентов с ХОБЛ по категориям: А, В, С, D (рисунок 2). Данная классификация основана на степени выраженности клинических симптомов, определяемых по опросникам, частоте и тяжести обострения заболевания.

Степень выраженности симптомов оценивалась нами с применением опросника САТ, который позволяет комплексно оценить влияние ХОБЛ на повседневное самочувствие и в целом жизнь пациента.

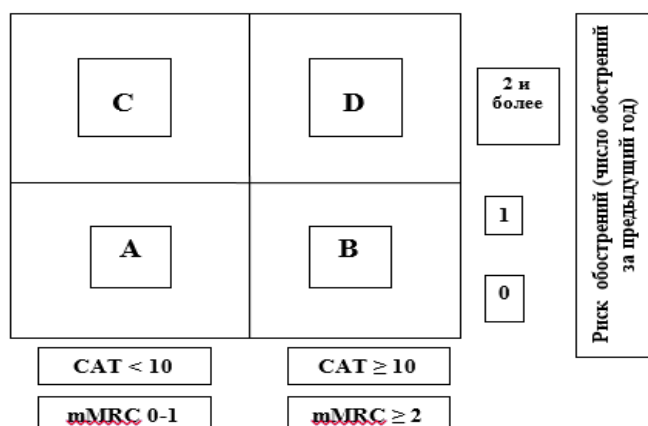


Рисунок 2 - Комплексная оценка ХОБЛ по категориям

Критерии категорий:

**Категория А:** Количество баллов согласно опросника САТ < 10; Частота обострений в год – не более 1; Выраженность бронхообструкции по уровню ОФВ1 – 1 - 2 степени.

**Категория В:** Количество баллов согласно опросника САТ ≥ 10; Частота обострений в год – не более 1; Выраженность бронхообструкции по уровню ОФВ1 – 1 - 2 степени.

**Категория С:** Количество баллов согласно опросника САТ < 10; Частота обострений в год – 2 и более либо 1 госпитализация в связи с обострением ХОБЛ; Выраженность бронхообструкции по уровню ОФВ1 – 3 - 4 степени.

**Категория D:** Количество баллов согласно опросника САТ ≥ 10; Число обострений в течение года 2 и более либо 1 госпитализация в связи с обострением ХОБЛ; Выраженность бронхообструкции по уровню ОФВ1 – 3 - 4 степени.

Нами в исследование отобраны пациенты старше 40 лет, в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст составил 58,50±8,75 лет. По степени тяжести включались пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, согласно классификации GOLD - 2 и 3. Из них 21 пациент со среднетяжелым течением ХОБЛ (48,8%) и 22 пациент (51,2%) с тяжелым.

Среди пациентов со среднетяжелым течением категория В у 17 пациентов, категория С - 4 пациента. Среди пациентов с тяжелым течением ХОБЛ категория В у 2 пациентов, категория С - 20 пациентов (рисунок 3).

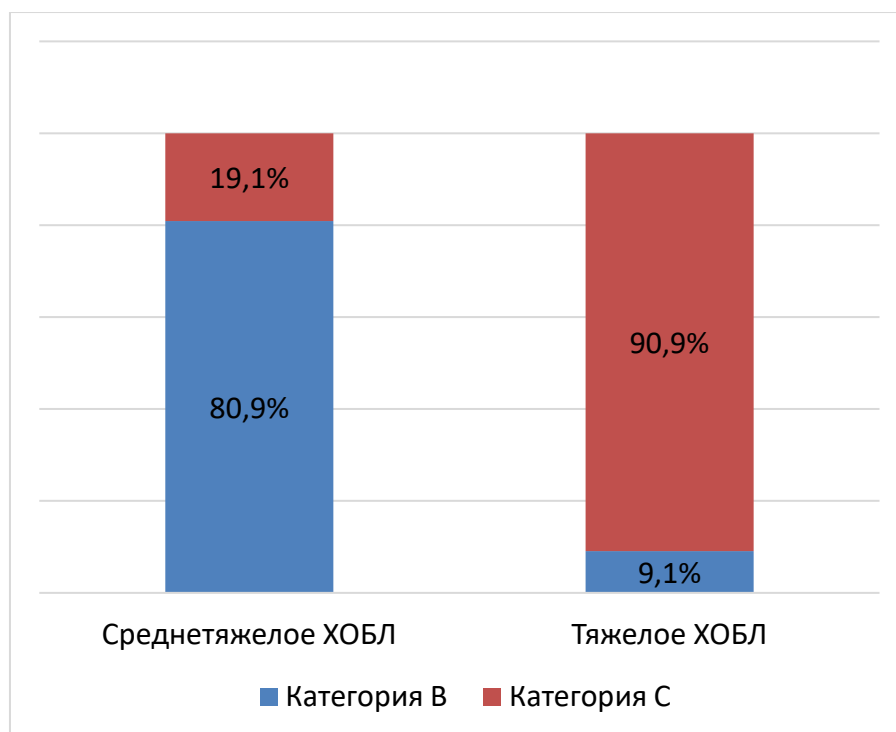


Рисунок 3 – Распределение исследуемых пациентов по категориям ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания

У пациентов с ХОБЛ включенных в исследование также имелись сопутствующие (коморбидные) заболевания, среди которых чаще других встречались сердечно-сосудистые заболевания (57,5%). Среди ССЗ наблюдались артериальная гипертензия у 23 пациентов, ИБС и стенокардия напряжения - 2 пациента, аортальная недостаточность - 1 пациент, фибрилляция предсердий – 2 пациента. Следующим по частоте отмечается наличие ожирение первой и второй степени – 19 пациентов (47,5%). Сахарный диабет 2 типа отмечен у 4 пациентов (10%). С меньшей частотой встречались такие заболевания как патология верхних дыхательных путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и другие патологии желудочно-кишечного тракта, в общей сложности составив 4 пациента (10%). У всех пациентов в зависимости от сопутствующей патологии проводился необходимый объем терапии подобранной ранее, дополнительной коррекции в лечении на момент отбора в исследование не требовалось (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика исследуемых пациентов

<b>Характеристика</b>	<b>Среднетяжелое</b>	<b>Тяжелое</b>	<b>Всего</b>
Количество (чел.)	21 (48,8%)	22 (51,2%)	43 (100%)
Средний возраст (лет)	57±9,70	63±7,39	58,5±8,75
ХОБЛ категория В	17 (80,9%)	2 (9,1%)	19 (44,2%)
ХОБЛ категория С	4 (19,1%)	20 (90,9%)	24 (55,8%)
ИМТ	32±5,5	29,5±4,6	32±5,1
ИК (индекс курящего)	18 (85,7%)	21 (95,4%)	39 (90,6%)
Производственный фактор	6 (28,6%)	9 (40,9%)	15 (34,8%)
САТ	16,7±5,3	8,7±3,4	12,5±5,9
Берлинский опросник	2,2±0,9	2,0±1,0	2,1±0,9
Шкала сонливости	10,6±5,9	10,3±4,4	10,5±5,1
6МХ (дистанция)	236,1±71,7	237,1±70,5	236,4±69,8
6МХ (SpO <sub>2</sub> )	92,9±2,8	92,7±2,9	92,7±2,8
<b>Сопутствующие патологии</b>			
АГ	8 (38,1%)	15 (68,2%)	23 (53,5%)
СД 2	4 (19,0%)	0	4 (9,3%)

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом НАО "Медицинский Университет Астана".



## **2.3 Характеристика методов исследования**

В ходе работы были проведены следующие методы исследования: сбор анамнестических данных, клиническое и физикальное исследования пациентов, проведение САТ-теста, Берлинского опросника апноэ сна [53,54], шкалы сонливости Epworth [58], нагрузочный тест 6-минутной ходьбы. Наряду с клиническими, применялись инструментальные методы исследования, включающие пульсоксиметрию, спирометрию с бронхолитическим тестом, респираторный мониторинг. Все данные и результаты исследования вносились в "Карту участника исследования".

Перечень исследований определялся согласно клиническому протоколу диагностики и лечения ХОБЛ [77].

### **2.3.1 Методы клинического исследования**

Физикальное исследование проводилось по стандартной методике клинического исследования пациента. Вначале проводился опрос пациента с детализацией жалоб, сбор анамнеза. Беспокойство и тревожность, конституциональные особенности, влияние разговора или движений пациента на выраженность симптомов – все это оценивалось в процессе беседы и сбора анамнеза.

После сбора жалоб и анамнеза выполнялся общий осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация с дальнейшим подробным исследованием органов дыхательной системы.

При осмотре обращалось внимание на сонливость, усталость, затруднения дыхания и признаки гипоксемии (беспокойство, цианоз); особенности стояния диафрагмы. Сравнительная перкуссия проводилась по общепринятой методике и применялась для определения характера патологических изменений в легких и плевральной полости с целью диагностики ряда бронхолегочных синдромов. При сравнительной перкуссии легких у пациентов с ХОБЛ определялся коробочный перкуторный звук, нижние границы легких прослушивались на одно-два ребра ниже нормы, что характерно для эмфиземы легких, одного из морфологических субстратов ХОБЛ.

Аускультация легких проводилась по общепринятой методике в положении участника стоя или сидя, с использованием стетоскопа. Аускультативная картина легких у пациентов зависела от типа ХОБЛ (бронхитический, эмфизематозный). При преобладании явлений бронхита и бронхиальной обструкции выслушивалось жесткое дыхание с удлиненным выдохом, на фоне которого определялись свистящие хрипы. При преобладании эмфиземы легких выслушивалось ослабленное дыхание. При общем осмотре также обращалось внимание на наличие периферических отеков [78,79].

Всем пациентам, включенным в исследование, измерялись рост в сантиметрах (см), масса тела в килограммах (кг), затем рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по принятой формуле.

### 2.3.2 Методика заполнения САТ теста

Для оценки выраженности клинических симптомов применялся опросник САТ. Опросник состоит из 8 вопросов, отражающих особенности восприятия пациентом основных симптомов заболевания, таких как кашель, выделение мокроты, ощущение давления в груди, одышка, особенности сна, возможности выполнения ежедневной физической активности [80].

Каждый вопрос может быть оценен от 0 до 5 баллов, которые суммируются и по общему баллу оценивается влияние ХОБЛ на качество жизни пациента. Сумма от 0 до 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ, 10 баллов и более – от умеренного до очень выраженного. Максимальная сумма баллов по опроснику составляет 40 баллов (таблица 3).

Таблица 3 - САТ-тест: опросник

			Баллы
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие 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 пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышки	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии	

### 2.3.3 Методика заполнения Берлинского опросника апноэ сна

Для оценки возможного риска нарушений дыхания во сне, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) применялись стандартные опросники, рекомендованные к практическому применению, как в амбулаторных, так и

стационарных условиях. Нами использованы Берлинский опросник апноэ сна для оценки ночных симптомов вероятного СОАС и шкала сонливости Epworth для выявления дневных признаков возможного апноэ.

Берлинский опросник оценивает степень выраженности и частоту храпа, общее состояние и определяет усталость, разбитость после пробуждения и в течение дня. В третьем разделе уточняется наличие повышенного артериального давления и индекс массы тела. При наличии положительных ответов в двух и более разделах у пациента отмечается высокая вероятность наличия апноэ сна (таблица 4) [53,54].

Таблица 4 - Берлинский опросник для выявления синдрома обструктивного апноэ сна

<b>Раздел 1</b>
<b>1. Вы храпите?</b> - Да (1 балл) - Нет (0 баллов) - Не знаю (0 баллов)
<b>2. Если Вы храпите, то Ваш храп:</b> - чуть громче дыхания ( 0 баллов) - такой же как разговор (1 балл) - громче обычного разговора (1 балл) - очень громкий – слышно в соседней комнате (1 балл)
<b>3. Как часто Вы храпите?</b> - почти каждый день (1 балл) - 3-4 раза в неделю (1 балл) - 1-2 раза в неделю (0 баллов) - 1-2 раза в месяц (0 баллов) - редко или никогда (0 баллов)
<b>4. Ваш храп мешает окружающим?</b> - да (1 балл) - нет (0 баллов) - не знаю (0 баллов)
<b>5. Кто-нибудь замечал, что Вы перестаете дышать во сне?</b> - почти каждый день (1 балл) - 3-4 раза в неделю (1 балл) - 1-2 раза в неделю (0 баллов) - 1-2 раза в месяц (0 баллов) - редко или никогда (0 баллов)
<b>Раздел 2</b>
<b>6. Как часто вы чувствуете утомленность или усталость после сна?</b> - почти каждый день (1 балл) - 3-4 раза в неделю (1 балл) - 1-2 раза в неделю (0 баллов)

**Продолжение – Таблица 4.**

- 1-2 раза в месяц (0 баллов) - редко или никогда (0 баллов)
<b>7. Во время бодрствования Вы чувствуете усталость, вялость, разбитость?</b> - почти каждый день (1 балл) - 3-4 раза в неделю (1 балл) - 1-2 раза в неделю (0 баллов) - 1-2 раза в месяц (0 баллов) - редко или никогда (0 баллов)
<b>8. Когда-нибудь засыпали за рулем?</b> - да (1 балл) - нет (0 баллов)
<b>Раздел 3</b>
<b>9. Страдаете ли Вы гипертонической болезнью?</b> - Да (1 балл) - Нет (0 баллов) - Не знаю (0 баллов)
<b>10. Рассчитайте индекс массы тела (ИМТ)</b> - более 30 (1 балл) - менее 30 (0 баллов)

### **2.3.4 Методика заполнения шкалы сонливости Epworth**

Шкала дневной сонливости Epworth помогает определить выраженность дневных проявлений, обусловленных нарушением дыхания во сне.

