

© ЦЕЙМАХ И. Я., ШОЙХЕТ Я. Н., ЦЕЙМАХ А. Е.

УДК 616.24-036.12:616.24-008.444-08

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-37-46

СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: ЭФФЕКТЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

И. Я. Цеймах, Я. Н. Шойхет, А. Е. Цеймах

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в дыхательных путях (CPAP - терапии) на качество жизни и бодрствования во взаимосвязи с системным воспалением у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в периоде после обострения.

Материал и методы. В открытом проспективном сравнительном 6-недельном исследовании проведена оценка эффективности CPAP-терапии у 65 больных в периоде после обострения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в длительной кислородотерапии.

Результаты. После проведения CPAP-терапии у пациентов наблюдалось уменьшение дневной сонливости по шкале Epworth, улучшение качества жизни по вопроснику SF-36. Определены связи между этими показателями, продолжительностью транзиторной ночной гипоксемии и маркерами системного воспаления.

Заключение. CPAP-терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в периоде после обострения ассоциируется с улучшением качества жизни и бодрствования, что связано с уменьшением системного воспаления.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обструктивное апноэ сна, неинвазивная вентиляция легких, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, интерлейкин 8.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Цеймах ИЯ, Шойхет ЯН, Цеймах АЕ. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и обструктивного апноэ сна: эффекты неинвазивной вентиляции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(6):37-46. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-37-46

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: EFFECTS OF NON-INVASIVE VENTILATION

I. Ya. Tseimakh, Ya. N. Shoikhet, A. E. Tseimakh

Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

The aim of the research is to assess the effect of non-invasive lungs ventilation with positive airway pressure (CPAP - therapy) on the quality of life and vigilance in relation to systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with obstructive sleep apnea after exacerbation.

Material and methods. In 6-week open, prospective, comparative study, the effectiveness of CPAP therapy was evaluated in 65 patients after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease combined with obstructive sleep apnea with no need of long-term oxygen therapy.

Results. After CPAP therapy, patients had the decrease in daytime sleepiness according to Epworth scale, as well as the improved life quality according to SF-36 questionnaire. Correlation between these indicators, duration of transient nocturnal hypoxemia, and markers of systemic inflammation were determined.

Conclusion. CPAP therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with obstructive sleep apnea after exacerbation is associated with the improvement of quality of life and wakefulness, which is associated with the decrease of systemic inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, non-invasive ventilation, C-reactive protein, tumor necrosis factor α , interleukin 6, interleukin 8.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tseimakh IYa, Shoikhet YaN, Tseimakh AE. Chronic obstructive pulmonary disease combined with obstructive sleep apnea: effects of non-invasive ventilation. *Siberian Medical Review.* 2019;(6):37-46. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-37-46

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна широко распространен среди больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), достигая, по оценкам ряда авторов, от 10 % до 66 % и ассоциируясь с увеличением индекса массы тела, степени тяжести бронхиальной обструкции [1, 2, 3, 4]. Современные исследования показывают, что синдром обструктивного апноэ сна у больных ХОБЛ ассоциируется не только с нарушениями сна и бодрствования, но и с повышенными риска-

ми обострений ХОБЛ, госпитализаций, смерти от всех причин [1, 3, 5, 6, 7, 8]. Среди возможных механизмов неблагоприятных исходов при сочетании этих заболеваний обращается внимание на персистирующее системное воспаление [2, 4, 8, 9]. Персистирующее системное воспаление у больных ХОБЛ ассоциируется не только с повышенными рисками обострений, но и с неблагоприятными исходами ряда экстрапульмональных заболеваний и смерти от всех причин, находящаяся в слабой взаимосвязи со степенью функциональ-

ных и структурных изменений легких. Наибольшую степень корреляции с исходами ХОБЛ продемонстрировали такие показатели системного воспаления, как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6 [8, 10, 11].

Длительная неинвазивная вентиляция легких в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна сопровождается улучшением качества жизни, бодрствования и сна, снижением рисков тяжелых обострений ХОБЛ и госпитализаций [6, 7, 12, 13]. Применение ночной кислородотерапии у этой категории пациентов способствует улучшению дневной оксигенации крови, но не влияет на клинические исходы.

Несмотря на значительное взаимоотношающее влияние обсуждаемых заболеваний, подтвержденную эффективность CPAP-терапии, методология применения этого метода у больных с сочетанием ХОБЛ и обструктивного апноэ сна недостаточно разработана. Остаются малоизученными вопросы эффективности CPAP-терапии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в кислородотерапии.

