

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА В СОЧЕТАНИИ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ**

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Красноярск – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России на кафедре внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Демко Ирина Владимировна

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

Шнайдер Наталья Алексеевна

Официальные оппоненты:

– **Шпагина Любовь Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, заведующий кафедрой

– **Бузунов Роман Вячеславович** – доктор медицинских наук, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управление делами Президента РФ, кафедра восстановительной медицины и реабилитации с курсами педиатрии, сестринского дела, клинической психологии и педагогики, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Защита состоится « 28 » ноября 2019 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.037.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, <http://www.krasgmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.037.01,
доктор медицинских наук, доцент

Штарик Светлана Юрьевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последние годы сочетание синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) рассматривают, как состояние взаимногоотягощения, выделяя синдром перекреста (overlap syndrome англ.), как ассоциацию этих заболеваний [А. Г. Чучалин, 2007]. СОАГС - многофакторное заболевание, в формировании которого весомый вклад принадлежат таким эндогенным факторам, как ожирение, челюстно-лицевые дисморфии. При этом выделяют фенотипы: СОАГС и гипертоническая болезнь; СОАГС и ожирение; СОАГС и челюстно - лицевые дисморфии [N. M. Punjabi, 2008]. Пациенты с синдромом перекрёста, в отличие от пациентов с изолированными СОАГС или ХОБЛ, имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, у них быстрее развивается легочная гипертензия (ЛГ) и хроническая дыхательная недостаточность [С. Л. Бабак, Л. А. Голубев, М. В. Горбунова 2008].

Однако фенотипу СОАГС и ХОБЛ не уделяется должного внимания, а его частота встречаемости в настоящее время недостаточно изучена. Поздняя диагностика СОАГС у пациентов с ХОБЛ не позволяет провести своевременное лечение на ранних стадиях заболевания, что приводит к снижению или быстрой утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни пациентов. Для ранней диагностики фенотипа СОАГС и ХОБЛ важным является междисциплинарный подход и тесное взаимодействие между сомнологом и пульмологом, а так же с врачами первичного звена здравоохранения (врачами общей практики, терапевтами). Генетические предикторы развития фенотипа перекрёста и оценка кумулятивного риска его развития и прогноза для течения ХОБЛ в сочетании с СОАГС не изучена, что побудило нас провести данное исследование.

Степень разработанности темы исследования. Существуют различные методы диагностики нарушения дыхания во сне: компьютерная пульсоксиметрия; респираторный мониторинг (РМ); полисомнография (ПСГ). Эти методы диагностики информативны, но только пульсоксиметрия входит в стандарты диагностики у пациентов с бронхолёгочными заболеваниями [Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология": Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 916н]. В последнее время появилось много работ по выявлению генетических предикторов распространённости мультифакторных заболеваний, но нет исследований по выявлению генетических предикторов развития синдрома перекрёста (СОАГС и ХОБЛ) и оценки кумулятивного риска его развития.

Цель исследования: оценить клиническую характеристику фенотипа СОАГС и ХОБЛ, и разработать персонифицированный алгоритм диагностики синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ) на основе клинико-этиологических и генетических параметров.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту выявляемости синдрома перекреста (СОАГС и ХОБЛ) у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести.
2. Оценить качество ночного сна и уровень дневной сонливости у пациентов с синдромом перекреста (СОАГС и ХОБЛ) и изолированной ХОБЛ.
3. Исследовать тяжесть сопутствующей патологии (сердечно - сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа) у пациентов с синдромом перекреста и изолированной ХОБЛ. Оценить вклад избыточной массы тела в развитие синдрома перекреста (СОАС+ ХОБЛ
4. Оценить уровень ночной гипоксемии при синдроме перекреста и изолированной ХОБЛ.

5. Оценить ассоциацию носительства аллелей и генотипов ОНП rs1137101 гена *LEPR*, ОНП rs16944 и rs1143634 гена *IL1B*, rs1800629 гена *TNFA* с развитием синдрома перекреста у пациентов европейского происхождения, проживающих в Красноярском крае.
6. Усовершенствовать алгоритм диагностики синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ) и внедрить его в практическое здравоохранение.

Научная новизна. Впервые на примере популяции жителей Красноярского края изучены клинико-генетические маркёры СОАГС у больных с ХОБЛ и без. Предложен и внедрён алгоритм диагностики синдрома перекреста (СОАГС и ХОБЛ), рассмотрен персонифицированный подход к диспансеризации рассматриваемой категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования развивают и дополняют теоретические положения отечественных и зарубежных авторов. Работа демонстрирует то, что синдром перекреста (СОАГС и ХОБЛ) – многофакторное заболевание, в развитии которого имеют значение наследственные и генетические факторы, образ жизни и характер питания.

Внедрение результатов исследования. Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Результаты исследования внедрены в практику работы сомнологического центра и неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Результаты работы представлены в докладах на научно-практических конференциях и семинарах для работников здравоохранения г. Красноярска и Красноярского края. По материалам

диссертации разработаны методические рекомендации для врачей терапевтов, пульмонологов, неврологов, сомнологов, оториноларингологов, врачей функциональной диагностики «Полисомнография». Разработанный алгоритм диагностики синдрома перекреста у пациентов с ХОБЛ внедрен в практику лечебно-профилактических учреждений города и края.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синдром перекреста (СОАГС и ХОБЛ) выявляется более чем в 50% случаях, и значительно отягощает течение основного заболевания, ухудшая качество ночного сна и уровень дневной сонливости.
2. Синдром перекреста (СОАГС + ХОБЛ) повышает риск декомпенсации сердечной и дыхательной недостаточности у больных с ХОБЛ, ожирение вносит вклад в развитие синдрома перекреста
3. Гетерозиготное (*AG*), и гомозиготное (*GG*) носительство минорного аллеля *G* полиморфизма rs1137101 гена *LEPR*, носительство мажорных и минорных аллелей и генотипов полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена *IL1B*, rs1800629 гена *TNFA* не ассоциированы с риском развития синдрома перекреста у пациентов, проживающих в Красноярском крае.