Оценивается возникновение сонливости при чтении, просмотре телевизора, нахождении на совещаниях, в театре и других обстоятельствах. Также определяется уровень сонливости при езде в транспортных средствах как в качестве водителя, так и пассажира, в послеобеденное время, при разговорах с другими людьми.

Каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов, суммарный балл может варьировать от 0 до 24: 0 баллов – нет признаков сонливости, 1 балл – сонливость слабо выражена, 2 балла – сонливость средней степени, 3 балла – сонливость сильно выражена.

По сумме баллов дневная сонливость делится на следующие типы по степени выраженности:

от 0 до 6 баллов – избыточной дневной сонливости нет

от 6 до 12 баллов – дневная сонливость умеренно выражена,

от 12 до 17 баллов – дневная сонливость выражена значительно,

более 17 баллов – дневная сонливость резко выражена (таблица 5) [58,59].

Таблица 5 – Шкала сонливости Epworth

**Вы испытываете сонливость...**

<b>1. При чтении?</b>	0	1	2	3
<b>2. При просмотре телевизионных программ?</b>	0	1	2	3
<b>3. В условиях, не требующих активности (на совещании, в театре и т.п.)?</b>	0	1	2	3
<b>4. Находясь в транспорте в качестве пассажира при езде менее 1 ч?</b>	0	1	2	3
<b>5. Во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности)?</b>	0	1	2	3
<b>6. В транспорте при разговоре с кем-нибудь?</b>	0	1	2	3
<b>7. После приема пищи (без алкоголя)?</b>	0	1	2	3
<b>8. В условиях автомобильной пробки?</b>	0	1	2	3

**2.3.5 Методика проведения пульсоксиметрии**

Для определения степени выраженности дыхательной недостаточности у пациентов со средним и тяжелым ХОБЛ применялась пульсоксиметрия. Для исследования насыщения крови кислородом (сатурации) использовался портативный пульсоксиметр.

Пульсоксиметрия – неинвазивный метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации). Принцип периферической пульсоксиметрии основан на степени поглощения инфракрасного и красного излучения гемоглобином крови. Кислород, связанный или несвязанный с гемоглобином имеет различные спектры светового излучения. Датчик пульсоксиметра оснащен красным и инфракрасным светодиодами, свет от которых улавливается светочувствительным элементом при прохождении через кровь и мягкие ткани. Данный сигнал фиксируется фотоприемником, результат измерения передается микропроцессорному блоку и выводится на экран прибора [81].

**Техника выполнения:**

1. Перед применением прибора, сначала проверяется уровень заряда батареи.
2. После включения прибора выжидается несколько секунд, для окончания самотестирования пульсоксиметра;
3. Датчик закрепляется на пальце так, чтобы фиксация была надежной, а излишнее давление отсутствовало;
4. Для исследования выбирался любой палец с чистой ногтевой пластинкой.

5. Через 5 - 20 секунд, после тестирования на дисплее появлялись данные процентного насыщения крови кислородом, то есть периферической сатурации, а также частота пульса.

6. Полученный результат сатурации фиксировался в карте обследования участника.

### **2.3.6 Методика проведения спирометрии**

Степень тяжести ХОБЛ, согласно рекомендациям, определяется с помощью спирометрии.

Спирометрия - инструментальный метод исследования, который измеряет максимальный объем воздуха, который человек может вдохнуть и выдохнуть с максимальным усилием.

Для подтверждения диагноза ХОБЛ и определения степени тяжести был использован спирометр MicroLab CareFusion (Micro Medical Великобритания), с точностью измерения в пределах 3%. Согласно инструкции, проведение исследования пациентами проводилось в положении сидя.

#### **Подготовка к спирометрии**

Перед проведением исследования необходимо:

- 1) провести калибровку спирометра соответствующим устройством;
- 2) уточнить у пациента о времени прошедшем после последнего курения перед исследованием
- 3) расспросить пациента об имеющихся заболеваниях, применении лекарств, способные изменить результаты исследования
- 3) важно измерить рост и вес обследуемого;
- 4) ввести в спирометр полученные данные о пациенте;
- 5) посадить пациента прямо, спина должна быть выпрямлена, голова немного приподнята;
- 6) разъяснить и продемонстрировать пациенту правильную технику выполнения маневров спокойного и форсированного дыхания
- 7) если у пациента имеются съемные зубные протезы снимать их не рекомендуется, в связи с тем, что возможно произойдет смыкание губ и будет нарушен поток воздуха при дыхании.

#### **Техника проведения спирометрии**

Проведение спирометрии осуществлялось с закрытием носа пальцами или специальным зажимом. Загубник прибора пациент плотно обхватывает губами, зубы при этом открыты.

Исследование проводилось при различном дыхании: при спокойном дыхании определяли объем жизненной емкости легких (ЖЕЛ), резервные объемы вдоха и выдоха (Ровд, Ровыд). ЖЕЛ представляет собой максимальный объем воздуха, который пациент может вдохнуть или выдохнуть. Этот показатель является основным, воспроизводимым при маневре спокойного дыхания.

Маневр форсированного выдоха позволяет оценить форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и объемные скоростные показатели. Методика проведения ФЖЕЛ осуществляется следующим образом: после

максимального вдоха пациент делает максимальный резкий выдох и продолжает его как можно дольше, не менее 6 сек [82]. Полученные результаты скоростных объемных показателей сравнивались спирометром с должными величинами, рассчитанными для данного пациента согласно заложенным параметрам.

После исходного проведения маневра ФЖЕЛ проводился тест с бронхолитиком короткого действия Сальбутамолом в дозе 400 мкг и подтверждался диагноз ХОБЛ постбронходилатационным индексом  $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ .

### **2.3.7 Методика проведения теста 6-минутной ходьбы**

Оценка выраженности дыхательной недостаточности и степени толерантности к физической нагрузке проводилась с помощью стандартизированного теста 6-минутной ходьбы. Данный тест позволяет изучить физические возможности пациента, переносимость физической нагрузки, выносливость, а также дает возможность выявить факторы, вызывающие ограничение физической активности, включая такие как одышка, утомляемость, ограничения опорно-двигательного аппарата [83,84].

Принципы проведения теста 6-минутной ходьбы.

Тест 6-минутной ходьбы проводился нами по ровной поверхности, в помещении с длинным прямым коридором. Длина коридора составляет 25 м. Пациенту предлагается идти по ровной поверхности в удобном ему темпе на протяжении 6 мин.

Тест 6 минутной ходьбы проводился после стабилизации общего состояния пациента. Предварительно с пациентом проводился специальный инструктаж по правилам выполнения данной пробы. Перед проведением нагрузочного теста пациент спокойно сидел не менее 10 мин. В течение этого времени измерялся пульс, уровень сатурации, давление у пациента. Данные регистрировались в «Карту участника исследования». Если во время пробы появлялась одышка, боли в груди, усталость, головокружение, ощущение нехватки воздуха или другие симптомы и жалобы, то они регистрируются, и решается вопрос о прекращении пробы. После завершения теста в карту регистрировались и оценивались следующие показатели: пройденное расстояние за 6 минут, пульс, уровень сатурации и давление [85].

### **2.3.8 Методика проведения респираторного мониторинга**

Для респираторного мониторинга применялся аппарат SOMNOcheck micro (производство Löwenstein Medical Technology, Германия). SOMNOcheck micro - это система записи данных для регистрации, записи, сохранения и оценки биосигналов во время сна. Данная методика позволяет зафиксировать нарушения дыхания во сне и сопутствующие факторы риска для дальнейшей диагностики, адаптации терапии и последующего контроля (рисунок 4).



Рисунок 4 – SOMNOcheck micro

Возможности прибора SOMNOcheck micro:

Регистрация респираторных явлений (апноэ/гипопноэ)

Оценка нарушений сна в виде фиксации пробуждений и автономных RERAs (Respiratory Effort Related Arousals – пробуждения, связанные с повышенной интенсивностью дыхательных усилий)

Валидированный анализ – чувствительность 96,2%, специфичность 91,7%.

Методика проведения респираторного мониторинга достаточно простая и нетрудоемкая. Возможность использования аппарата в том числе и на дому, без дополнительного пребывания в лечебной организации. Прибор программируется заранее, далее выдается пациенту. Перед сном пациент самостоятельно надевает монитор на руку, фиксирует его специальными ремнями, устанавливает пульсоксиметр и назальную канюлю. Датчик пульсоксиметрии регистрирует насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), частоту пульса и характер пульсовой волны. Дыхательные потоки, паузы дыхания, храп регистрируются при помощи назальной канюли.

Прибор оснащен возможностью автоматической расшифровки данных, но при необходимости проводится дополнительная ручная интерпретация с более подробным анализом результатов исследования. Рассчитывается индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) - частота апноэ/гипопноэ в час, количество значимых десатураций в час (таблица 6) [51].

Таблица 6 - Классификация тяжести СОАС на основании ИАГ

<b>Тяжесть СОАС</b>	<b>ИАГ (эпизоды/час)</b>
Норма	<5
Легкая	5 ≤ ИАГ <15
Средняя	15 ≤ ИАГ <30
Тяжелая	≥30



Также по результатам ночного мониторинга сатурации определяется степень ночной гипоксемии.

Таблица 7 - Степени тяжести СОАС по уровню гипоксемии

Тяжесть апноэ сна	Критерии тяжести
Лёгкая степень	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 85%
Средняя степень	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 70%
Тяжёлая степень	Средняя сатурация менее 90% или Максимальная десатурация ниже 70%

При расшифровке результатов респираторного мониторинга имеется возможность проведения визуального анализа регистрируемых сигналов и кривых дыхательных циклов, полных и неполных остановок дыхания, храпа. Проводимый анализ также позволяет оценить сатурацию и пульс за любой необходимый интервал времени, начиная от 10 секунд и до полного период ночного наблюдения (рисунок 5).

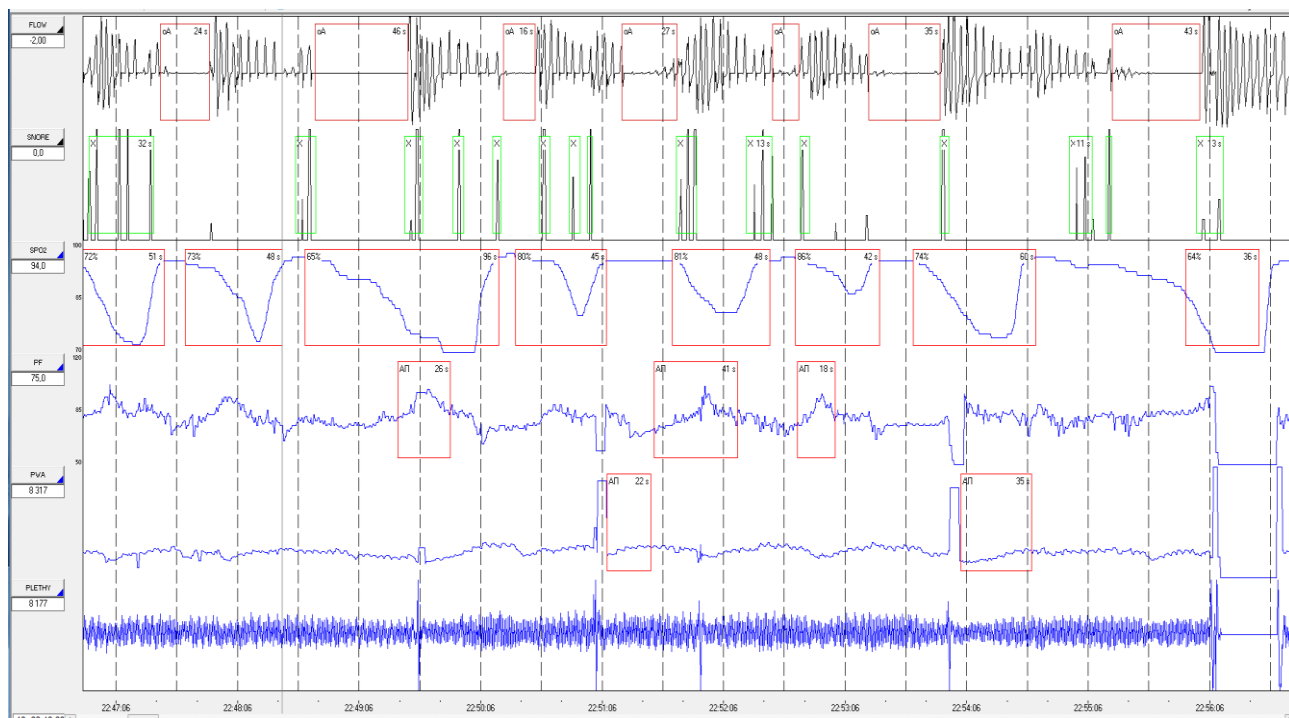


Рисунок 5 - 10-минутная развертка кривых дыхательного потока, храпа, сатурации и пульса