Цель: оценить влияние неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в дыхательных путях (CPAP - терапии) на качество жизни и бодрствования во взаимосвязи с системным воспалением у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в периоде после обострения.

Материал и методы

В открытом проспективном сравнительном исследовании проведен анализ эффективности CPAP-терапии в комплексном лечении у 65 больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна. Критериями включения были возраст старше 30 лет; согласие пациента на участие в исследовании; диагноз ХОБЛ, установленной в соответствии с рекомендациями GOLD (2003, 2011); обострение ХОБЛ, перенесенное в течение последних 6 недель, потребовавшее госпитализации и (или) назначения системных глюкокортикоидов, антибиотиков; диагностика синдрома обструктивного апноэ сна средней или тяжелой степени тяжести. К основным критериям исключения были отнесены острая респираторная инфекция в течение предшествующей 1 недели; пневмония в течение предшествовавших 3 месяцев; бронхиальная астма; необходимость длительной кислородотерапии в анамнезе или в период включения в исследование; предшествовавшее проведение неинвазивной вентиляции легких; хирургическая редукция объема легких в анамнезе. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при Алтайском государствен-

ном медицинском университете (протокол №6 от 31.05.2011).

В основную группу были включены 26 человек, предоставивших согласие на применение в комплексном лечении длительной CPAP-терапии и получавших это лечение в период участия в исследовании. В группу сравнения вошли 39 человек, не получавших кислородотерапию, CPAP-терапию или другую респираторную поддержку. Все пациенты изучаемых групп на момент включения в исследование находились в фазе ремиссии ХОБЛ, принимали препараты регулярной терапии в соответствии с рекомендациями GOLD [14].

Возраст больных основной группы и группы сравнения не имел различий, составил соответственно $55,4 \pm 10,3$ ($56,5$ ($50,0-62,0$)) лет и $57,1 \pm 9,3$ ($58,0$ ($53,0-65,4$)) лет ($p = 0,376$). Индекс курящего человека был $36,8 \pm 18,7$ ($30,0$ ($28,5-43,8$)) пачка-лет в основной группе и $31,5 \pm 25,8$ ($25,0$ ($15,0-40,0$)) пачка-лет в группе сравнения ($p = 0,079$). Основная группа и группа сравнения не имели отличий по распределению пациентов в зависимости от пола, статуса курения, абдоминального ожирения, степени тяжести бронхиальной обструкции, степени тяжести дыхательной недостаточности, степени выраженности симптомов и риску обострений ХОБЛ, степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна, сопутствующих заболеваний и синдромов (табл. 1).

Абдоминальное ожирение преобладало в обеих группах больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил в основной группе $36,2 \pm 6,5$ ($36,0$ ($32,8-42,0$)) кг/м² и $35,1 \pm 6,7$ ($34,5$ ($31,0-40,0$)) кг/м² ($p = 0,395$); отношение окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ) составило в основной группе $1,06 \pm 0,1$ ($1,09$ ($1,06-1,14$)) и в группе сравнения $1,09 \pm 0,1$ ($1,10$ ($1,03-1,19$)) ($p = 0,913$). При сравнении показателей гликемии и жирового обмена в изучаемых группах больных отмечено, что показатели утренней тощаковой гликемии составили в основной группе $6,80 \pm 2,10$ ($6,50$ ($5,40-7,65$)) ммоль/л и в группе сравнения $6,40 \pm 1,40$ ($6,30$ ($5,15-7,65$)) ммоль/л ($p = 0,345$). До начала лечебного периода сывороточные уровни триглицеридов составили в основной группе $2,36 \pm 1,60$ ($1,63$ ($1,23-2,87$)) ммоль/л и в группе сравнения $1,57 \pm 0,50$ ($1,58$ ($1,31-2,03$)) ммоль/л ($p = 0,500$); липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) - в основной группе $2,81 \pm 0,90$ ($2,81$ ($1,68-3,42$)) ммоль/л, в группе сравнения $2,68 \pm 0,60$ ($2,86$ ($2,44-3,24$)) ммоль/л ($p = 0,678$); липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) - в основной группе $1,13 \pm 0,40$ ($1,03$ ($0,70-1,31$)) ммоль/л, в группе сравнения - $1,46 \pm 0,40$ ($1,44$ ($1,25-1,75$)) ммоль/л ($p = 0,014$).

Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней, связанных со сном, второго пересмотра (ICSD-2), на основании рекомендаций Американской академии медицины сна (AASM, 2009) [2, 15]. Степень тяжести СОАС уточня-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Table 1

Clinical characteristics of patients

Характеристика	Группа больных				Уровень значимости, p*
	основная (n=26)		сравнения (n=39)		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6
Пол:					
мужской	24	92	39	100	0,305
женский	2	8	0	0	0,305
Статус курения:					
курящий	18	69	22	56	0,435
куривший в прошлом	1	4	5	13	0,431
некурящий	7	27	12	31	0,956
Абдоминальное ожирение	22	85	35	90	0,817
Степень тяжести бронхиальной обструкции:					
I легкая	0	0	1	3	0,837
II среднетяжелая	10	39	15	39	0,795
III тяжелая	16	62	18	46	0,335
IV крайне тяжелая	0	0	5	13	0,154
Оценка симптомов и риска обострений (GOLD, 2017):					
группа B	10	39	16	41	0,959
группа C	1	4	1	3	0,660
группа D	15	58	22	56	0,878
Степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна:					
средняя (ИАГ ≥ 15 и < 30 событий в час)	4	15	12	31	0,264
тяжелая (ИАГ ≥ 30 событий в час)	22	85	27	69	0,264
Легочная артериальная гипертензия	6	23	7	18	0,849
Хроническая дыхательная недостаточность:					
I степени (SaO ₂ ≥ 90 % и < 95 %)	9	35	19	49	0,385
Сопутствующие заболевания и синдромы:					
гипертоническая болезнь	25	96	35	90	0,635
хронические формы ИБС	9	35	9	23	0,462
пароксизмальная фибрилляция предсердий	4	15	8	21	0,845
сахарный диабет второго типа	7	27	14	36	0,626
вторичный эритроцитоз	5	19	6	15	0,946
хроническая сердечная недостаточность	16	62	28	72	0,551

Примечание: * оценка статистической значимости различий с применением критерия χ^2 .

Note: * assessment of statistical significance of differences using χ^2 criterion.

лась на основании определения индекса апноэ – гипопноэ (ИАГ) по данным полисомнографии. СОАС средней степени тяжести диагностировался при ИАГ ≥ 15 и < 30 в час, СОАС тяжелой степени тяжести – при ИАГ ≥ 30 в час.

Для инструментального скринингового выявления расстройств дыхания, связанных со сном, применялась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия с использованием компьютерного пульсоксиметра рефракционного типа PulsOx7500 (SPO Medical, Израиль). Уточнение диагноза СОАС проводилось с применением полисомнографической системы Embla N 7000 (Medcare, США) и системы респираторного мониторинга Somno Check Effort (Weinmann, Германия), включавшей регистрацию параметров храпа, носового потока воздуха, усилия мускулатуры грудной и брюшной стенки, пульсоксиметрию, определение позиции тела.

Всем больным до начала терапии, в основной группе также после иницирования CPAP-терапии (на вторые или третьи сутки), выполнялся анализ газового состава артериальной крови в интервале времени между 6.00 и 7.00 утра, после пробуждения с использованием газоанализатора крови ABL5 (Radiometer, Дания).

Для оценки влияния нарушений сна, связанных с расстройствами дыхания, на повседневную активность больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна до и после лечения применялась шкала Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991). Существующие клинические рекомендации отмечают диагностическую ценность выраженной дневной сонливости, характеризующейся суммарным результатом этой шкалы ≥ 10 баллов. Этот показатель ассоциируется с высокой вероятностью тяжелых расстройств дыхания, связанных со сном [16].

Оценка связанного со здоровьем качества жизни у изучаемой категории больных до и после лечения проводилась с использованием вопросника SF-36 v.2 в русской версии, валидизированной Межнародным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург, 2002) [16]. Результаты представлялись в виде оценки качества жизни по восьми шкалам, группирующимся в домены физического и психологического компонентов здоровья. Вопросник SF-36 используется для оценки качества жизни и эффективности методов регулярной терапии у больных ХОБЛ, в ряде исследований продемонстрирована высокая корреляция оценок вопросни-

ка SF-36 с тяжестью дыхательных расстройств во время сна и эффективностью их лечения [6, 18, 19].