Степень достоверности и апробация результатов. Проведение исследования одобрено на заседании Локального Этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол № 60/2015 от 28.11.2015 г.). О достоверности результатов работы свидетельствуют достаточный объем выборки (134 больных), адекватные методы статистической обработки результатов исследования с помощью пакета прикладных программ Statistica (Версия 10.0) и программы Microsoft Excel 2013. Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования были представлены на региональных и Российских конференциях.

Личный вклад автора заключается в формировании рабочей гипотезы, разработке программы и плана проведения исследования; в самостоятельном сборе информации об объектах исследования и ее обработке; в проведении осмотра и динамического наблюдения за пациентами с СОАГС и ХОБЛ; выполнении диагностического обследования с использованием анкетирования, клинических, антропометрических, функциональных и молекулярно-генетических методов исследования; в разработке по основным положениям диссертации персонализированного алгоритма диагностики и диспансерного наблюдения, направленных на совершенствование медицинской помощи пациентам с фенотипом СОАГС и ХОБЛ; в обосновании выводов и предложений для практического здравоохранения; написания методических рекомендаций. Диссертация является самостоятельным трудом, выполненным на кафедре внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования, кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (и.о. ректора – д.м.н., проф. Протопопов А.В.) по основному плану НИР, номер государственной регистрации РК № АААА-А17-117081570041-5.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 31 печатная работа, в том числе 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 1 из которых индексируется в международной базе цитирования, 1 методическое пособие для врачей.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, списка сокращений и условных обозначений, приложения. Работа иллюстрирована 48 таблицами, 28 рисунками, 3 клиническими случаями. Библиография включает 156 источника современной литературы, в том числе 45 отечественных и 116 иностранных источников.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Исследование проведено в период с 2014 по 2018 г. на базе пульмонологических отделений КГБУЗ «Красноярская клиническая больница 1», ЧУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Красноярск ОАО «РЖД», сомнологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе межкафедральной научно-исследовательской лаборатории кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО (заведующая кафедрой – д.м.н., проф. Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Критерии включения в исследование: возраст старше 30 лет, жители Красноярского края, соблюдение протокола настоящего исследования, подтвержденный клинический диагноз – ХОБЛ или СОАГС, наличие подписанной формы информированного согласия пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения пациентов из исследования:* возраст моложе 30 лет, жители других регионов РФ, заболевания лёгких, отличных от ХОБЛ (туберкулез активная стадия, ИФЛ, острые нагноительные заболевания лёгких), низкий комплаенс пациентов (отказ выполнять настоящий протокол исследования). Согласно критериям включения и исключения, в исследовании приняли участие 134 человека, проживающих на территории Красноярского края, из них жители районов Красноярского края - 73 человека ($54,5 \pm 4,3\%$), жители г. Красноярска - 61 человек ($45,5 \pm 4,3\%$). Возраст варьировал от 32 до 83 лет. Медиана возраста наблюдаемых пациентов – 60 [54; 66] лет.

В исследуемой выборке преобладали мужчины - 97 ($72,4 \pm 3,9\%$), против 37 ($27,6 \pm 3,9\%$) женщин ($p < 0,01$). Статистически значимых различий по возрасту пациентов в зависимости от пола не выявлено ($p > 0,05$).

В сопоставимых группах коморбидность СОАГС и ХОБЛ зарегистрирована у 38/68 ($55,9 \pm 6\%$) пациентов, изолированная ХОБЛ зарегистрирована у 30/68 ($44,1 \pm 6\%$) пациентов. При попытке распределения пациентов по фенотипам ХОБЛ, преобладал смешанный вариант: сочетанный бронхитический и эмфизематозный фенотип регистрировался в 61 ($89,7 \pm 3,7\%$) случаях. Лишь в 7 ($10,3 \pm 3,7\%$) случаях регистрировался бронхитический вариант. В контрольной группе СОАГС различной степени тяжести регистрировался у 66 ($49,3 \pm 4,3\%$) пациентов. ХОБЛ и синдром перекрёста регистрируется статистически значимо чаще у мужчин 60 ($88,2 \pm 3,9\%$), чем у женщин 8 ($21,8 \pm 3,9\%$), ($p < 0,001$).

Статистически значимых различий по возрасту пациентов в основной и сопоставимых группах не выявлено ($p > 0,05$). Медиана возраста больных пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАГС – 61 [56; 68] год, при изолированной ХОБЛ – (Me = 63 [57; 69]) года, при СОАГС – (Me = 57 [49; 63]) лет.

Так же продемонстрировано, что пациенты с СОАГС – преимущественно работающие граждане, в сравнении с пациентами с сочетанной патологией СОАГС и ХОБЛ ($p < 0,001$).

Методы исследования: Использовался клиничко – анамнестический метод (сбор жалоб с использованием опросника, особенности анамнеза; возраст пациентов, пол пациентов, характер клинических проявлений основного заболевания; Физиологические и антропометрические методы (исследование соматического и антропометрического статуса - вес, рост, окружность шеи, окружность талии, щитоподбородочное расстояние); Анкетирование качества сна проводилось с использованием шкалы оценки сонливости Эпворта; Консультации специалистов (сомнолог, пульмонолог (все пациенты с ХОБЛ), оториноларинголог);

Дизайн исследования: На каждого наблюдаемого пациента была заведена специально разработанная карта научно-исследовательской работы (карта НИР). Все пациенты подписывали добровольное информированное

согласие на обработку персональных данных и проведение всех этапов исследования.