Отчет	SOMNOcheck micro CARDIO		WEINMANN				
<b>Врач</b>	ФИО Индекс, город	..... .....	Улица .....	.....			
<b>Пациент</b>	Имя, Отчество Дата рождения		Фамилия ID-номер	.....			
<b>Запись</b>	Запись от	12.03.2020 22:30:06	Длительность записи	06:30:00			
	Периоды с хорошим сигналом потока	05:31:11	Периоды с хорошим сигналом пульса	06:25:10			
	Периоды с хорошим сигналом пульса и потока	05:26:49	Длительность с хорошим качеством сигнала пульса и дыхания	06:29:32			
<b>Риски</b>	Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний						
	Риск нарушений дыхания во сне (AHI (Индекс апноэ/гипопноэ))						
	<table border="1"> <tr> <td>НИЗКИЙ</td> <td>СРЕДНИЙ</td> <td>ВЫСОКИЙ</td> </tr> </table>			НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ	
НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ					
	Риск фрагментированного сна (прерывания сна пробуждениями) (AAI)						
	<table border="1"> <tr> <td>НИЗКИЙ</td> <td>СРЕДНИЙ</td> <td>ВЫСОКИЙ</td> </tr> </table>			НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ	
НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ					
<b>Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний</b>	Индекс кардиального риска (CRI) -						
<b>Дыхание</b>	AHI (Индекс апноэ/гипопноэ)	14,5 / ч. (* 37 ч.)	oAHI (обструктивный AHI)	14,5 / ч.			
	AI (Индекс апноэ)	9,7 / ч.	цAHI (центральный AHI)	0,0 / ч.			
	HI (Индекс гипопноэ)	5,6 / ч.	Храп	16 %			
	Самое продолжительное апноэ	46 с	Плато потока	2 %			
	Средняя длительность апноэ	22 с					
<b>Кислород</b>	Индекс десатурации	12,8 / ч.	Время ниже 95%	05:28:09 [85 %]			
	Минимальная сатурация	58 % (95-98 %)	Время ниже 90%	00:33:24 [09 %]			
	Средняя сатурация	92 % (94-98 %)	Время ниже 85%	00:12:37 [03 %]			
			Длительность гипоксемии (SpO2 <90% в течение >5 мин.)	00:00:00 [00 %]			
<b>ЧСС</b>	Средняя ЧСС	75 / мин.	Максимальная ЧСС	115 / мин. (90-100 / мин.)			
			Минимальная ЧСС	41 / мин. (50-70 / мин.)			
<b>Нарушения сна</b>	AAI (Индекс пробуждений)	12,2 / ч. (* 30 / ч.)	RERA	0,9 / ч.			
	AAI без респираторными событиями	5,1 / ч.	AAI без респираторных событий	7,0 / ч.			

Рисунок 6 – Сформированный отчет по исследованию

После завершения анализа респираторного мониторинга формируется отчет по исследованию, представленный на рисунке 6, куда включаются длительность записи, визуальные шкалы, позволяющие определить степень тяжести нарушений дыхания во сне, также отражаются уровни SpO2 средние, с минимальными и средними значениями.

## 2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных нашего исследования производилась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «IBM SPSS Statistics, версия 26» и «MicrosoftOfficeExcel 2019».

Обработка результатов исследования проводилась методом описательной и непараметрической статистикой.

Средние значения показателей были определены посредством подсчетов арифметической средней, медианы с указанием 25% и 75% квартилей и оформлены следующим образом — Me (кв1; кв3), где Me — медиана показателя, кв1 — 25% квартиль, кв3 — 75% квартиль, стандартная ошибка.

Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка - при  $n < 50$ , показатель эксцесса и асимметрии.

В целях определения метода выявления статистической зависимости между показателями проведен тест на нормальность показателя с подсчетом среднего значения, медианы, стандартного отклонения, эксцесса, а также построением графиков частотного распределения и ящика с усами. Далее определение статистической зависимости основанный на непараметрических методах анализа количественных данных: критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса. Во всех случаях проверка гипотезы о наличии или отсутствии значимой зависимости осуществлена с определением уровня значимости  $p$ , который в рамках настоящего исследования должен быть менее 0,05. Критерий Манна-Уитни — непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок. Данный критерий применяется если выборки имеют различные шкалы, где одни переменные представлены в номинальных переменных (в данном случае нарушение дыхания во сне, где двух уровневые номинальные данные — «нарушение дыхания во сне есть», «нарушение дыхания во сне нет»), а вторые количественные переменные, которые имеют распределение отличное от нормального.

С целью прогнозирования был применен ROC-анализ. ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) является полезным классическим алгоритмом для определения предсказательной способности теста. Полная площадь под данной ROC-кривой является важным статистическим показателем, который представляет собой вероятность правильного прогноза при наблюдении тестовой переменной. Оценка надежности выражается в показателях чувствительности и специфичности.

Для определения взаимосвязи между показателями проводился корреляционный анализ.

Математическим показателем корреляционной связи двух случайных величин является корреляционное отношение либо коэффициент корреляции ( $R$  или  $r$ ).

### 3 ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

#### 3.1 Частота выявления СОАС и ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ

Деление на группы проводилось по результатам респираторного мониторинга. Всего было выделено 3 группы пациентов.

Первая группа – пациенты с наличием синдрома обструктивного апноэ сна на фоне ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Во вторую группу вошли пациенты с отсутствием нарушения дыхания во сне, но с наличием ночной гипоксемии на фоне ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Третья группа – пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, у которых не было выявлено ни нарушений дыхания во сне, ни ночной гипоксемии.

Проведенный анализ показал, что у большинства пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения был диагностирован СОАС – 26 исследуемых, что составило 60,5%. Наличие только лишь ночной гипоксемии, без нарушения дыхания во сне было зафиксировано у 9, что составило 20,9% от всех исследуемых. И пациенты с ХОБЛ без нарушений дыхания во сне и ночной гипоксемии составили меньшую часть среди обследованных – 8 пациентов, что составило (18,6%) (рисунок 7).

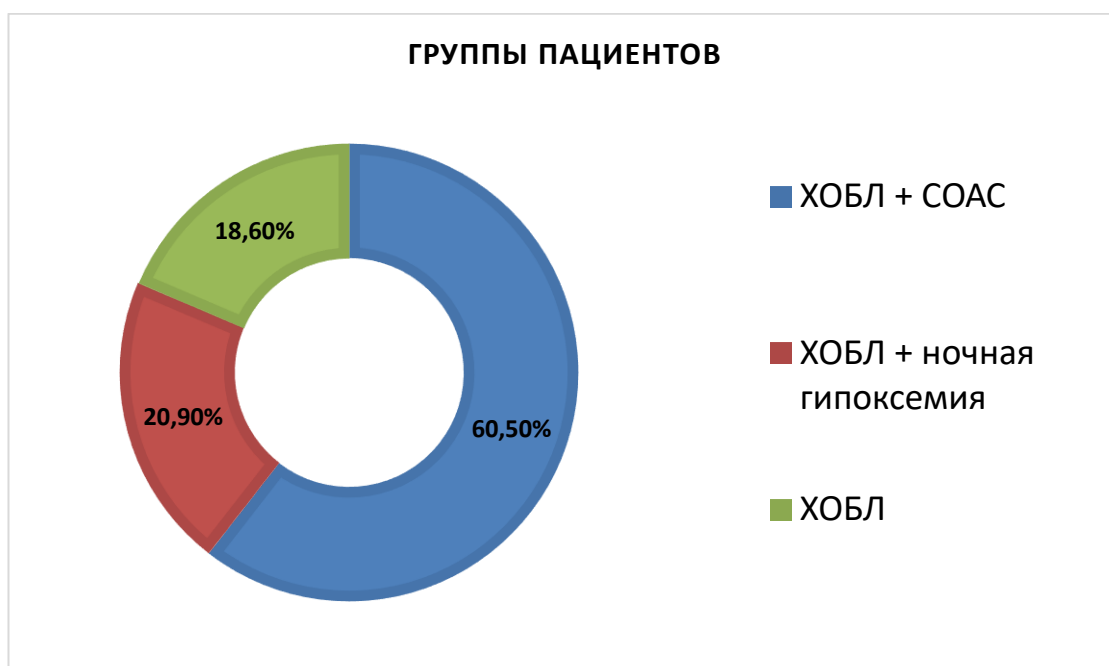


Рисунок 7 - Группы пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Нами проведен подробный анализ особенностей пациентов в исследуемых группах. Анализировались такие факторы, как: возраст, индекс массы тела,

наличие факторов риска развития ХОБЛ, оценка ежедневной симптоматики по опроснику САТ, анализ анкетирования на предмет наличия СОАС по Берлинскому опроснику и дневной сонливости, дистанция и показатели периферической сатурации при проведении нагрузочного теста 6-минутной ходьбы. Дополнительно изучена структура по тяжести ХОБЛ в исследуемых группах, наличие сопутствующей патологии наиболее часто встречающейся, в частности артериальной гипертензии и сахарного диабета, данные отображены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов по выделенным группам

	<b>ХОБЛ + СОАС (n=26)</b>	<b>ХОБЛ + ночная гипоксемия (n=9)</b>	<b>ХОБЛ (n=8)</b>
Возраст	Me 63 (p=0,043)	Me 62,5	Me 50
ИМТ	31,0±5,2 (p=0,035)	27,5±3,1	29,7±5,1
ИК	38,4±16,07	37,4±13,5	35,7±14,1
Производственный фактор	7 (26,9%)	5 (55,5%)	3 (37,5%)
САТ	12,6±5,0	13,3±6,72	12,8±6,3
Берлинский	2,64±0,5 (p=0,01)	2,1±0,9 (p=0,014)	2,0±1,0
Шкала сонливости	11,9±5,8 (p=0,05)	10,6±4,3	9,8±4,4
6МХ (дистанция)	236,4±69,8	233,6±67,4	232,6±71,1
6МХ (SpO2)	Me 94 p=0,004*	Me 89 p <sub>1-2</sub> =0,07*	Me 95 p <sub>2-3</sub> =0,01*
Среднетяжелое ХОБЛ	14 (53,8%)	2 (22,2%)	4 (50,0%)
Тяжелое ХОБЛ	12 (46,2%)	7 (77,8%)	4 (50,0%)
<b>Сопутствующие патологии</b>			
АГ	16 (61,5%)	4 (44,4%)	4 (50,0%)
СД	4 (15,4%)	0	0

Сравнительный анализ исследуемых групп показал следующее. Средний возраст в группе пациентов с ХОБЛ имеющих СОАС был выше, чем в других группах. Индекс массы тела (ИМТ) также был наиболее высокий у пациентов ХОБЛ в сочетании СОАС в сравнении с группами без нарушения дыхания во сне, с ночной гипоксемией или без таковой. По индексу курения пациенты не отличались в исследуемых группах. Производственный фактор риска развития ХОБЛ отмечен всего у 15 исследуемых, с большей частотой в группе с ХОБЛ и ночной гипоксемии, однако учитывая в целом частоту встречаемости данного фактора в дальнейшем он не учитывался при анализе данных.

По результатам опросника САТ, отражающий выраженность симптомов ХОБЛ, группы были идентичны. Результаты анкетирования по определению апноэ сна и шкалы сонливости Epworth наиболее высокие баллы показали в группе у пациентов с СОАС, что в целом соответствует литературным данным.

Результаты нагрузочного теста 6-минутной ходьбы практически были идентичными по пройденной дистанции. Однако различались по уровню снижения SpO<sub>2</sub> - десатурации при выполнении нагрузочного теста. Наиболее низкие показатели SpO<sub>2</sub> в группе у пациентов с ночной гипоксемией.

Анализ ночной гипоксемии в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в исследуемых группах показал, что ночная гипоксемия, даже без нарушения дыхания во сне чаще встречалась у пациентов с тяжелым течением заболевания. При этом в группах с СОАС и без такого распределение по степени тяжести ХОБЛ было практически равным что представлено на рисунке 8. Коморбидные состояния такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет чаще встречались у пациентов в группе ХОБЛ с сочетанием СОАС.

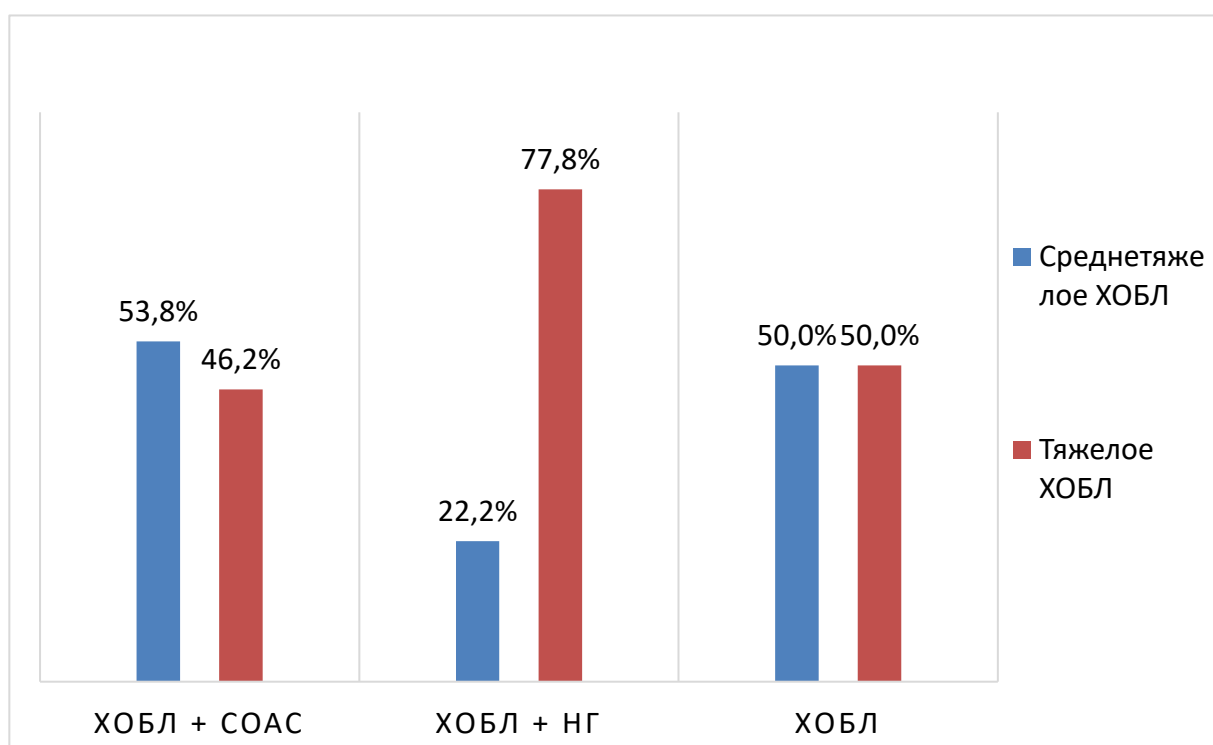


Рисунок 8 – Характеристика групп по степени тяжести

Проведенный респираторный мониторинг в анализируемых группах показал следующие данные.