Определение показателей системного воспаления С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 8 (ИЛ-8), интерлейкина 6 (ИЛ-6) проводилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки сывороточного содержания показателя инсулинорезистентности С-пептида применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Sigmaplot 11,0. Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для характеристики выборочных данных использовались методы описательной статистики: рассчитывались медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили; определялись среднее арифметическое выборки (M) и стандартное отклонение (SD). Данные представлены в виде Me(Q1-Q3) и $M \pm SD$. При сравнении двух групп с нормальными распределениями данных использовался t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп, а при сравнении двух связанных выборок – критерий Вилкоксона. Сравнение частот качественных признаков между двумя группами проводилось с применением критерия χ^2 . Связь между параметрами оценивалась в линейных регрессионных моделях. Однофакторный регрессионный анализ применялся для оценки связи между двумя переменными величинами, результаты представлялись в виде стандартизованного коэффициента регрессии (β) и среднеквадратического отклонения (σ). Множественный регрессионный анализ использовался для оценки влияния нескольких независимых переменных величин на один параметр, результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R²), критерия Фишера (F). Проверка статистических гипотез проводилась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Изучаемые группы до лечения не имели различий по индексу апноэ – гипопноэ сна, составившему $53,4 \pm 23,5$ ($53,3$ ($36,5-64,5$)) событий в час в основ-

ной группе и $48,6 \pm 29,5$ ($40,6$ ($25,1-64,9$)) событий в час в группе сравнения ($p = 0,226$). Между основной группой и группой сравнения отсутствовали различия по показателям средней SaO₂ во время сна – соответственно $90,3 \pm 4,1$ ($92,6$ ($89,5-93,8$)) % и $90,0 \pm 6,1$ ($90,3$ ($85,8-93,2$)) % ($p = 0,138$); удельному весу от всего времени сна общей продолжительности ночной гипоксемии с показателем SaO₂ < 89 % – соответственно $31,2 \pm 27,5$ ($10,1$ ($4,9-39,0$)) % и $34,7 \pm 46,9$ ($41,6$ ($6,8-89,8$)) % ($p = 0,143$). Дневная гиперкапния выявлялась у 6 (23 %) больных основной группы, у 9 (23 %) больных в группе сравнения ($p = 0,764$). Некомпенсированный дыхательный ацидоз был отмечен у 3 (12 %) больных основной группы и у 7 (18 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,726$).

У больных основной группы инициирование CPAP-терапии проводилось с использованием метода автоматического титрования давления. Лечебный уровень положительного давления в дыхательных путях определялся при устранении 90 % или 95 % эпизодов расстройств дыхания, достижении целевых показателей оксигенации крови – SpO₂ ≥ 90 % при отсутствии прогрессирующей или тяжелой гиперкапнии (раСО₂ > 70 мм рт. ст.), отсутствии тяжелого респираторного ацидоза (рН < 7,3). Средний лечебный уровень положительного давления при проведении длительной CPAP-терапии составил в основной группе больных $11,7 \pm 0,4$ см водяного столба. Для тестирования и последующей длительной CPAP-терапии использовались аппараты Somnobalance (Weinmann, Германия), AutoSet Spirit (ResMed, Австралия). Применялись носоротовые маски Mirage (ResMed, США), Joyce Full Face (Weinmann, Германия). Длительность CPAP-терапии в исследовании составила 6 недель. Комплайнс больных основной группы, оцениваемый по удельному весу количества ночей с использованием CPAP-терапии в общем количестве ночей за период наблюдения, составил $74,5 \pm 8,8$ %. Средняя продолжительность CPAP-терапии во время ночного сна составляла в основной группе больных $5,9 \pm 0,5$ часов.

До начала периода лечения между основной группой и группой сравнения отсутствовали различия в степени выраженности дневной сонливости по шкале Epworth Sleepiness Scale (ESS), соответственно $12,4 \pm 4,8$ ($12,0$ ($8,5-14,0$)) баллов и $12,2 \pm 5,9$ ($15,0$ ($7,0-18,3$)) баллов ($p = 0,910$). После проведения курса длительной CPAP-терапии у больных основной группы наблюдалось клинически значимое уменьшение степени тяжести дневной сонливости по шкале ESS (табл. 2). Показатель дневной сонливости по шкале ESS через 6 недель наблюдения в основной группе были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, соответственно $2,6 \pm 1,1$ ($2,5$ ($2,0-3,5$)) балла и $13,2 \pm 2,3$ ($14,0$; $11,8-14,3$) баллов ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таблица 2

Динамика степени тяжести дневной сонливости по шкале ESS через 6 недель проведения CPAP-терапии
Table 2

Dynamics of daytime sleepiness severity according to ESS scale in 6 weeks after CPAP therapy

Группа больных	Период наблюдения				Уровень значимости
	до лечения		после лечения		
	Me (Q1-Q3)	M±SD	Me (Q1-Q3)	M±SD	
Основная	12,0 (8,5-14,0)	12,4±4,8	2,5 (2,0-3,5)	2,6±1,1	<0,001
Сравнения	15,0 (7,0-18,3)	12,2±5,9	14,0 (11,8-14,3)	13,2±2,3	0,910