В соответствии с задачами исследования была создана программа обследования пациентов, которая представлена следующими разделами:

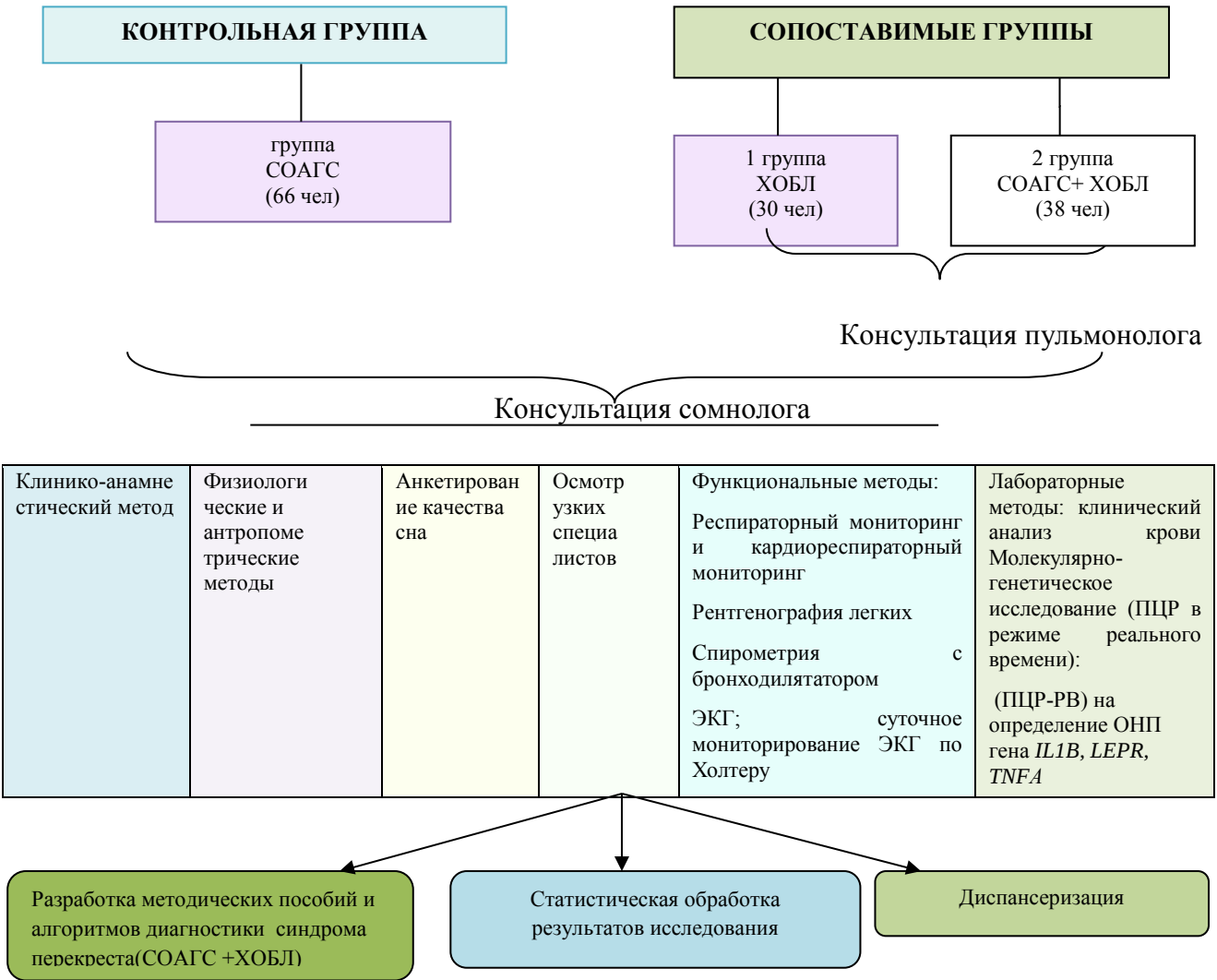


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Инструментальные методы исследования: Оценка функции внешнего дыхания проводилась с помощью метода спирометрии с бронходилатационным тестом с сальбутамолом 400 мкг на аппарате «MasterScreen Erich Jeager»

(Германия). С целью исключения обструкции верхних дыхательных путей во время сна у пациентов с ХОБЛ выполнялся полиграфический мониторинг. Для этого использовали прибор «ApneaLink» (ResMed Австралия) и «SOMNOcheck micro» (Weinman Германия) с программным обеспечением «SomnoLab» производства Weinmann (Германия). Метод позволяет оценить интенсивность храпа, количество и продолжительность остановок дыхания во сне. Так же с целью выявления апноэ сна пациентам проводилось кардиореспираторное мониторирование с помощью аппарата «Медиком МТД» (Россия), «Embla Natus - 7000» (США).

Генетические методы исследования: Определение носительства полиморфных аллельных вариантов rs1143634 (с.3954 $C>T$) и rs16944 (с.-511 $C>T$) гена *IL1B*, rs1137101 гена *LEPR*, rs1800629 гена *TNFA* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флюоресцентных зондов («Applied Biosystems», США). матрицу заменяли дистиллированной водой.