В первой группе (ХОБЛ + СОАС) индекс апноэ/гипопноэ был от 5,3/час до 68,3/час, в среднем составил  $25,7 \pm 21,2$ /час, SpO<sub>2</sub> была от 81% до 94%, средняя SpO<sub>2</sub> –  $92,0 \pm 2,9$ %.

В то время как во второй группе (ХОБЛ + ночная гипоксемия) при не выходящим за пределы нормы индексе апноэ/гипопноэ, что в среднем составил  $3,6 \pm 1,4$ /час, SpO<sub>2</sub> была от 84% до 92%, в среднем составила  $89,9 \pm 2,2$ %.

В группе пациентов с неизменными показателями результатов респираторного мониторинга средний индекс апноэ/гипопноэ составил  $2,3 \pm 0,5$ /час, что соответствует показателям нормальных значений, средняя сатурация  $94,7 \pm 0,9\%$ .

### 3.2 Особенности СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Нами проведен детальный анализ особенностей СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Выявлено, что нарушения дыхания во сне встречаются как легкой, так средней и тяжелой степени тяжести. Структура степени тяжести СОАС у данных пациентов представлена на рисунке 9.

Индекс апноэ/гипопноэ 5-15/час, соответствующий легкой степени тяжести СОАС выявлен у 12 исследуемых (46,2%). Вторым по частоте встречаемости был СОАС тяжелой степени тяжести, где пациенты имели индекс апноэ/гипопноэ более 30/час, что составило 9 человек (34,6%). Меньше всего встречались пациенты со средней степенью тяжести СОАС, где индекс апноэ/гипопноэ составлял от 15 до 30/час, что составило 5 пациентов (19,2%) (рисунок 9). В литературе имеются данные о частоте встречаемости СОАС в целом у пациентов с ХОБЛ, однако не было изучена структура СОАС при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Нами выявлено что у данной категории пациентов чаще всего встречается СОАС легкой и тяжелой степени тяжести.

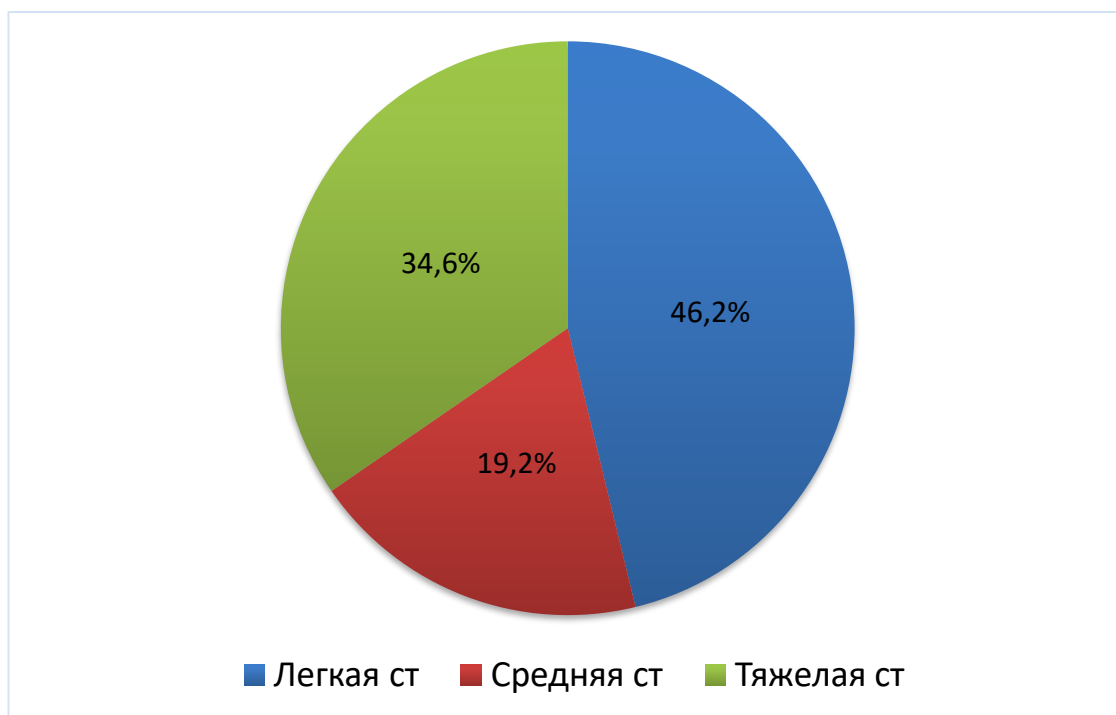


Рисунок 9 – Степени тяжести СОАС

У большей части пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС, что составило 84,0%, имелась сопутствующая ночная гипоксемия. Степень выраженности и частота встречаемости ночной гипоксемии не имела никакой связи со степенью тяжести СОАС. Это является отличительной особенностью от лиц без бронхолегочной патологии. Как правило в общей популяции ночная гипоксемия чаще отмечается у пациентов с тяжелой степенью СОАС, а при ХОБЛ даже незначительное нарушение дыхания во сне сопровождается снижением периферической сатурации.

При анализе частоты встречаемости ночной гипоксемии в зависимости от тяжести СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения было выявлено, что при тяжелом СОАС у всех пациентов встречается ночная гипоксемия. При легкой и средней степени синдрома обструктивного апноэ сна у большинства пациентов зарегистрирована ночная гипоксемия, лишь у двух пациентов со среднетяжелым СОАС и среднетяжелым ХОБЛ не было выявлено ночной гипоксемии.

Тем самым нами выявлено, тяжесть СОАС не влияет на частоту и тяжесть ночной гипоксемии, что дополнительно подтверждает необходимость проведения ранней диагностики нарушений дыхания во сне с соответствующей коррекцией.

### **3.3 Ночная гипоксемия у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения**

Анализ группы пациентов с отсутствием нарушений дыхания во сне, но с выявленной ночной гипоксемией показал следующее. В данную группу вошли 9 пациентов, что составило 19,2%. Индекс апноэ/гипопноэ был от 1,0/час до 4,9/час, что в среднем составило  $3,6 \pm 1,4$ /час, и соответствовало отсутствию дыхательных нарушений и СОАС во время сна. По степени ночной гипоксемии практически в равных долях отмечались легкая, средняя и тяжелая гипоксемия, определяемая по уровню периферической сатурации кислорода. Примерно одинаковое наличие разной степени выраженности ночной гипоксемии возможно связано с небольшим количеством пациентов в данной группе и в целом требует дальнейшего исследования.

Обращает внимание тот факт, что ни у кого из пациентов до проведения ночного респираторного мониторинга не было признаков гипоксемии в состоянии покоя. Однако у 6 из 9 пациентов, включенных в данную группу, выявлено снижение сатурации кислорода при проведении нагрузочного теста 6-минутной ходьбы, именно у этих пациентов чаще встречалась ночная гипоксемия тяжелой степени тяжести. Данный факт дополнительно подтверждает необходимость проведения ночного мониторинга дыхания с определением ночной SpO<sub>2</sub> у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Следующий клинический пример демонстрирует выявление ночной гипоксемии у пациента с тяжелым течением ХОБЛ.



### Клинический пример 1.

Пациент К., 59 лет. Диагноз ХОБЛ установлен несколько лет назад. Базисно получает комбинированную бронхолитическую терапию. Отмечает 2-3 обострения в год. Факторы риска ХОБЛ: курение 41 год по 1 пачке в день, индекс курящего (ИК) 41 пачка/лет, длительный стаж работы водителем.

При осмотре: нормостеник, ИМТ 23 кг/м<sup>2</sup>. Органы дыхания: грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно: коробочный оттенок перкуторного звука. Аускультативно: дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет.

По данным спирометрии постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> 33%, что соответствует ХОБЛ тяжелого течения, согласно классификации GOLD 3. Периферическая сатурация кислорода составила в покое 95%, при 6-минутном шаговом тесте, с пройденной дистанцией 235 м, отмечалось снижение SpO<sub>2</sub> до 90%. По данным проведенного анкетирования: САТ-тест 8 баллов, Берлинский опросник 1 балл (низкий риск СОАС), шкала сонливости 8 баллов (умеренная дневная сонливость).

На основании проведенных исследований установлен клинический диагноз: ХОБЛ, категория С, тяжелой степени тяжести, стабильное течение, дыхательная недостаточность 1 степени. По опросникам на выявление СОАС четких данных не получено. Проведенный респираторный мониторинг показал практически нормальные показатели индекса апноэ/гипопноэ, что составил 5,3/час, но тяжелую степень ночной гипоксемии, с минимальным снижением SpO<sub>2</sub> до 72% и средним значением 87%. Большую часть времени сна (80%) сатурация была ниже 90%, что наглядно изображено на рисунках 10,11.

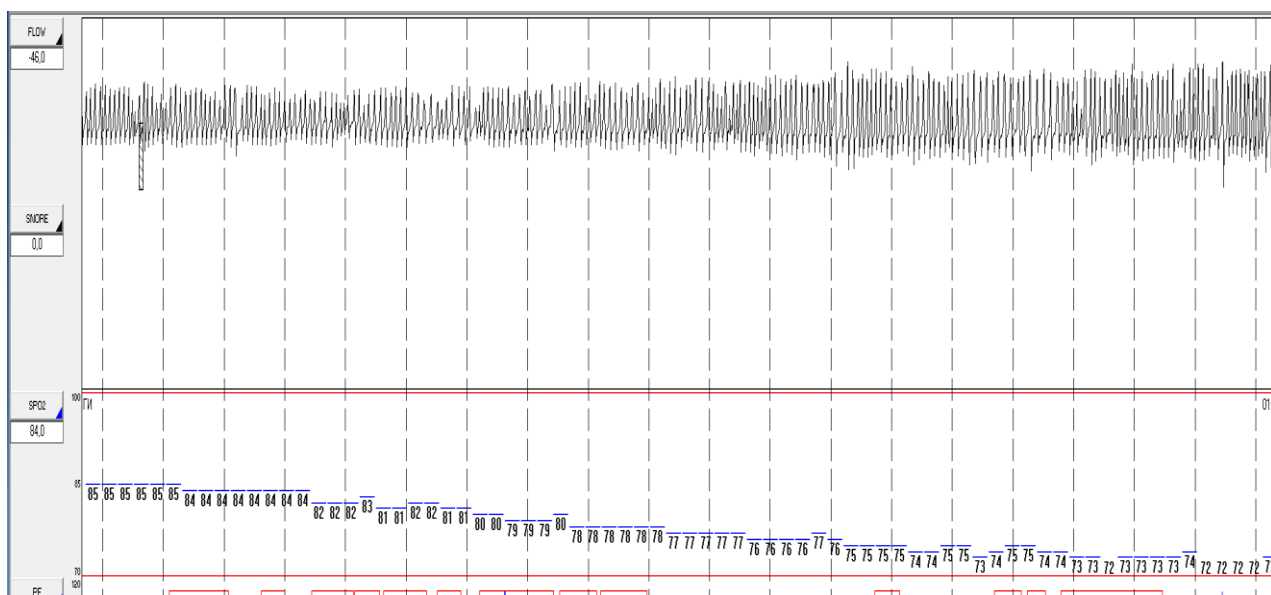


Рисунок 10 – 10-минутная развертка кривых дыхательного потока и сатурации пациента К., 59 лет

## Дыхание

АпНІ (Индекс апноэ/ гипопноэ)	5,3 / ч. (< 5 / ч.)	оАпНІ (обструктивный АпНІ)	2,0 / ч.
АІ (Индекс апноэ)	2,2 / ч.	цАпНІ (центральный АпНІ)	2,9 / ч.
НІ (Индекс гипопноэ)	3,5 / ч.	Храп	0 %
Самое продолжительное апноэ	23 с	Плато потока	1 %
Средняя длительность апноэ	14 с		

## Кислород

Индекс десатурации	0,5 / ч.	Время ниже 95%	06:24:05 [100 %]
Минимальная сатурация	72 % (90-96 %)	Время ниже 90%	05:06:44 [80 %]
Средняя сатурация	87 % (94-98 %)	Время ниже 85%	00:18:45 [05 %]

Рисунок 11 – Отчет по респираторному мониторингу пациента К., 59 лет

Анализ данной клинической ситуации продемонстрировал, что у пациента с ХОБЛ тяжелого течения клинически и по опросникам признаков нарушения дыхания во сне не отмечалось. Снижение периферической сатурации кислорода при проведении нагрузочного 6-минутного теста соответствовало дыхательной недостаточности 1 степени. Проведенный респираторный мониторинг выявил более значимые изменения, в частности при отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна выявлена ночная гипоксемия тяжелой степени тяжести.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость проведения ночного мониторинга у пациентов с невыраженными проявлениями дыхательной недостаточности и отсутствием четких данных по опросникам на предмет СОАС. Хотя оценка данных опросников является основным критерием для проведения скрининга СОАС в общей популяции, но не может быть полностью применена у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало особенности СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Результаты респираторного мониторинга показали достаточно высокую частоту встречаемости синдрома обструктивного апноэ сна, зачастую без клинических признаков и результатов опросников на его наличие. У части пациентов даже без нарушения дыхания во сне определяется ночная гипоксемия, в том числе тяжелой степени тяжести.