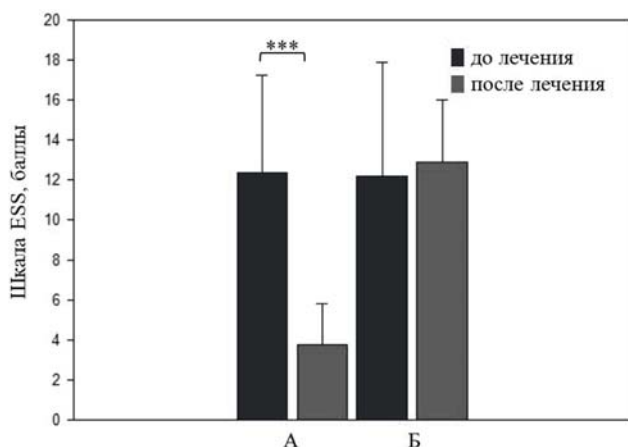


Рисунок 1. Динамика степени тяжести дневной сонливости по шкале ESS через 6 недель проведения CPAP-терапии: А – основная группа, Б – группа сравнения.

Figure 1. Dynamics of daytime sleepiness severity according to ESS scale in 6 weeks after CPAP-therapy: A – main group, B – comparison group.

Проведена оценка качества жизни у больных ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в периоде после обострения с использованием вопро-

сника SF-36. До начала периода лечения между пациентами изучаемых групп не наблюдалось различий по параметрам шкал вопросника SF-36 (табл. 3).

При оценке динамики показателей качества жизни по вопроснику SF-36 в последующем шестинедельном периоде наблюдения установлено, что у больных основной группы после длительной CPAP-терапии улучшалась оценка физического компонента здоровья (табл. 4).

Это изменение было связано с увеличением результатов оценки шкал физического функционирования, общего состояния здоровья, уменьшением влияния боли на качество жизни. Общая оценка психологического компонента здоровья, оцениваемого по вопроснику SF-36, не претерпела изменений после наблюдения в течение 6 недель пациентов обеих групп, в то же время в основной группе наблюдалось увеличение оценок психологического здоровья по шкалам социального функционирования; ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

В группе сравнения отсутствовали статистически значимые изменения через 6 недель наблюдения по сравнению с исходными параметрами при оценке всех шкал качества жизни, а также физического и психологического компонентов здоровья.

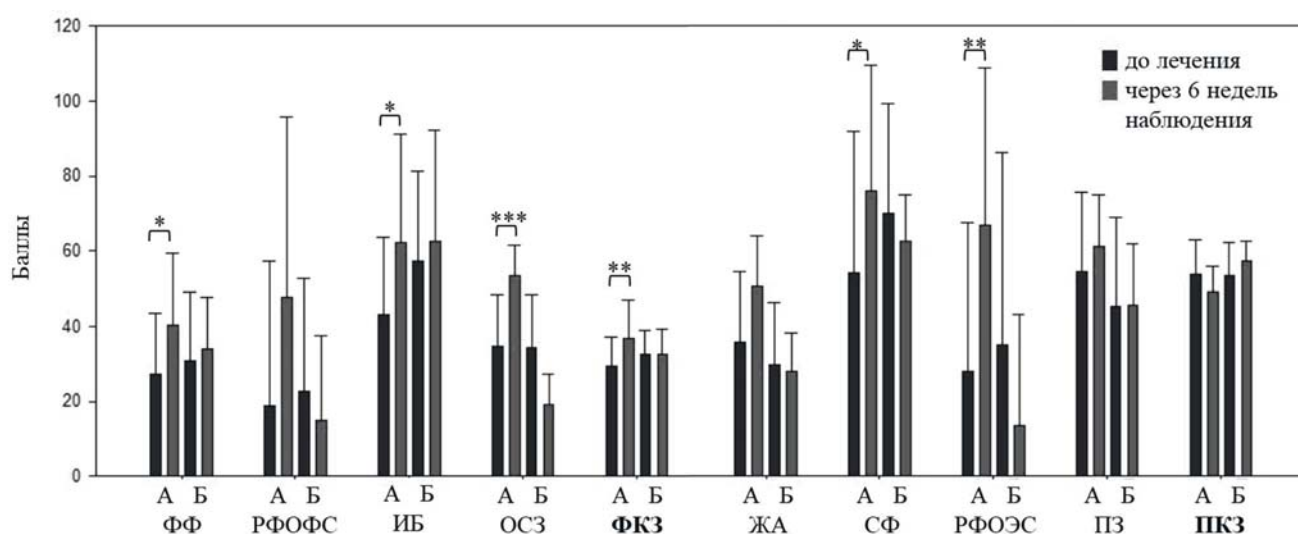


Рисунок 2. Динамика связанного со здоровьем качества жизни (по вопроснику SF-36) после 6-недельного курса CPAP-терапии: А – основная группа, Б – группа сравнения.