Статистические методы исследования: По результатам исследования в программе MS Excel 2013 была сформирована база данных, на основе которой, с помощью пакетов прикладных программ Statistica (Версия 10.0) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт», доступного по электронному адресу http://gen-exp.ru/calculator_or.php, осуществлялся статистический анализ. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представлены в виде медианы и перцентили (Me [Q25;Q75]), для качественных показателей – абсолютные и относительные показатели с указанием процентных долей и ошибок долей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания полученных данных использовали методы непараметрической статистики — критерий Манна-Уитни, параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. Качественные признаки оценивались с

применением критерия χ -квадрат, точного критерия Фишера. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Для проверки равенства медиан нескольких выборок. использовался Критерий Краскела – Уоллиса. Принятый уровень значимости $p < 0,05$. Распределение генотипов по исследуемым полиморфным аллельным вариантам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ). При попарном сравнении частот генотипов использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Риск развития СОАГС оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ, 95% ДИ).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании выявлено, что коморбидность СОАГС и ХОБЛ высока – синдром перекреста зарегистрирован в 55,9% случаях. Большинство пациентов в контрольной (СОАГС) и сопоставимых (ХОБЛ, СОАГС + ХОБЛ) группах наблюдения не удовлетворены качеством сна. Все пациенты с изолированным СОАГС жаловались на храп, в то же время треть пациентов при сочетанной патологии храп отрицали. При изолированном СОАГС в 58 ($87,9 \pm 4,0\%$) случаях пациенты замечали остановки дыхания во сне, в отличие от пациентов при ассоциированном состоянии (СОАГС + ХОБЛ), когда остановки дыхания во сне пациенты игнорировали или не замечали в половине случаев. Одинаково часто во всех группах наблюдения пациенты отмечали затруднение дыхания в положении лёжа на спине, частые ночные пробуждения, в том числе от ощущения нехватки воздуха или позывов на мочеиспускание.

Пациенты при изолированным СОАГС статистически значимо чаще жаловались на беспокойный сон - 51 ($77,3 \pm 5,2\%$) по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ – 14 ($46,7 \pm 9,1\%$), $p = 0,003$. В то же время, неосвежающий ночной сон отмечали одинаково часто пациенты как в контрольной группе (изолированный СОАГС) - 52 ($78,8 \pm 5,0\%$) случая, так в

сопоставимой группе (СОАГС + ХОБЛ) - 27 ($71,1 \pm 7,4$ %), $p = 0,375$. Продолжительность ночного сна в контрольной группе (СОАГС) и второй сопоставимой группе составила 8 [7; 9] часов, в первой сопоставимой группе (ХОБЛ) - 7 [7; 9] часов ($p > 0,05$).

При изолированном СОАГС, так же как при сочетании ХОБЛ и СОАГС, большинство пациентов после пробуждения чувствовали себя вялыми и отмечали дневную сонливость. Медиана оценки дневной сонливости по шкале Эпворта у пациентов с коморбидной патологией (СОАГС + ХОБЛ) составила 13 [8; 15] баллов по сравнению с сопоставимой группой ХОБЛ ($Me = 6$ [4; 10] баллов) ($p < 0,05$). и контрольной группой СОАГС ($Me = 11$ [7; 15] баллов) ($p > 0,05$). Дневная сонливость, утренняя разбитость, головные боли в утренние часы регистрировались статистически значимо чаще в контрольной группе (СОАГС) и 2-й сопоставимой группе (СОАГС + ХОБЛ) по сравнению с 1-й сопоставимой группой (ХОБЛ) ($p < 0,05$). Снижение памяти, настроения, концентрации внимания, утомляемость регистрировались одинаково часто во всех группах сравнения ($p > 0,05$).

Необходимо отметить возникшие трудности на стадии стратификации пациентов, согласно критериям включения/исключения в начале настоящего исследования при формировании 1-й сопоставимой группы (пациенты с изолированной ХОБЛ) в связи с непредвиденно высокой частотой первичного выявления синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ) при обследовании больных с ХОБЛ, наблюдающихся в пульмонологических отделениях. Даже у пациентов с нормальным весом, по данным респираторного мониторинга (РМ) регистрировался синдром перекреста. Таким образом, информативность опросника качества сна для выявления СОАГС среди пациентов с ХОБЛ низкая, этот опросник не является валидизированным для рассматриваемой категории пациентов, отражая только субъективные впечатления пациента, которые подвержены влиянию других внешних средовых факторов.

Нами показано, что проведение РМ позволят уточнить наличие, характер, и тяжесть нарушения дыхания во время ночного сна у пациентов с ХОБЛ. При проведении РМ у пациентов с СОАГС данные индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекса обструктивного апноэ (ИОА), статистически значимо хуже показателей, чем при синдроме перекреста. Однако показатели средней и минимальной сатурации при синдроме перекреста ниже, чем при изолированном СОАГС. При проведении РМ у пациентов с СОАГС различной степени тяжести в сочетании с ХОБЛ, ИАГ варьировал от 6 до 77/час (Ме = 16 [11; 41]). Средняя продолжительность апноэ составила $21 \pm 0,9$ сек. Средняя сатурация варьировала от 68 % до 96%, медиана средней сатурации - 89 [85; 94%]. У пациентов с СОАГС данные ИАГ, ИОА, индекса десатурации (ИД), статистически значимо хуже показателей, чем при сочетанном ХОБЛ и СОАС ($p < 0,01$). Однако у пациентов с синдромом перекреста регистрировалась более выраженная ночная гипоксемия – 88% ($p < 0,01$), против 93% при изолированной ХОБЛ ($p < 0,01$), а показатели минимальной сатурации 70% , против 88% соответственно ($p < 0,01$).

Дополнительно нами анализировались антропометрические маркеры СОАГС: вес; индекс массы тела (ИМТ); щитоподбородочное расстояние; окружность шеи; окружность талии. Эти маркеры были статистически значимо выше при изолированном СОАГС и синдроме перекреста (СОАГС + ХОБЛ), по сравнению с изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$).