Своевременная диагностика коморбидных состояний, таких как СОАС и ночная гипоксемия позволит внести коррекцию в объемы терапии, в частности рассмотреть необходимость респираторной поддержки, включая кислородотерапию и/или СИПАП-терапию в ночное время. Применение данных видов лечения позволит значительно уменьшить риски осложнений, прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни и уменьшить летальность у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

## 4 ПРЕДИКТОРЫ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И НОЧНОЙ ГИПОКСЕМИИ ПРИ ХОБЛ

Нами проводилось исследование влияния различных факторов риска на частоту развития СОАС и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Корреляционному анализу подверглись все факторы, включая возраст, индекс массы тела, индекс курения, показатели теста 6-минутной ходьбы (пройденная дистанция и сатурация), сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет), результаты САТ-теста, Берлинского опросника апноэ сна, шкалы сонливости Epworth.

### 4.1 Прогнозирование СОАС и ночной гипоксемии в зависимости от возраста и индекса массы тела

Анализ среднего возраста пациентов исследуемых групп не показал достоверно значимых различий между группами ХОБЛ в комбинации с СОАС и в группе ХОБЛ в комбинации с ночной гипоксемией ( $p=0,061$ ). Однако выявлены достоверные различия медианы возраста между группами с СОАС и без СОАС. Апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что сочетание ХОБЛ и СОАС имеет возрастную специфику и развивается у более возрастных пациентов ( $p=0,043$ ), что отражено в таблице 10.

Таблица 9 – Сравнение возраста в зависимости от группы

Группы	Возраст		p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
ХОБЛ + СОАС	63	58-68	0,061
ХОБЛ + НГ	62,5	61-74	P <sub>1-3</sub> =0,043*
ХОБЛ	50	47-59	P <sub>2-3</sub> =0,054 P <sub>1-2</sub> =0,33

По нашим данным возраст старше 63 лет у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ ассоциируется с более частым наличием СОАС. В то время как пациенты без нарушений дыхания во сне и ночной гипоксемии имеют более молодой возраст. Однако, учитывая ограниченное количество наблюдений, данный параметр требует дальнейшего изучения в больших проспективных исследованиях.

Обращает внимание тот факт, что избыточный вес, также, как и ожирение чаще наблюдались в группе с комбинацией ХОБЛ + СОАС, достоверно отличаясь от других групп. Достоверных различий между пациентами в группе ХОБЛ в сочетании с ночной гипоксемией и группой ХОБЛ с отсутствием нарушений дыхания во сне и отсутствием ночной гипоксемии не было (рисунок 12).

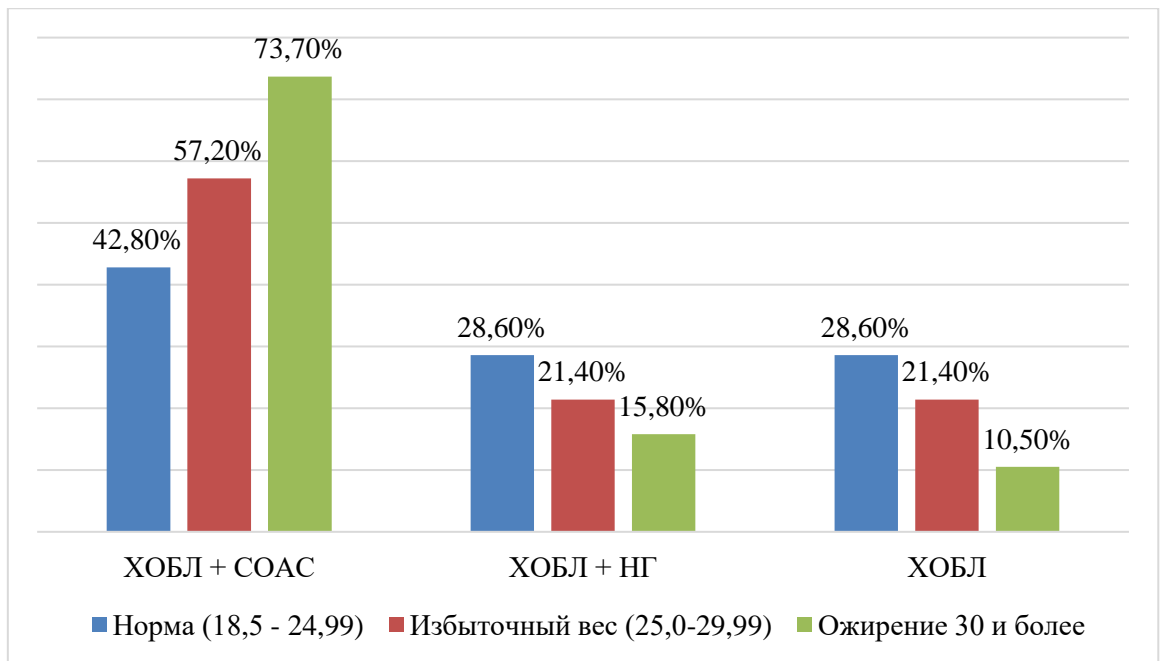
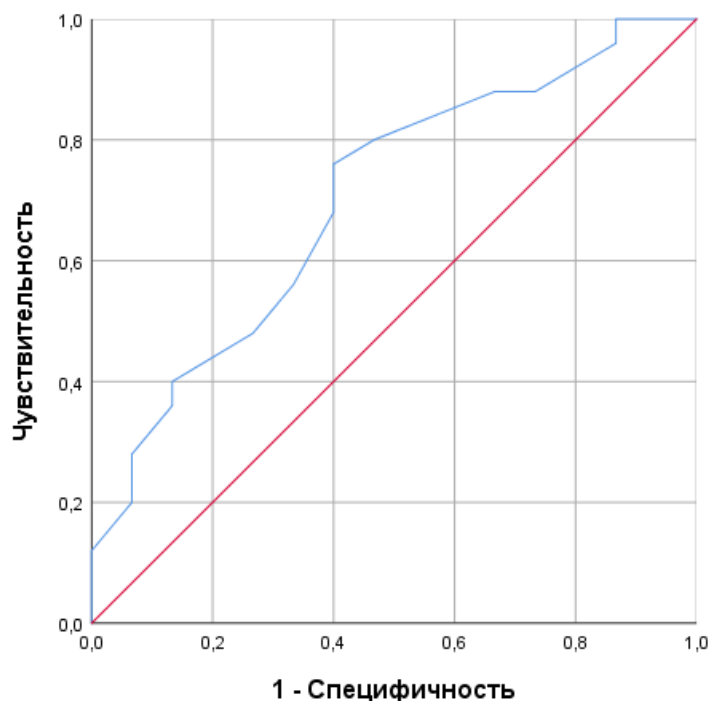


Рисунок 12 – Распределение пациентов исследуемых групп по ИМТ

Статистические расчеты показателей индекса массы тела у пациентов с СОАС и ночной гипоксемией показали следующие данные. В результате оценки вероятности СОАС в зависимости от ИМТ с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 13).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 13 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности СОАС в зависимости от ИМТ

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,7\pm 0,09$  (95% ДИ: 0,53-0,87). Прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,035$ ).

Пороговое значение ИМТ в точке cut-off составило 28,5 кг/м<sup>2</sup>. При ИМТ больше 28,5 кг/м<sup>2</sup> прогнозировался высокий риск СОАС. При ИМТ пациента меньше 28,5 кг/м<sup>2</sup> прогнозировался низкий риск развития СОАС. Чувствительность модели при выбранном значении ИМТ в точке cut-off составила 68%, специфичность – 60%.

Анализируя величину ИМТ в зависимости от степени тяжести СОАС, выявлено, что по мере утяжеления нарушений дыхания во сне отмечалась тенденция к увеличению индекса массы тела.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым ИМТ является значительным фактором риска СОАС как у пациентов с ХОБЛ, так и в общей популяции.

Однако в ранее проведенных исследованиях нет четких данных, свидетельствующих о влиянии индекса массы тела на риск развития и наличия ночной гипоксемии у пациентов с нарушением дыхания во сне и без такого

Проведенный нами анализ статистической оценки вероятности ночной гипоксемии в зависимости от ИМТ показал следующее: прогностическая модель статистически не значима  $0,60\pm 0,09$  (95% ДИ: 0,42-0,79) ( $p=0,332$ ). Что свидетельствует об отсутствии влияния ИМТ на наличие ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Таким образом, анализируя взаимосвязь возраста и индекса массы тела как факторов риска наличия СОАС и/или ночной гипоксемии при ХОБЛ, выявлено следующее. Средний возраст 63 лет и старше, а также ИМТ 28,5 кг/м<sup>2</sup> и больше являются достоверно значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ. Зависимости в отношении наличия ночной гипоксемии по возрасту и ИМТ не получено. При наличии у пациента возраста 63 лет и старше, ИМТ 28,5 кг/м<sup>2</sup> и более необходимо проведение детального обследования с целью выявления нарушений дыхания во сне.

#### **4.2 Прогнозирование СОАС и ночной гипоксемии в зависимости от индекса курения, результатов САТ-теста и параметру ОФВ1**

Частота встречаемости фактора табакокурения составила 97,8% среди исследуемых. Индекс курения был несколько различен в группах сравнения. Однако при сравнении индекса курения по группам статистически значимых различий не было выявлено. Прогностическая модель статистически не значима  $0,63\pm 0,09$  (95% ДИ: 0,46-0,81) ( $p=0,167$ ) в группе с СОАС и  $0,53\pm 0,1$  (95% ДИ: 0,33-0,73) ( $p=0,774$ ) в группе с ночной гипоксемией.

По результатам САТ-теста статистически значимых различий в исследуемых группах также не было выявлено. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,58\pm 0,1$  (95%

ДИ: 0,38-0,77). Прогностическая модель была статистически не значимой ( $p=0,410$ ).

Анализ пройденной дистанции во время проведения нагрузочного теста 6-минутной ходьбы также не выявил статистически значимых различий. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,35 \pm 0,09$  (95% ДИ: 0,17-0,54). Прогностическая модель была статистически не значимой ( $p=0,159$ ).

При сравнении результатов ОФВ1 по группам наблюдений были получены следующие данные (таблица 9). Показатель ОФВ1 по группам пациентов имеет распределение отличное от нормального. Поэтому для сравнения групп использована медиана и непараметрические статистики. Учитывая сравнение трех групп исследования, нами использован критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 10 – Сравнение ОФВ1 в исследуемых группах

Группы	ОФВ1		Значимость
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
ХОБЛ + СОАС	57,5	38,5-71	p=0,498
ХОБЛ + НГ	39	38,5-48,5	
ХОБЛ	64,5	42-80	

Отмечалась тенденция к снижению показателя ОФВ1 в группе с ХОБЛ и ночной гипоксемией, однако уровень значимости составил  $p=0,498$ , что больше 0,05. Из этого следует, что показатель ОФВ1 в наблюдаемых группах статистически значимых различий не имеет.

Отдельно проведенный анализ по спирометрическим показателям, а именно по наиболее значимому параметру, уровню ОФВ1, статистически значимых различий не выявил. Это свидетельствует об отсутствии взаимосвязи развития СОАС и ночной гипоксемии в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Данные результаты позволяют сделать заключение, что степень снижения ОФВ1 не дает возможности выделить группу пациентов с высокой вероятностью нарушения дыхания во сне и ночной гипоксемией. Что соответствует имеющимся данным в литературе.

Таким образом, проведенный анализ таких факторов как индекс курения, результаты САТ-теста, пройденная дистанция при нагрузочном тесте 6-минутной ходьбы и уровень ОФВ1 не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах.

### **4.3 Прогнозирование СОАС и ночной гипоксемии в зависимости от результатов Берлинского опросника и шкалы сонливости Epworth**

Анализ результатов, полученных по Берлинскому опроснику, касающихся выявления факторов риска развития СОАС, показал следующее: 30 человек из

всей группы участников исследования, ответили на 2 и более раздела положительно, что предполагает высокую вероятность наличия СОАС [53,54]. Проведенное нами исследование с применением респираторного мониторинга выявило у 86,7% из них индекс апноэ/гипопноэ  $\geq 5$ /час, что соответствует наличию СОАС.

В результате оценки возможного наличия СОАС в зависимости от результатов Берлинского опросника с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 14).