Figure 2. Dynamics of health-related life quality (according to SF-36 questionnaire) in 6-week course of CPAP-therapy: A – main group, B – comparison group.

Таблица 3

Качество жизни, определяемое по вопроснику SF-36, у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна до начала периода лечения

Table 3

Life quality determined by SF-36 questionnaire in patients with COPD combined with obstructive sleep apnea before treatment

Домен	Группа больных				Уровень значимости
	основная		сравнения		
	Me (Q1-Q3)	M±SD	Me (Q1-Q3)	M±SD	
ФФ	25,0 (20,0-37,5)	27,1±3,3	30,0 (15,0-42,5)	30,8±18,4	0,652
РФОФС	0 (0-12,5)	18,8±7,7	0 (0-50,0)	22,5±30,2	0,406
ИБ	41,0 (22,0-52,0)	43,3±4,1	56,0 (41,0-77,0)	57,2±24,0	0,129
ОСЗ	40,0 (22,5-45,0)	34,8±2,7	35,0 (22,5-42,5)	34,4±14,2	0,829
ФКЗ	31,4 (24,03-35,3)	29,3±8,0	31,3 (28,5-37,9)	32,7±6,2	0,321
ЖА	40,0 (27,5-48,5)	35,6±18,9	27,5 (17,5-42,5)	29,6±16,8	0,257
СФ	37,5 (25,0-100,0)	54,2±37,8	68,8 (50,0-87,5)	70,0±29,4	0,188
РФОЭС	0 (0-50,0)	27,8±39,8	0 (0-83,3)	35,0±51,3	0,895
ПЗ	52,0 (42,0-70,0)	53,3±21,1	42,0 (26,0-64,0)	45,4±23,5	0,330
ПКЗ	53,7 (48,1-60,5)	53,6±9,5	54,04 (46,3-58,7)	53,5±8,7	0,830

Примечание: здесь и в таблице 4: ЖА – шкала жизненной активности, ИБ – шкала интенсивности боли, ОСЗ – шкала общего состояния здоровья, ПЗ – шкала психического здоровья, ПКЗ – домен психологического компонента здоровья, РФОФС – шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, РФОЭС – шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, СФ – шкала социального функционирования, ФКЗ – домен физического компонента здоровья, ФФ – шкала физического функционирования.

Note: here and further in the table 4: ЖА - scale of vital activity, ИБ - scale of pain intensity, ОСЗ - scale of general health status, ПЗ - scale of mental health, ПКЗ - domain of psychological health component, РФОФС - scale of role functioning due to physical state, РФОЭС - scale of role functioning due to emotional state, СФ - scale of social functioning, ФКЗ - domain of physical health component, ФФ - scale of physical functioning.

Таблица 4

Динамика связанного со здоровьем качества жизни по вопроснику SF-36 в основной группе больных (после 6-недельного курса СРАР-терапии) и в группе сравнения

Table 4

Dynamics of health-related life quality according to SF-36 questionnaire in the main group of patients (after a 6-week CPAP therapy course) and in the compared group