Нами выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет одинаково часто встречались как при изолированном СОАГС, так и при синдроме перекреста (СОАГС + ХОБЛ) ($p > 0,05$), однако случаи декомпенсации сердечной и дыхательной недостаточности встречались статистически значимо чаще при синдроме перекреста (СОАГС + ХОБЛ), по сравнению с изолированными СОАГС и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Кроме того нами проведено ассоциативное исследование рискованных полиморфных аллельных вариантов ОНП Q223R гена *LEPR*, ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B*, а также ОНП *rs1800629* гена *TNFA*, как возможных генетических предикторов развития синдрома перекреста среди больных с ХОБЛ, проживающих на территории Красноярского края

При исследовании частоты носительства аллелей ОНП Q223R гена *LEPR* статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Показано, что носительство как патологического аллеля *G* (отношение шансов (ОШ) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-2,25; $p = 0,71$), так и генотипа *GG* (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,33-2,71; $p = 0,69$) не является фактором риска для развития СОАГС у пациентов с ХОБЛ. При исследовании гендерных особенностей частоты носительства полиморфизма *rs1137101* (Q223R) гена рецептора лептина *LEPR* в общей выборке всех обследованных пациентов ($n = 134$) статистически значимой связи между факторным (пол) и результативным (генотип) признаками выявлено не было ($\chi^2 = 0,969$; $\chi^2_{\text{критич.}} = 5,991$ при уровне значимости $p < 0,05$; $p = 0,616$). Аналогичные результаты были получены при поиске взаимосвязи между гендерным признаком и генотипом внутри каждой диагностической группы. При этом среди лиц с генотипами *AG* и *GG* во всех трёх диагностических группах мужчины встречались статистически значимо чаще ($p = 0,023$ и $p = 0,009$, соответственно).

Поскольку ХОБЛ и СОАГС являются мультифакторными заболеваниями, в формирование которых большой вклад вносят внешнесредовые факторы, такие как образ жизни и наличие вредных привычек, было проведено исследование влияния курения на формирование синдрома перекреста у наблюдаемых пациентов в зависимости от носительства аллельных вариантов ОНП Q223R гена *LEPR*. Число курящих пациентов было статистически значимо выше среди больных с ХОБЛ (80,0%) и синдромом перекрёста (81,6%), по сравнению с пациентами с изолированным СОАГС 34,8% ($p < 0,001$). Однако при стратификации по фактору носительства генотипа ОНП Q223R

пациенты с ХОБЛ и синдромом перекрёста имели приблизительно равное число курильщиков среди носителей каждого генотипа ($p > 0,05$), при этом среди лиц, имеющих благоприятный (нерисковый) генотип АА, свыше 80% составляли курящие. У пациентов с СОАГС наибольшее число курящих (51,5%) было обнаружено среди пациентов с генотипом АG ($p = 0,017$). Это позволило нам предположить, что в формировании синдрома перекрёста у больных с ХОБЛ, прогностически неблагоприятная роль курения выше, чем носительство рискованного полиморфного аллельного варианта исследованного ОНП Q223R гена *LEPR*.

При сравнении частоты носительства генотипов ОНП rs16944 у пациентов с ХОБЛ, СОАГС и синдромом перекрёста статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было ($\chi^2 = 0,384$; $\chi^2_{\text{критич.}} = 9,488$ при уровне значимости $p < 0,05$; $p = 0,984$). Показано, что носительство как рискованного полиморфного аллеля Т (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,56-2,53; $p = 0,65$), так и гомозиготного генотипа ТТ (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,22-5,14; $p = 0,75$), не является фактором риска для развития СОАГС у пациентов с ХОБЛ.

При исследовании ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена *TNFA* со степенью тяжести СОАГС у больных с изолированным СОАГС и синдромом перекрёста, также не найдено статистически значимых межгрупповых различий. При исследовании ассоциации частоты носительства генотипов ОНП rs1800629 гена *TNFA* со степенью тяжести СОАГС у больных в общей выборке пациентов, имеющих данный диагноз (изолированный СОАГС и синдром перекрёста, $n = 104$), статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($\chi^2 = 1,106$; $\chi^2_{\text{критич.}} = 9,488$ при уровне значимости $p < 0,05$; $p = 0,894$). Аналогичные данные были получены для пациентов с изолированным СОАГС ($\chi^2 = 1,48$; $p = 0,48$) и синдромом перекрёста ($\chi^2 = 2,749$; $\chi^2_{\text{критич.}} = 9,488$ при уровне значимости $p < 0,05$; $p = 0,601$).

Анализ ассоциаций генотипов ОНП rs1137101, rs16944, rs1143634 и rs1800629 в объединённой выборке пациентов с ХОБЛ и в группе пациентов с изолированной СОАГС позволил выявить 3 наиболее распространённых сочетания генотипов, встречающихся в обеих группах сравнения с практически одинаковой частотой. Так, ассоциация *AG/CT/CC/GG* регистрировалась у 10,3% пациентов с ХОБЛ и 9,1% больных с изолированным СОАГС; ассоциация *AG/CC/CC/GG* – в 10,3% и 13,6% случаев у пациентов с ХОБЛ и СОАГС, соответственно; ассоциация *GG/CC/CT/GG* – в 13,2% у больных с ХОБЛ и несколько реже (в 6,1%) у пациентов с изолированным СОАГС. Показано, что сочетание генотипов *AG/CC/CC/GG* (ОНП rs1137101 /rs16944 /rs1143634 /rs1800629), наиболее распространённое в группе пациентов с СОАГС (20,5% среди всех ассоциаций, встречающихся у пациентов с 3 степенью тяжести (n = 44), и 13,6% среди всех ассоциаций, встречающихся в общей выборке пациентов (n = 66)), не обнаружено среди обследованных с СОАГС лёгкой и средней степени (p = 0,024) и статистически значимо ассоциировано с 3 степенью тяжести заболевания (p = 0,0486).