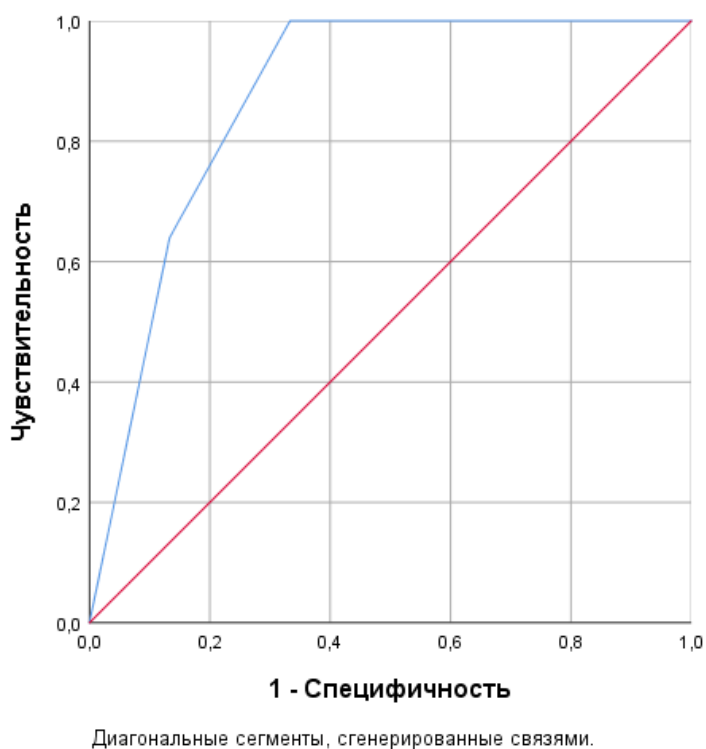


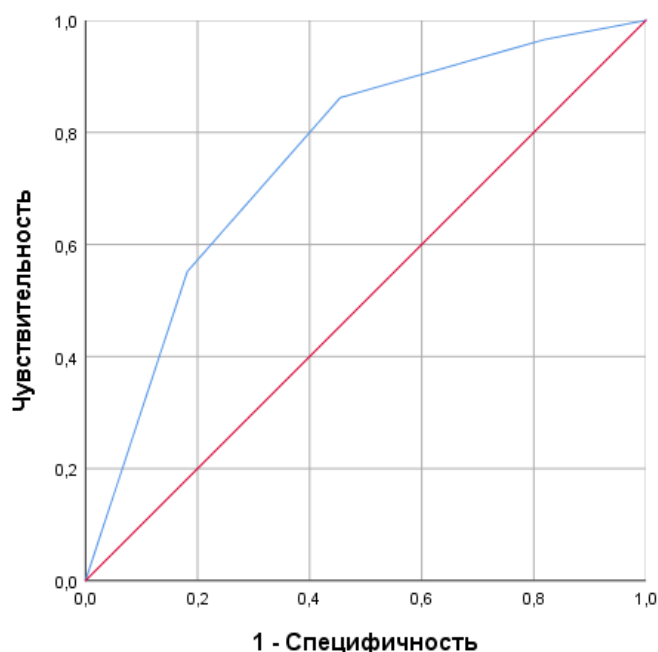
Рисунок 14 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности СОАС от результатов Берлинского опросника

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,87 \pm 0,07$  (95% ДИ: 0,74-1). Прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,001$ ). Пороговое значение результатов Берлинского опросника в точке cut-off составило 2.

Таким образом, при результате тестов больше 2 прогнозировался высокий риск СОАС. При показателях пациента меньше 2 прогнозировался низкий риск развития СОАС. Чувствительность модели при выбранном значении результата Берлинского опросника в точке cut-off составила 64%, специфичность – 88,7%.

Это подтверждает эффективность применения Берлинского опросника для выявления категории пациентов с высокой вероятностью наличия СОАС. Проведенные нами исследования о роли использования данного опросника согласуются с имеющимися литературными данными, свидетельствующими о высокой информативности как у пациентов с ХОБЛ, так и в общей популяции.

Проведенные ранее исследования по применению Берлинского опросника как инструмента для выявления нарушения дыхания во сне, не включали отдельно категорию пациентов с возможной ночной гипоксемией, без расстройств дыхания во сне. Нами проведен анализ вероятности наличия ночной гипоксемии в зависимости от результатов Берлинского опросника. ROC-анализ показал следующее (рисунок 15).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 15 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности ночной гипоксемии от результатов Берлинского опросника

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,75 \pm 0,09$  (95% ДИ: 0,56-93). Прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,014$ ).

Пороговое значение результатов Берлинского опросника в точке cut-off составило 2. При результате тестов больше 2 прогнозировался высокий риск НГ. При показателях пациента меньше 2 прогнозировался низкий риск развития НГ. Чувствительность модели при выбранном значении результата шкалы сонливости в точке cut-off составила 55%, специфичность – 72%.

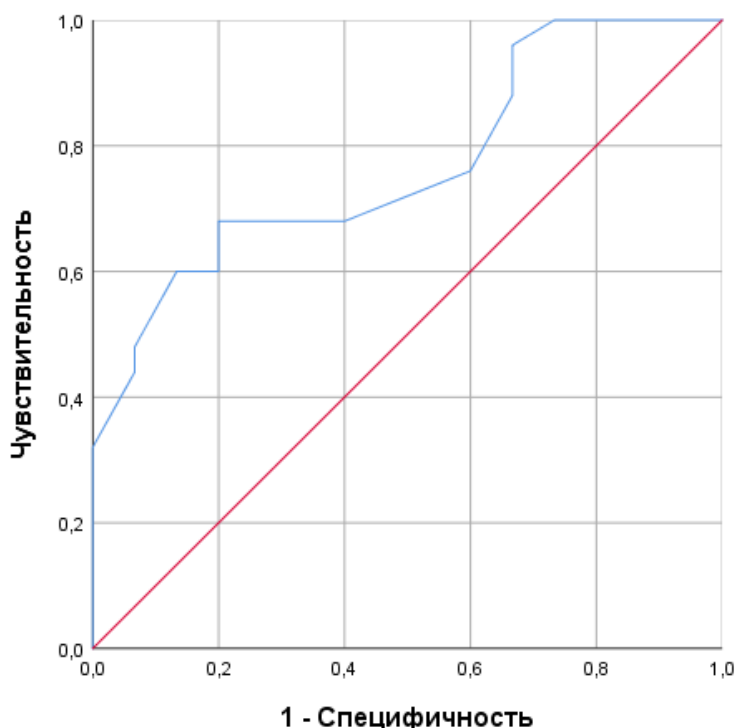
Таким образом, использование Берлинского опросника позволяет прогнозировать у пациента не только наличие синдрома обструктивного апноэ сна, но и самостоятельную ночную гипоксемию. Это подтверждает значимость данного опросника, как диагностического инструмента для выявления коморбидных состояний.

Мы проанализировали результаты опроса по шкале сонливости Epworth, которые оценивают дневные симптомы синдрома обструктивного апноэ сна. Так 32 участника из всех исследуемых отметили признаки дневной сонливости.



Проведенный респираторный мониторинг показал, что у 68,8% из них выявлены нарушения дыхания во сне - СОАС [58,59].

При оценке вероятности СОАС в зависимости от шкалы сонливости с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 16).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 16 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности СОАС от шкалы сонливости Epworth

Выявленная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,77 \pm 0,07$  (95% ДИ: 0,62-91). Прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,005$ ).

Пороговое значение шкалы дневной сонливости в точке cut-off составило 8. При результате шкалы 8 прогнозировался высокий риск СОАС. При показателях меньше 8 прогнозировался низкий риск развития СОАС. Чувствительность модели при выбранном значении результата шкалы сонливости в точке cut-off составила 68%, специфичность – 60%.

Дополнительно проведен анализ результатов опроса по шкале сонливости на предмет диагностики ночной гипоксемии, статистические данные не показали достоверных различий между пациентами с ночной гипоксемией и без таковой. Прогностическая модель шкалы сонливости в отношении ночной гипоксемии статистически не значима  $0,66 \pm 0,09$  (95% ДИ: 0,48-0,84) ( $p=0,119$ ).

Таким образом, проведенный нами анализ показал высокую информативность Берлинского опросника в прогнозировании развития как синдрома обструктивного апноэ сна, так и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Шкала сонливости Epworth была

информативна в отношении наличия СОАС, однако не имела никакого значения для прогностического выявления категории пациентов с вероятностью наличия ночной гипоксемии. Целесообразно применение данных шкал в комплексном обследовании пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

#### 4.4 Определение предикторов СОАС и ночной гипоксемии в зависимости от результатов нагрузочного теста.

Проводимый нагрузочный тест – тест 6-минутной ходьбы не показал достоверных различий по средней дистанции в исследуемых группах. У пациентов в отношении частоты развития СОАС прогностическая модель статистически не значима  $0,65 \pm 0,09$  (95% ДИ: 0,47-0,84) ( $p=0,108$ ) как по дистанции, так и по уровню периферической сатурации во время прохождения теста. А вот снижение периферической сатурации было наиболее значимо в группе у пациентов с ночной гипоксемией. В группе с ХОБЛ и ночной гипоксемией показатели сатурации при нагрузочном тесте были ниже, что отображено в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение SpO<sub>2</sub> во время нагрузки в исследуемых группах

Группы	Наличие фактора		Значимость
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1 группа	94	91-95	$p=0,004^*$ $p_{1-2}=0,07^*$ $p_{2-3}=0,01^*$
2 группа	89	88-92	
3 группа	95	93-95	

Анализ результатов респираторного мониторинга показал, что у пациентов с ночной гипоксемией пороговое значение индекса апноэ/гипопноэ составило 6,35. То есть, при индексе апноэ/гипопноэ 6,35 и более прогнозировался высокий риск ночной гипоксемии. Чувствительность - 62%, специфичность – 66%.

Снижение периферической сатурации в процессе прохождения нагрузочного теста свидетельствует о высокой вероятности ночной гипоксемии у пациентов с отсутствием значимой дыхательной недостаточности. Также был проведен анализ взаимосвязи уровня индекса апноэ/гипопноэ со снижением периферической сатурации во время сна. Не выявлено достоверных различий между степенью тяжести СОАС и ночной гипоксемией, даже при незначительном повышении индекса апноэ/гипопноэ до 6,35/час у пациентов с ночной гипоксемией отмечалось снижение периферической сатурации. Механизмы развития ночной гипоксемии нельзя объяснить только лишь тяжестью функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ, в частности показателями спирометрии и степенью выраженности дыхательных нарушений

во сне, что требует дальнейших исследований. Проведенные ранее исследования имели попытку объяснения данных механизмов, однако на сегодняшний день четких теорий не получено, это требует дальнейших исследований и оценки целесообразности коррекции ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, наиболее значимыми факторами для прогнозирования риска наличия СОАС и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ были следующие: возраст, ИМТ, результаты Берлинского опросника и шкалы сонливости.

В рамках настоящего исследования было определено влияние факторов риска на развитие синдрома обструктивного апноэ сна и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Для прогнозирования вероятности наличия СОАС наиболее значимыми оказались следующие факторы: возраст, индекс массы тела, Берлинский опросник, шкала сонливости Epworth, что отражено в таблице 12.

Таблица 12 – Прогнозирование вероятности СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ

Показатель	СОАС: Уровень значимости
Возраст	Me 63 (Q1-Q3 58-68) (p=0,043)
ИМТ	0,7±0,09 (95% ДИ: 0,53-0,87). Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,035)
Берлинский опросник	0,87±0,07 (95% ДИ: 0,74-1). Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,001)
Шкала сонливости	0,77±0,07 (95% ДИ: 0,62-91). Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,005)

Подтверждение этому следующий клинический пример.

#### **Клинический пример 2.**

Пациент А., 68 лет. Наблюдается с диагнозом ХОБЛ более 15 лет. Регулярно принимает комбинированную бронхолитическую терапию. Отмечает 1-2 обострения в год. Факторы риска ХОБЛ: курение 40 лет по 1 пачке в день, индекс курящего (ИК) 40 пачка/лет, 8 лет не курит.

При осмотре: повышенного питания, ИМТ 29,4 кг/м<sup>2</sup>. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно: мозаичная картина. Аускультативно: дыхание жесткое, в нижних отделах ослабленное, в средних и нижних отделах сухие хрипы.

По данным спирометрии постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> составил 48%, что соответствует ХОБЛ тяжелого течения, GOLD 3. Сатурация кислорода в покое 95%, при нагрузочном шаговом тесте, с пройденной дистанцией 273 м отмечалось снижение SpO<sub>2</sub> до 93%.

По результатам проведенного анкетирования: САТ-тест 17 баллов, Берлинский опросник 2 балла (высокий риск апноэ сна), шкала сонливости 7 баллов (дневная сонливость умеренной выраженности).

На основании проведенных исследований выставлен клинический диагноз: ХОБЛ, категория В, тяжелой степени тяжести, стабильное течение, дыхательная недостаточность 1 степени.

По результатам анкетирования на предмет ночных проявлений СОАС выявлен высокий риск, по дневным симптомам отмечается умеренная дневная сонливость.

Из выявленных нами факторов риска нарушения дыхания во сне у пациента имелись следующие: возраст старше 63 лет, избыточная масса тела с ИМТ 29,4 кг/м<sup>2</sup>, «+» результаты в 2 категориях по Берлинскому опроснику.

Результаты проведенного ночного респираторного мониторинга показали следующее.

Выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести. Индекс апноэ/гипопноэ составил 42,8/час, ночная гипоксемия средней степени тяжести, минимальное значение сатурации кислорода составило 77% и средним значением 92%, что наглядно изображено на рисунках 17, 18.