Шкала вопросника SF-36	Период наблюдения				Уровень значимости
	до лечения		после лечения		
	Me (Q1-Q3)	M±SD	Me (Q1-Q3)	M±SD	
Основная группа					
ФФ	25,0 (20,0-37,5)	27,1±16,3	45,0 (20,0-37,5)	40,5±18,9	0,023
РФОФС	0 (0-12,5)	18,8±38,6	50,0 (0-100,0)	47,7±48,0	0,125
ИБ	41,0 (22,0-52,0)	43,3±20,4	74,0 (38,8-81,5)	62,2±29,0	0,019
ОСЗ	40,0 (22,5-45,0)	34,8±13,7	55,0 (46,3-60,3)	53,2±8,3	<0,001
ФКЗ	31,4 (24,03-35,3)	29,3±8,0	36,7 (35,2-44,4)	36,6±10,3	0,003
ЖА	40,0 (27,5-48,5)	35,6±18,9	52,0 (40,0-60,8)	50,5±13,5	0,067
СФ	37,5 (25,0-100,0)	54,2±37,8	75,0 (56,3-100,0)	76,1±33,3	0,031
РФОЭС	0 (0-50,0)	27,8±39,8	100,0 (33,3-100,0)	66,7±42,2	0,008
ПЗ	52,0 (42,0-70,0)	53,3±21,1	56,0 (53,0-64,0)	61,2±14,0	0,461
ПКЗ	53,7 (48,1-60,5)	53,6±9,5	49,9 (45,5-54,1)	49,0±6,8	0,067
Группа сравнения					
ФФ	30,0 (15,0; 42,5)	30,8±18,4	30 (23,8-43,8)	34,0±13,9	0,681
РФОФС	0 (0; 50,0)	22,5±30,2	0 (0-31,3)	15,0±22,4	0,735
ИБ	56,0 (41,0; 77,0)	57,2±24,0	74 (49,5-78,0)	62,4±29,9	0,560
ОСЗ	35,0 (22,5; 42,5)	34,4±14,2	20,0 (16,3-25,0)	19,0±8,2	0,034
ФКЗ	31,3 (28,5-37,9)	32,7±6,2	34,6 (28,0-37,8)	32,6±6,6	0,313
ЖА	27,5 (17,5; 42,5)	29,6±16,8	25,0 (20,0-33,8)	28,0±10,4	0,811
СФ	68,8 (50,0; 87,5)	70,0±29,4	62,5 (50,0-75,0)	62,5±12,5	0,492
РФОЭС	0 (0; 83,3)	35,0±51,3	0 (0-16,7)	13,3±29,8	0,383
ПЗ	42,0 (26,0; 64,0)	45,4±23,5	44,0 (36,0-56,0)	45,6±16,2	0,892
ПКЗ	54,04 (46,3-58,7)	53,5±8,7	59,6 (51,6-61,4)	57,2±5,2	0,813

Проанализированы связи между оценками клинических симптомокомплексов, степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна, продолжительности ночной гипоксемии и маркерами системного воспаления у больных ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна с использованием моделей линейного регрессионного анализа. При однофакторном линейном регрессионном анализе определены связи между показателями системного воспаления и степенью тяжести дневной сонливости по шкале Epworth (ESS), продолжительностью ночной гипоксемии с показателем SaO₂ < 89 % (табл. 5). Все изучаемые маркеры воспаления имели значимое влияние на оценку дневной сонливости по шкале ESS, из них СРБ, ИЛ-8, ИЛ-6 оказывали влияние на продолжительность ночной гипоксемии с SaO₂ < 89 %. Наиболее тесные связи отмечены между показателями ИЛ-6, ФНО-α и степенью дневной сонливости по шкале ESS; между сывороточным содержанием ИЛ-6 и продолжительностью ночной гипоксемии с показателем SaO₂ < 89 %.

На модели множественного регрессионного анализа влияния показателей системного воспаления на продолжительность ночной гипоксемии с SaO₂ < 89 %, включавшей детерминирующие факторы ИЛ-6 ($\beta \pm \sigma$ -40,217±15,357; p =0,013), ИЛ-8 ($\beta \pm \sigma$ 13,816±12,473; p =0,276), СРБ ($\beta \pm \sigma$ -8,768±9,347; p =0,355), ФНО-α

($\beta \pm \sigma$ 5,838±9,427; p =0,540), для построенного уравнения регрессии определены показатели значимости: коэффициент множественной корреляции R = 0,523; коэффициент детерминации R² = 0,274; критерий F= 3,200; p = 0,025. Полученные результаты позволяют оценивать комплексное влияние факторов системного воспаления на продолжительность ночной гипоксемии как имеющее статистически значимую связь умеренной силы, но низкой специфичности.

Для определения влияния системного воспаления на показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна была проведена оценка связей между показателями системного воспаления и оценками шкал вопросника SF-36 на моделях множественного регрессионного анализа. Наиболее значимые связи были определены между сывороточным содержанием ФНО-α, ИЛ-8 и оценкой шкалы интенсивности боли (табл. 6). Полученные результаты характеризуют комплексное влияние маркеров системного воспаления ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-6, СРБ на оценку шкалы интенсивности боли вопросника SF-36 как сильное, умеренно специфичное и значимое.

Для оценки влияния ночной гипоксемии на показатели системного воспаления были построены модели множественного регрессионного анализа (табл. 7).