Продemonстрировано сходство провоспалительных и иммунорегуляторных генетических детерминант формирования клинической картины ХОБЛ и СОАГС. Однако нами установлено, что носительство как аллелей, так и генотипов ОНП rs16944 и rs1143634 гена *IL1B*, rs1800629 гена *TNFA* не является фактором риска для развития синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ) у лиц, проживающих на территории Красноярского края и не коррелирует со степенью тяжести обеих нозологий в исследуемых популяциях.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают мультифакторную природу синдрома перекреста СОАГС и ХОБЛ и существенно дополняют ранее проведённые исследования.

Нами был усовершенствован алгоритм диагностики синдрома перекреста у пациентов с ХОБЛ, который позволяет персонализировать последующую тактику ведения пациента с ХОБЛ.

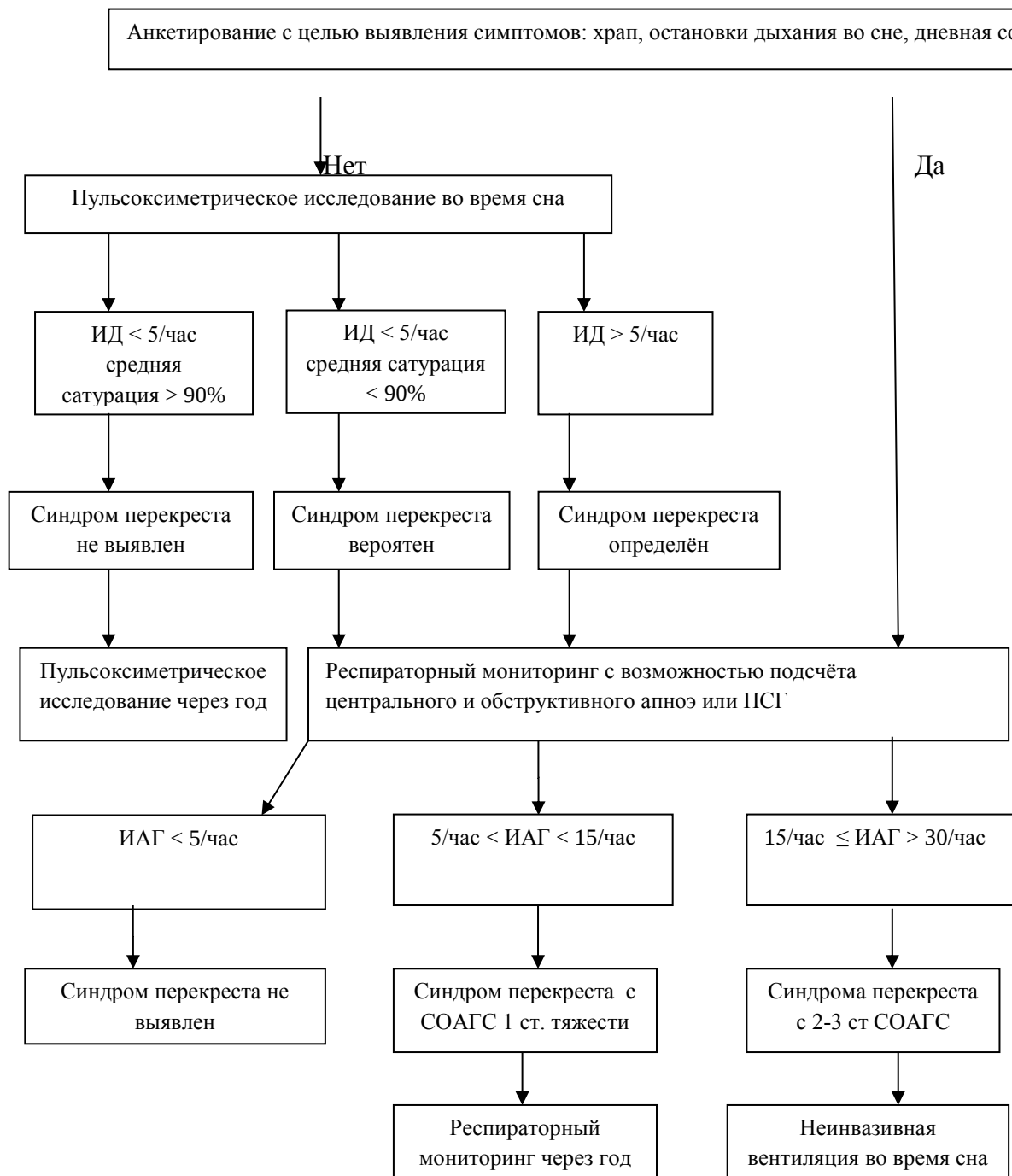


Рисунок 1 - Алгоритм «Диагностика синдрома перекреста (СОАГС и ХОБЛ)»

ВЫВОДЫ

1. Частота выявляемости синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ) у пациентов с ХОБЛ высока и достигает 55,9%.
2. Большинство пациентов при синдроме перекреста (86,8%) и изолированной ХОБЛ (73,3%) не удовлетворены качеством ночного сна. Одинаково часто во всех группах наблюдения пациенты отмечали затруднённое дыхания в положении лёжа на спине, частые ночные пробуждения, в том числе от ощущения нехватки воздуха. Все пациенты с изолированным СОАГС жаловались на храп, в то же время треть пациентов при синдроме перекреста храп отрицали. Однако уровень дневной сонливости статистически значимо выше у пациентов с синдромом перекреста, по сравнению с изолированной ХОБЛ. Медиана оценки дневной сонливости по Эпвортской шкале у пациентов с синдромом перекреста составила 13 [8; 15] баллов, по сравнению с изолированной ХОБЛ - (Me = 6 [4; 10] баллов).
3. Частота встречаемости сопутствующей патологии (сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа) у пациентов с синдромом перекреста и изолированной ХОБЛ статистически значимо не различалась, но тяжесть сердечной недостаточности была статистически значимо выше при синдроме перекреста по сравнению с изолированной ХОБЛ. Избыточная масса тела статистически значимо ассоциирована с риском развития синдрома перекреста у пациентов с ХОБЛ.
4. Выраженность ночной гипоксемии (средняя и минимальная сатурация) статистически значимо ниже при синдроме перекреста по сравнению с изолированной ХОБЛ. При синдроме перекреста средняя сатурация составила 88%, против 93% при изолированной ХОБЛ, а показатели минимальной сатурации 70% , против 88% соответственно.