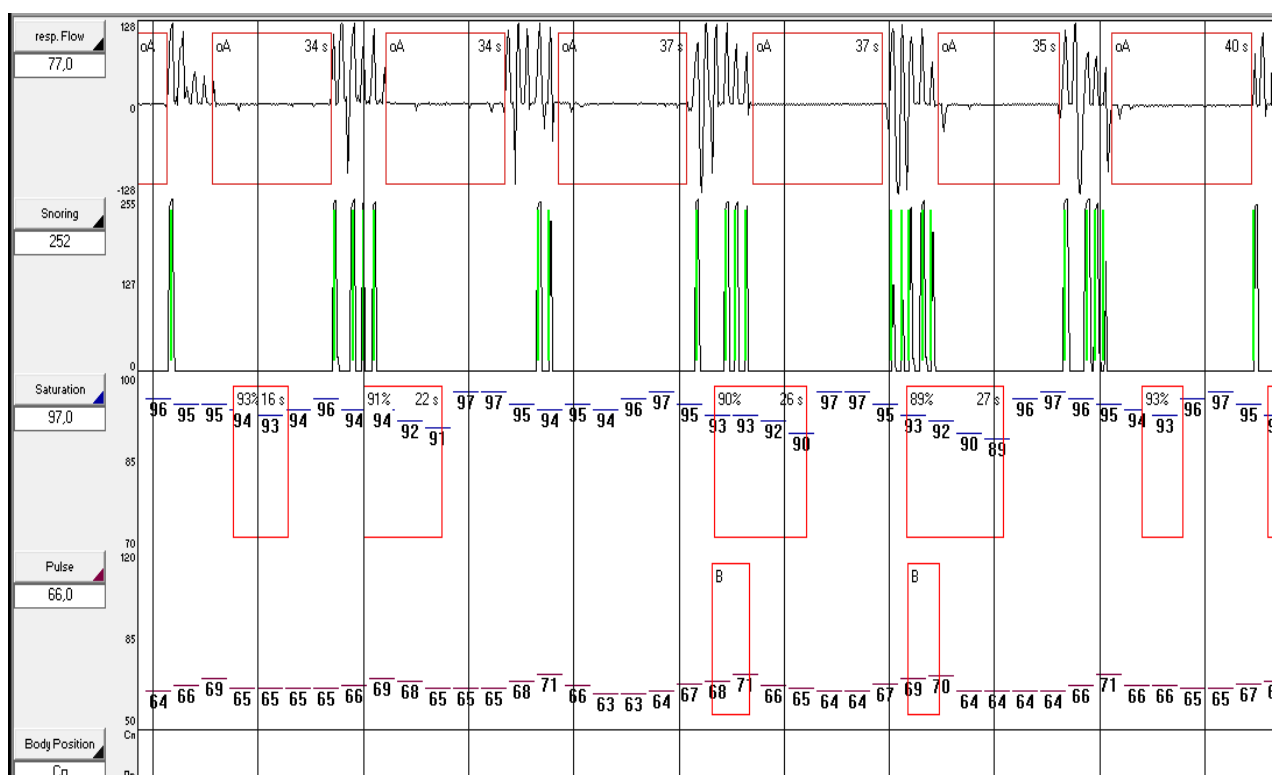


Рисунок 17 – 10-минутная развертка кривых дыхательного потока и сатурации пациента А., 68 лет

## Дыхание

RDI (Индекс нарушений дыхания) **42,8 /ч. (< 5 /ч.)**

oRDI (Индекс обструктивных нарушений дыхания) **38,5 /ч.**  
 цRDI (Индекс центральных нарушений дыхания) **1,9 /ч.**

## Кислород

Индекс десатурации **34,2 /ч.**  
 Минимальная сатурация **77% (90-96%)**  
 Средняя сатурация **92% (94-98%)**

Время ниже 95% **03:17:57 [71 %]**  
 Время ниже 90% **00:45:26 [16 %]**  
 Время ниже 85% **00:07:18 [03 %]**  
 Длительность гипоксемии (SpO2 <90% в течение >5 мин.) **00:00:00 [00 %]**

Рисунок 18 – Отчет по респираторному мониторингу пациента А., 68 лет

Данный клинический пример дополнительно подтверждает, что наличие таких факторов, как возраст старше 63 лет, ИМТ более 28,5 кг/м<sup>2</sup>, положительные результаты в 2-х категориях по Берлинскому опроснику у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ является основанием для назначения респираторного мониторинга.

Аналогичный проведенный анализ определения факторов наличия ночной гипоксемии выявил следующие значимые критерии: Берлинский опросник апноэ сна, нагрузочный тест 6-минутной ходьбы, что отражено в таблице 13.

Таблица 13 – Прогнозирование вероятности ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ

Показатель	Ночная гипоксемия: Уровень значимости
Берлинский опросник	0,75±0,09 (95% ДИ: 0,56-93). Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,014).
Тест 6МХ	Me 89 (Q1-Q3 88-92) (p=0,004)

Таким образом, наличие у пациента возраста старше 63 лет, ИМТ более 28,5 кг/м<sup>2</sup>, положительных результатов в 2х категориях и более по Берлинскому опроснику, 8 баллов и более по шкале сонливости свидетельствует о высоком наличии СОАС, что является абсолютным показанием к проведению дообследования, в частности респираторного мониторинга. А также, наличие у пациента со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ положительных результатов в 2х категориях и более по

Берлинскому опроснику, снижения периферической сатурации при нагрузочном тесте 6-минутной ходьбы до 89% и ниже является абсолютным показанием для проведения респираторного мониторинга.

По результатам проведенного нами исследования разработан алгоритм ранней диагностики СОАС и/или ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.



Рисунок 19 – Алгоритм диагностики СОАС и ночной гипоксемии

Обращает внимание что в алгоритм включена тактика ведения пациентов с применением методов респираторного поддержки в зависимости от результатов респираторного мониторинга. Данный алгоритм оптимизирует ведение пациентов с ХОБЛ и коморбидным СОАС и ночной гипоксемией и позволяет оптимизировать методы респираторной коррекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – является распространенным заболеванием в общей популяции, одной из частых причин смертности, и представляет значимую социально-экономическую проблему во всем мире. Сопутствующие заболевания влияют на качество жизни пациентов, частоту обострений, прогноз и выживаемость при ХОБЛ. Одним из распространенных коморбидных состояний является синдром обструктивного апноэ сна, определяемый как нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции дыхательных путей.

Результаты эпидемиологических исследований по распространенности СОАС при ХОБЛ варьируются в широких пределах от 1,0 до 30%. Однако фактическая цифра остается до конца не уточненной.

Сочетание ХОБЛ и СОАС сопровождается более высокими показателями заболеваемости и смертности по сравнению с каждым из этих заболеваний отдельно. Раннее выявление ХОБЛ-СОАС overlap очень важно для своевременной коррекции тактики ведения. До настоящего времени нет четких критериев выделения пациентов, нуждающихся в обследовании на наличие СОАС. Учитывая финансовые затраты в целом на ведение пациентов с ХОБЛ, введение дополнительных исследований всегда сопряжено с финансовым бременем на систему здравоохранения. Поэтому важным является определение показаний для проведения исследования нарушений дыхания во сне.

Особенностью наличия СОАС при ХОБЛ является отсутствие значимой клинической симптоматики, которая характерна для пациентов не имеющих ХОБЛ, где есть четкие критерии СОАС. А вот категорию пациентов с ХОБЛ и параллельно с ним СОАС всегда очень трудно выделить, поэтому они диагностируются поздно и соответственно имеют высокие риски утяжеления течения заболевания.

Проведенные исследования показали высокую распространенность СОАС у пациентов с ХОБЛ. Однако четких критериев для проведения ночного мониторинга сна нет, а также не определена категория пациентов с высокой вероятностью СОАС. Поэтому нами впервые проведена попытка выделения категории пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с высокой вероятностью наличия СОАС.

Зачастую, пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, это стабильные пациенты, с нечастыми обострениями, в связи с чем не всегда данная категория пациентов вызывает подозрения на наличие сопутствующей патологии, в том числе нарушений дыхания во сне. У этой группы пациентов упускается момент прогрессирования заболевания, они переходят в более тяжелое состояние.

Целью нашего исследования было выявить частоту встречаемости СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, определить прогностические факторы риска СОАС чтобы предупредить ухудшение состояния данной группы пациентов.

Впервые нами проведен детальный анализ особенностей СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Результаты показали, частота встречаемости СОАС у пациентов с ХОБЛ достаточно высока, и составляет 62,5%, что в некоторой степени соответствует официально имеющимся сведениям, а также что в данной категории пациентов встречается СОАС легкой, средней и тяжелой степени. СОАС легкой степени тяжести, был выявлен почти у половины пациентов, вторыми по частоте встречаемости были пациенты с тяжелой степенью СОАС, что составило примерно треть пациентов и в минимальном проценте встречаемости пациенты со средней степенью СОАС. Попытка выявления разной степени тяжести ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ не показала значимых различий. Что в целом не согласуется с особенностями СОАС в общей популяции у пациентов без ХОБЛ, где как правило тяжесть СОАС коррелирует с частотой и тяжестью ночной гипоксемии.

Также у части пациентов была выявлена ночная гипоксемия, без нарушений дыханий во сне. Не было выявлено значимых различий по распространенности ночной гипоксемии различной степени тяжести, что более вероятно объясняется небольшой выборкой в данной группе и требует дальнейших исследований. Обращает внимание тот факт, что у пациентов показатели сатурации в покое были в пределах нормы, несмотря на это у большинства исследуемых отмечалась десатурация при нагрузочном тесте. Что подтверждает значимость проведения нагрузочного теста у пациентов, зафиксированное снижение сатурации при нагрузке является одним из основных показаний к проведению респираторного мониторинга сатурации с целью выявления ночной гипоксемии.

Нами проведен тщательный анализ всех факторов с целью определения наиболее значимых из них на частоту развития СОАС и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Корреляционному анализу подверглись следующие факторы: возраст, индекс массы тела, индекса курящего, показатели теста 6-минутной ходьбы (пройденная дистанция и сатурация), сопутствующая патология (АГ, СД), САТ-тест, Берлинский опросник, шкала сонливости Epworth.

Для прогнозирования вероятности наличия СОАС наиболее значимыми оказались следующие факторы: возраст, индекс массы тела, Берлинский опросник, шкала сонливости Эпворт. Средний возраст старше 60 лет является фактором риска развития СОАС, ИМТ свыше 28,5 кг/м<sup>2</sup> является достоверно значимым фактором риска СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ. Анализ результатов анкетирования на предмет риска СОАС показал высокую информативность Берлинского опросника в прогнозировании развития как синдрома обструктивного апноэ сна, так и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Шкала сонливости Epworth была информативна в отношении развития СОАС, однако не имела никакого значения для прогностического выявления ночной гипоксемии. Что в



целом доказывает целесообразность применения данных шкал в комплексном обследовании пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Проведенный подобный анализ для ночной гипоксемии выявил следующие значимые факторы: Берлинский опросник, тест 6-минутной ходьбы, респираторный мониторинг. Снижение периферической сатурации в процессе прохождения нагрузочного теста свидетельствует о высокой вероятности ночной гипоксемии у пациентов с отсутствием значимой дыхательной недостаточности. Также был проведен анализ взаимосвязи уровня индекса апноэ/гипопноэ со снижением периферической сатурации во время сна. Не выявлено достоверных различий между степенью тяжести СОАС и ночной гипоксемией, даже при незначительном повышении индекса апноэ/гипопноэ до 6,35/час у пациентов с ночной гипоксемией отмечалось снижение периферической сатурации.

Таким образом, наиболее значимыми факторами для прогнозирования риска наличия СОАС и ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ были следующие: возраст, ИМТ, результаты Берлинского опросника и шкалы сонливости.

При наличии у пациента возраста старше 63 лет, ИМТ более 28,5 кг/м<sup>2</sup>, «+» результатов в  $\geq 2$  категориях по Берлинскому опроснику и  $\geq 8$  баллов по шкале сонливости свидетельствует о высоком наличии СОАС, что является абсолютным показанием к проведению дообследования, в частности респираторного мониторинга. А также, при наличии у пациента со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ «+» результатов в  $\geq 2$  категориях по Берлинскому опроснику, снижения сатурации при нагрузочном тесте до 89% является абсолютным показанием для проведения респираторного мониторинга.

Это позволяет выделить категорию пациентов подлежащих обязательному проведению респираторного мониторинга для своевременной коррекции тактики ведения, что позволит снизить частоту развития обострений и улучшить качество жизни пациентов.

Ранее выявление нарушения дыхания во сне не требует дорогостоящих методов исследования. Использование предикторов, в частности ИМТ, Берлинский опросник и шкала сонливости, позволит определить показания для проведения респираторного мониторинга с целью раннего выявления СОАС и ночной гипоксемии. Верификация СОАС и ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ и назначение СИПАП-терапии и/или кислородотерапии позволит улучшить качество жизни, уменьшит прогрессирование заболевания и снизит уровень летальности.

На основе выделенных предикторов нами разработан алгоритм диагностики СОАС и ночной гипоксемии при ХОБЛ, позволяющий уже на уровне первичного звена определить категорию пациентов нуждающихся в дообследовании и последующей коррекции имеющихся респираторных нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам респираторного мониторинга частота нарушений дыхания во сне при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения составляет 60,5%, без достоверной разницы от тяжести течения ХОБЛ. СОАС требующая назначения СИПАП-терапии составляет 32,6%.

2. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ в 20,9% случаев выявляется ночная гипоксемия, требующая коррекции – 13,9%. Частота ночной гипоксемии прямо коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ: при среднетяжелой – в 22,2%, при тяжелой – в 77,8%.

3. Ночная гипоксемия встречается у большинства (84,0%) пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в сочетании с СОАС. Частота и тяжесть ночной гипоксемии не зависит от тяжести нарушений дыхания во сне при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

4. Наиболее значимыми предикторами СОАС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ являются возраст старше 63 лет, ИМТ более 28,5 кг/м<sup>2</sup>, положительные результаты в 2-х и более категориях по Берлинскому опроснику и 8 и более баллов по шкале сонливости Epworth.

5. Наиболее значимыми предикторами ночной гипоксемии при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения являются положительные результаты в 2-х и более категориях по Берлинскому опроснику, снижение периферической сатурации при тесте 6-минутной ходьбы до 89% и ниже.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ при наличии любого из следующих факторов: возраст 63 лет и старше, ИМТ  $\geq 28,5$  кг/м<sup>2</sup>, по Берлинскому опроснику «+» результаты в 2х и более разделах, по шкале сонливости Epworth  $\geq 8$  баллов, необходимо проведение респираторного мониторинга для подтверждения диагноза СОАС.

2. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ при наличии любого из факторов таких, как положительные ответы в 2 категориях и более по Берлинскому опроснику, снижение периферической сатурации при нагрузочном шаговом тесте до 89% имеется высокая вероятность ночной гипоксемии, что является показанием для проведения респираторного мониторинга.

3. При наличии СОАС средней и тяжелой степени, а также ночной гипоксемии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ необходимо проводить соответствующую респираторную поддержку в виде СИПАП-терапии и/или кислородотерапии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. GOLD Committees. GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) 2021 [электронный ресурс]/ <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
2. Adeloeye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020415. 10.7189/jogh.05.020415
3. World Health Organisation. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Accessed 5th May 2020. Available online: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)
4. Matsunaga K, Harada M, Suizu J, Oishi K, Asami-Noyama M, Hirano T. Comorbid Conditions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Potential Therapeutic Targets for Unmet Needs. *J Clin Med*. 2020;9(10):3078. Published 2020 Sep 24. doi:10.3390/jcm9103078
5. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, Díaz Peromingo JA, Almagro P, Varela Aguilar JM. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015-1037. Published 2020 May 7. doi:10.2147/COPD.S242009
6. Pronzato C. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. Association, consequences and treatment. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;73:155–61.
7. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, et al. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72:142–9.
8. O'Brien A, Whitman K. Lack of benefit of continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Lung*. 2005;183:389–404.
9. Sateia, Michael J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition // CHEST. - 2014. - №Volume 146, Issue 5. - С. 1387 - 1394. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). — Updated, 2021, 80p.
10. Pronzato C. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. Association, consequences and treatment. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;73:155–61.
11. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Namba R, Ouchi Y. Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Chest*. 2005;127:1074–5.
12. Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:57–64.
13. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, Ries AL. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015

Aug;12(8):1219-25. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC. PMID: 25871443; PMCID: PMC5466175.

14. Рожнова Е.А., Киняйкин Михаил Федорович, Шаповал М.А., Суханова Г.И., Данилец А.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Синдром ночного апноэ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // ТМЖ. 2013. №3 (53).

15. Rizzi M, Palma P, Andreoli A, et al. Prevalence and clinical feature of the “overlap syndrome”, obstructive sleep apnea (OSA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in OSA population. *Sleep Breath.* 1997;2(3):68–72.

16. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151

17. Turcani P, Skrickova J, Pavlik T, Janousova E, Orban M. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 doi: 10.5507/bp.2014.002.

18. Gothi D, Gupta SS, Kumar N, Sood K. Impact of overlap syndrome on severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India.* 2015;32(6):578-583. doi:10.4103/0970-2113.168132

19. Krieger AC, Patel N, Green D, et al. Respiratory disturbance during sleep in COPD patients without daytime hypoxemia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(4):609–615.

20. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration.* 2005;72(2):142–149.

21. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):7–14.

22. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985 Dec;103(6 ( Pt 1)):850-5. doi: 10.7326/0003-4819-103-6-850. PMID: 3933396.

23. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb 15;179(4):320-7. doi: 10.1164/rccm.200805-669OC. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19011153.

24. Leppänen T, Kulkas A, Mervaala E, Töyräs J. Increase in Body Mass Index Decreases Duration of Apneas and Hypopneas in Obstructive Sleep Apnea. *Respir Care.* 2019 Jan;64(1):77-84. doi: 10.4187/respcare.06297. PMID: 30578359.

25. McNicholas, W. T. Impact of sleep in COPD / W. T. McNicholas // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 485–535.

26. Douglas, N. J. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease / N. J. Douglas // *Principles and practice of sleep medicine 4th -ed.* / M. Kryger, Th. Roth, W. Dement – Philadelphia. PA : Elsevier Saunders. – 2005. – P. 1122–1135.

27. Бабак, С. Л. Дыхательные расстройства в период сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких / С. Л. Бабак, Л. А. Голубев, М. В. Горбунова // Хроническая обструктивная болезнь легких / А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2008. – С. 502–512.
28. Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Легейда И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна: учебное пособие для врачей. М., 2007. URL: <http://www.hrap.ru/files/070718.doc>
29. Aber WR, Block AJ, Hellard DW, et al. Consistency of respiratory measurements from night to night during the sleep of elderly men. *Chest* 1989;96:747-51. 10.1378/chest.96.4.747
30. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70 Suppl 1:i1-43. 10.1136/thoraxjnl-2015-206865
31. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, et al. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009;64:133-8. 10.1136/thx.2007.088930
32. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO<sub>2</sub> < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J* 1995;8:74-7. 10.1183/09031936.95.08010074
33. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O<sub>2</sub> desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5. 10.1183/09031936.97.10081730
34. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO<sub>2</sub> greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101:649-55. 10.1378/chest.101.3.649
35. Ramsey R, Mehra R, Strohl KP. Variations in physician interpretation of overnight pulse oximetry monitoring. *Chest*. 2007;132:852–9.
36. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest*. 1984;85:6–14.
37. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:363–70.
38. Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin PeT. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath*. 2012;16:1041–8.
39. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289:878.
40. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41:846–54.
41. Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. *Respir Med*. 2011;105:1331–7.

42. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; 23:350–355. doi: 10.1183/09059180.00007913.
43. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55:934–939. doi: 10.1136/thorax.55.11.934.
44. Wong HT, Chee KH, Chong AW. Pulmonary hypertension and echocardiogram parameters in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:2601–2606. doi: 10.1007/s00405-017-4491-1.
45. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104:1300–1306. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.048.
46. Sun WL, Wang JL, Jia GH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(11):1272-1282. doi:10.1097/CM9.0000000000000247
47. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J*. 1999;13:1091–6.
48. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res*. 2007;16:128–34.
49. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325–31.
50. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:767–72.
51. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy Of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;**13**(3):479–504. doi:10.5664/jcsm.6506
52. Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H; on behalf of the ATS Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology, et al. Research priorities in pathophysiology for sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;**197**(3):289–299. doi:10.1164/rccm.201712-2510ST
53. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;**131**(7):485–491. doi:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002
54. Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, Pandey RM, Handa KK. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res*. 2006;**124**(3):281–290.

55. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;**108**(5):812–821. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
56. El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):433-441 .10.1016/j.ejcdt.2012.07.003
57. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184-192. doi:10.5001/omj.2018.36
58. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5. Epub 1991/12/01.
59. Bhat S, Upadhyay H, DeBari VA, Ahmad M, Polos PG, Chokroverty S. The utility of patient-completed and partner-completed Epworth Sleepiness Scale scores in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2016 Dec;20(4):1347-1354. doi: 10.1007/s11325-016-1370-8. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27301400.
60. Wu Q, Xie L, Li W, et al. Pulmonary Function Influences the Performance of Berlin Questionnaire, Modified Berlin Questionnaire, and STOP-Bang Score for Screening Obstructive Sleep Apnea in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1207-1216. Published 2020 May 29. doi:10.2147/COPD.S248139
61. Soler X, Liao SY, Marin JM, et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS One*. 2017;**12**(5):e0177289. doi:10.1371/journal.pone.0177289
62. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–39. Epub 2002/05/07.
63. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144–8. Epub 1998/01/28. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9706079
64. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):113–8. Epub 2008/01/29.
65. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1507-1514. Published 2018 May 10. doi:10.2147/COPD.S146390
66. deloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;**5**:020415.
67. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;**28**:523–532.



68. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007 Dec 15;3(7):737-47. PMID: 18198809; PMCID: PMC2556918.
- 69 Bilgin C, Erkorkmaz U, Ucar MK, Akin N, Nalbant A, Annakkaya AN. Use of a portable monitoring device (Somnocheck Micro) for the investigation and diagnosis of obstructive sleep apnoea in comparison with polysomnography. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):471-475. doi:10.12669/pjms.322.9561
- 70 Parra O, García-Escasans N, Montserrat JM, García Eroles L, Ruíz J, López JA, et al. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies? *Eur Respir J*. 1997;10:1720-4.
- 71 Singh S, Khan SZ, Singh D, Verma S, Talwar A. The uses of overnight pulse oximetry. *Lung India*. 2020;37(2):151-157. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_302\_19
- 72 Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: A sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg*. 2012;114:993-1000.
- 73 Malbois M, Giusti V, Suter M, Pellaton C, Vodoz JF, Heinzer R. Oximetry alone versus portable polygraphy for sleep apnea screening before bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20:326-31.
- 74 Chiang LK, Kam CW, Ng LV. Overnight pulse oximetry for screening of obstructive sleep apnea in at-risk adult patients in the primary care setting: Prospective case series. *Fam Med Community Health*. 2017;5:215-22.
- 75 Hang LW, Wang HL, Chen JH, Hsu JC, Lin HH, Chung WS, et al. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2015;15:24.
- 76 Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2014;21:171-5.
- 77 Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, Клинический протокол №15, Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016.
- 78 В.Х. Василенко, А.Л. Гребнев, Пропедевтика внутренних болезней: Учебник. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – С.35-41)
- 79 Остроносова Н. С.Хроническая обструктивная болезнь легких (клиника, диагностика, лечение и экспертиза трудоспособности) 2009.-С.56
- 80 Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648-54. doi: 10.1183/09031936.00102509. PMID: 19720809.
- 81 Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009.-С. 9.
- 82 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European

Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST

83 Barry E. et al. // *BMC Geriatr.* 2014. V. 14. P. 14.

84 Singh D.K. et al. // *Clin. Interv. Aging.* 2015. V. 10. P. 1319

85 С.Ю. Чикина. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями. Журнал «Практическая пульмонология» 2015 №4, С.34.

Карта участника исследования

<b>ФИО</b>	
<b>Год рождения</b>	
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	
<b>Основной диагноз</b>	
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
<b>Факторы риска развития ХОБЛ (ИК, производственный фактор)</b>	
<b>АД (мм рт.ст.)</b>	
<b>ЧСС (в мин)</b>	
<b>Сатурация O<sub>2</sub> (%)</b>	
<b>Тяжесть ХОБЛ по результатам спирометрии</b>	GOLD 2 (50% ≤ ОФВ1 < 80%) <input type="checkbox"/> GOLD 3 (30% ≤ ОФВ1 < 50%) <input type="checkbox"/>
<b>Тест 6 минутной ходьбы (пройденная дистанция (м), SpO<sub>2</sub> во время прохождения)</b>	
<b>Берлинский опросник (категории)</b>	
<b>Шкала сонливости Epworth (баллы)</b>	
<b>Респираторный мониторинг</b>	
<b>Результат</b>	

## Информированное согласие на участие в клиническом исследовании

Руководитель исследования: д.м.н., профессор Мукатова И.Ю.

Ответственный исследователь: магистрант Серикова А.С.

Для решения поставленных перед исследователем задач необходимо:

- Изучить частоту нарушений дыхания и СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.
- Определить соответствие опросников на выявление СОАС с проведением инструментального исследования.
- Разработать алгоритм для ранней диагностики СОАС у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Участник исследования вправе отказаться от предложенных исследований.

Критериями прерывания участия отдельных участников исследования является: отказ участника исследования.

Вся полученная информация строго конфиденциальна и разглашению не подлежит.

Дополнительную информацию о ходе исследования пациент может получить по телефону: 8 7015111192

## Письменное согласие пациента на проведение перечисленных выше исследований

Я, \_\_\_\_\_, проживающий по адресу \_\_\_\_\_, тел. \_\_\_\_\_,

удостоверение личности № \_\_\_\_\_, выдано \_\_\_\_\_, осведомлен врачом-исследователем Сериковой А.С., о характере планируемого клинического исследования «Частота встречаемости и особенности течения синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ХОБЛ»,

Я получил письменную и устную информацию о целях, задачах, характере предстоящего клинического исследования.

Имел возможность обсудить с исследователем все интересующие меня вопросы и получить разъяснения по ним.

Добровольно соглашаюсь принять участие в клиническом исследовании, извещен, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, не объясняя причин своего решения.

Согласен выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего самочувствия.

Согласен с тем, что информация, полученная в ходе клинического исследования, будет использоваться в научных целях.

Получил подписанный и датированный экземпляр информированного согласия участника исследования на участие в клиническом исследовании.

Подпись участника исследования

дата

Подтверждаю, что подробно объяснил цель, задачи и методику проведения исследования участнику исследования

Подпись

ответственного исследователя \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_