5. Гетерозиготное (*AG*), и гомозиготное (*GG*) носительство минорного аллеля *G* полиморфизма rs1137101 гена *LEPR*, носительство мажорных и минорных аллелей и генотипов полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена *IL1B*, rs1800629 гена *TNFA* не ассоциированы с риском развития синдрома перекреста у пациентов, проживающих в Красноярском крае.
6. Усовершенствованный алгоритм диагностики синдрома перекреста у больных с ХОБЛ позволяет персонализировать тактику ведения данной категории пациентов и уменьшить риск неблагоприятного течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам терапевтам и пульмонологам: использовать усовершенствованный алгоритм диагностики синдрома перекреста (СОАГС + ХОБЛ); рекомендовать проведение длительного пульсоксиметрического мониторинга ночного сна всем пациентам с ХОБЛ, даже при отсутствии жалоб, характерных для СОАГС для формирования группы риска по развитию синдрома перекреста и последующего сомнологического обследования.
2. Врачам пульмонологам и сомнологам: рекомендовать проведение неинвазивной вентиляции лёгких (СИПАП терапию) больным с синдромом перекреста (СОАГС и ХОБЛ) при СОАГС средне тяжёлого и тяжёлого течения.
3. На уровне непрерывного медицинского образования: включить в программу повышения квалификации врачей терапевтов, пульмонологов, неврологов вопросы диагностики синдрома перекреста у больных с ХОБЛ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Современные подходы к диагностике апноэ-гипопноэ сна / Е. А. Кантимирова, О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, М.М. Петрова // Вестник Клинической больницы № 51. – 2014. – Т. 5, № 3-1. – С. 37–41.

2. Нарушения сна у женщин / Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, О.В. Алексеева // Проблемы женского здоровья. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 57–62.
3. Клиническое наблюдение синдрома обструктивного апноэ сна у 69-летнего мужчины с ночной артериальной гипертензией и ночными эпилептическими приступами / Н.А. Шнайдер, О.В. Алексеева, Е.А. Кантимирова Е.А., Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, Е.Ю. Чешейко, М.М. Петрова // Известия Самарского научного центра РАН. - 2014. - Т.16. - №5. - С.1354-1360.
4. Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, О. В. Алексеева, М.М. Петрова, Е.А. Кантимирова, И.Г. Строцкая // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 55–64.
5. Эффективное оториноларингологическое сопровождение больного детского возраста с аноксическим приступом [Электронный ресурс] / Н. В. Терскова, С. Г. Вахрушев, Н. А. Шнайдер, О. В. Алексеева, Д. Р. Сидоренко, В. В. Артемов // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5 (61). - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21750> (дата обращения: 10.09.2019).
6. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и эпилепсии у детей (пилотное исследование) / Н.А Шнайдер., О.В Алексеева., И.Г. Строцкая, Н.В. Терскова, Ю.Б. Говорина, Е.А. Кантимирова, С.К. Дюжаков // Справочник врача общей практики. - 2015. - №10. - С.35-40.
7. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики / О. В. Алексеева, И. В. Демко, Н. А. Шнайдер, М.М. Петрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2016. - №1. - С.91-97.
8. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна как важный аспект менеджмента эпилепсии у взрослых [Электронный ресурс] / Н. А. Шнайдер, О. В. Алексеева, И. П. Артюхов, И. В. Демко, М. М. Петрова, Д. Р. Сидоренко // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25472> (дата обращения: 10.09.2019).
9. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, И. В. Демко, О.В. Алексеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 81–86.
10. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких / О. В. Алексеева, И. В. Демко, Н. А. Шнайдер, М.М. Петрова // **Забайкальский медицинский вестник.** - 2016. - №2. - С.107-114
11. Клиническое наблюдение синдрома обструктивного апноэ сна у 60-летнего мужчины с хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, М.М. Петрова, С.В Зеленый, М.Г. Мамаева, // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2017. - Т.103. - №1. - С.70-73.

12. Применение современных методов функциональной диагностики с целью подтверждения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациента с синдромом Пиквика / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, М.М. Петрова, С.В. Зелёный, М.Г. Мамаева // **Медицинский алфавит**. - 2017. - Т.1. - №14. - С.28-31.
13. Роль скрининговой пульсоксиметрии в диагностическом менеджменте синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в амбулаторно-поликлинической практике [Электронный ресурс] / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. П. Артюхов, И. В. Демко, М. М. Петрова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 1. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26059> (дата обращения: 10.09.2019).
14. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и ожирение / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, М.М. Петрова, С.Н. Зобова // **Врач**. - 2017. - №4. - С.11-14.
15. Этнос и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (анализ зарубежной литературы) / В. А. Голоков, Н. А. Шнайдер, Т. Я. Николаева, Э.А. Долинская, С. Ф. Соловьева, Е. А. Голокова, О. В. Алексеева, Е. М. Павлов, А. И. Ефремова // Вестник Современной Клинической Медицины. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 74–80.
16. Полисомнография : метод. пособие для врачей неврологов, терапевтов, педиатров, врачей функциональной диагностики / О. В. Алексеева, Е. А. Кантимирова, Д. Р. Сидоренко, Н.А. Шнайдер; ред. Н. А. Шнайдер. – Красноярск : КрасГМУ, 2018. – 37 с
17. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна с ночными эпилептическими приступами: клиническое наблюдение / О.В. Алексеева, Н.А. Шнайдер // **Доктор.Ру**. - 2019. - №1. - С.21-24.

Материалы конференций

18. Гендерные особенности синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / О. В. Алексеева, Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М.М. Петрова // Материалы IX Всероссийской конференции. Проблемы женского здоровья и пути их решения. - Москва, ООО Медиком. - 2015. - С.3-4.
19. Прогностическое значение наличия нарушений дыхания во сне у детей с гипертрофией глоточной миндалины / Н. В. Терскова, О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, Д. Р. Бадрутдинова // Актуальные вопросы оториноларингологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международ. участием. - Благовещенск, ИП Сажинов. - 2015. - С.124-126.
20. Обструктивное апноэ/гипопноэ сна как коморбидное состояние артериальной гипертензии и ночных гипоксически-ишемических судорожных приступов / О. В. Алексеева, Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М.М. Петрова // Тезисы XI Всероссийского конгресса Артериальная гипертензия: от теории к практике. - Кемерово, Москва, РКНПК МЗ РФ.. - 2015. - С.45-46.

21. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: гендерный подход
Актуальные вопросы медицины в современных условиях / О. В. Алексеева
Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова // Санкт-Петербург,
Инновационный центр развития образования и науки. - 2015. - С.103-105.
22. Скрининг расстройств дыхания во сне методом пульсоксиметрии во время
холтеровского мониторирования ЭКГ / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И.
В. Демко, М. М. Петрова, Д. Р. Сидоренко // Сборник тезисов IX
Всероссийского форума Вопросы неотложной кардиологии 2016 год. -
Москва, ГЭОТАР-Медиа, Медиа Сфера. - 2016 - С.33.
23. Диагностический менеджмент СОАГС: новый взгляд на старую проблему /
О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко // X Всероссийской научно-
практической конференции Актуальные проблемы сомнологии. - Москва,
Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. - 2016. - С.8-9.
24. Диагностический менеджмент СОАГС: новый взгляд на старую проблему /
О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, М. М. Петрова, Д.Р.
Сидоренко // X Всероссийской научно-практической конференции
Актуальные проблемы сомнологии. - Москва, Издательство Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова. - 2016. - С.8-9.
25. Клиническое наблюдение поздней диагностики синдрома обструктивного
апноэ/гипопноэ сна у 60 летней женщины / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер,
И. В. Демко // Материалы X Всероссийской конференции Проблемы
женского здоровья и пути их решения. - Москва, ООО Медиком. - 2016. -
С.5-6.
26. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и эпилепсии у
взрослых / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, Д. Р. Сидоренко, Н. В Терскова,
Е. А. Кантимирова // Материалы Второй росс. научно-практич. конф.
Клиническая сомнология, 26-27 февраля 2016 г. - Москва, Ассоциация
сомнологов. - 2016. - С.24-25.
27. Возможности молекулярной диагностики предрасположенности к синдрому
обструктивного апноэ/гипопноэ сна у больных с хронической обструктивной
болезнью легких/ О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, С. Н. Зобова И. В. Демко,
М. М. Петрова, А. С. Ольшанская, Е. В. Никонова, Е. В. Гончарова //
Молекулярная диагностика 2017: Сборник трудов IX Всероссийской научно-
практической конференции с международным участием. - Москва, ООО
фирма «Юлис». - 2017. - С.126-127.
28. Пилотное исследование ассоциации носительства однонуклеотидного
полиморфизма Q223R гена LEPR у больных с синдромом перекреста
(синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной
болезни легких) сна / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, С.Н. Зобова Демко,
М.М. Петрова, А.С. Ольшанская, Е.В. Никонова, Е.В. Гончарова // V
Международный Форум Сон-2018. - Москва, Национальное
сомнологическое общество. - 2018 - С.6-7.

29. Исследование носительства полиморфизма Q223R гена LEPR как возможного генетического предиктора развития синдрома перекреста (синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких) у жителей города Красноярска/ О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, С. Н. Зобова, И. В. Демко, М. М. Петрова, А. С. Ольшанская, Т. И. Прусова, Т. А. Варфоломеева, Е. В. Никонова, Е. В. Гончарова // Юбилейный конгресс с международным участием XX Давиденковские чтения. - Санкт-Петербург, Человек и его здоровье. - 2018. - С.17-18.
30. Ассоциация носительства полиморфизма Q223R гена рецептора лептина со степенью ожирения при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, С. Н. Зобова, И. В. Демко, Е. В. Никонова, Е. В. Гончарова, Т. И. Прусова, Т. А. Варфоломеева // Актуальные проблемы сомнологии. - Москва, Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. - 2018. - С.6-7.
31. Роль полиморфизма Q223R гена рецептора лептина LEPR в развитии предрасположенности к синдрому обструктивного апноэ/гипопноэ сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Т. И. Прусова, С. Н. Зобова, О. В. Алексеева // Сборник материалов Всероссийской студенческой научно- практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора П. Г. Подзолкова.. - Красноярск, ВЕРСО. - 2018. - С.113-114.

Список сокращений

IL1B – ген, кодирующий провоспалительный цитокин интерлейкин 1 бета

LEPR – ген рецептора лептина

TNFA – ген фактора некроза опухоли

ВАК- высшая аттестационная комиссия

ИАГ — индекс апное-гипопное

ИД – индекс десатурации

ИМТ — индекс массы тела

ИОА- индекс обструктивного апноэ

ИПО – институт последипломного образования

ИЦА – индекс центрального апноэ

НИР – научно- исследовательская работа

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ПСГ - полисомнография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

РМ – респираторный мониторинг

СОАГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭКГ - электрокардиография