Таблица 5

Однофакторный регрессионный анализ связей между показателями системного воспаления и степенью дневной сонливости по шкале Epworth (ESS), продолжительностью ночной гипоксемии с показателем SaO₂ < 89 % у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна

Table 5

Single-factor regression analysis of correlation between systemic inflammation and daytime sleepiness due according to Epworth scale (ESS), duration of nocturnal hypoxemia with SaO₂ < 89% in patients with COPD combined with obstructive sleep apnea

Показатель	$\beta \pm \sigma$	Уровень значимости
Регрессионные модели связей со степенью дневной сонливости по шкале ESS		
СРБ	-0,838±0,354	0,023
ФНО-α	1,976±0,790	0,016
ИЛ-8	0,889±0,409	0,035
ИЛ-6	2,304±0,847	0,010
Регрессионные модели связей с продолжительностью ночной гипоксемии с SaO ₂ < 89 %		
СРБ	-7,909±3,515	0,030
ИЛ-8	-0,0128±0,006	0,036
ИЛ-6	-27,987±8,292	0,002

Таблица 6

Влияние показателей системного воспаления на оценку шкалы интенсивности боли (ИБ) вопросника SF-36 у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна

Table 6

Effect of systemic inflammation on pain intensity assessment scale (PI) of SF-36 questionnaire in patients with COPD combined with obstructive sleep apnea

Показатель	$\beta \pm \sigma$	Уровень значимости
СРБ	6,829±4,614	0,147
ФНО-α	17,217±4,938	0,001
ИЛ-6	-11,566±7,210	0,117
ИЛ-8	-12,150±5,886	0,046
R = 0,616; R ² = 0,379; F = 5,660; p = 0,001		

Полученные результаты показывают, что продолжительность ночной гипоксемии с показателем SaO₂ <89 % и индекс апноэ-гипопноэ сна, в комплексе отражающие тяжесть транзиторной гипоксемии при синдроме обструктивном апноэ сна, находятся в тесной связи с уровнем маркера системного воспаления интерлейкина 6 (коэффициент множественной корреляции R=0,555), являются значимыми умеренной специфичности детерминантами этого показателя (коэффициент детерминации R²=0,308; p =0,001). Значимая, но меньшая по степени специфичности связь установлена между указанными показателями транзиторной ночной гипоксемии уровнем ФНО-α в сыворотке крови.

При однофакторном линейном регрессионном анализе установлены связи между показателями системного воспаления СРБ, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-6 и маркером инсулинорезистентности С-пептидом (табл. 8). На модели множественного линейного регрессионного анализа показано, что комплексное влияние двух показателей системного воспаления СРБ и ИЛ-6 обладает более высокой прогностической точностью в оценке

влияния системного воспаления на уровень С-пептида в крови. Для построенного уравнения регрессии коэффициент множественной корреляции R, коэффициент детерминации R² были >0,8 с высокой статистической значимостью, что характеризует сильную связь и высокую специфичность как детерминирующих факторов показателей СРБ и ИЛ-6 у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна.

В ряде клинических исследований последних лет особое внимание обращается на изучение возможных связей маркеров системного воспаления и симптомов обструктивного апноэ сна [20, 21, 22]. Рассмотрение этих вопросов представляет известные трудности из-за неоднородности выборок пациентов по коморбидным заболеваниям, сопутствующей терапии. В настоящем исследовании показана важная роль механизмов персистирующего системного воспаления в ухудшении определенных параметров связанного со здоровьем качества жизни у больных ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. В частности, установлена связь между показателями системного воспаления СРБ, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-6 и оценкой влия-

Таблица 7

Множественный линейный регрессионный анализ влияния показателей транзиторной ночной гипоксемии на маркеры системного воспаления у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна

Table 7

Multiple linear regression analysis of transient nocturnal hypoxemia index influence on systemic inflammation markers in patients with COPD combined with obstructive sleep apnea

Показатель	β±σ	Уровень значимости
Регрессионная модель влияния показателей ночной гипоксемии на уровень сывороточного ИЛ-6		
продолжительность ночной гипоксемии с SaO ₂ <89 %	0,00664±0,00294	0,001
индекс апноэ-гипопноэ сна	0,00881±0,00420	0,061
R =0,555; R ² =0,308 ; F =7,993; p =0,001.		
Регрессионная модель влияния показателей ночной гипоксемии на уровень сывороточного ФНО-α		
продолжительность ночной гипоксемии с SaO ₂ <89 %	-0,00385±0,00307	0,218
индекс апноэ-гипопноэ сна	0,0145±0,00530	0,01
R =0,444; R ² =0,197; F =4,426; p =0,019.		

Таблица 8

Влияние показателей системного воспаления на сывороточный уровень С-пептида у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна: однофакторный и многофакторный линейные регрессионные анализы

Table 8

Systemic inflammation index influence on serum C-peptide level in patients with COPD combined with obstructive sleep apnea syndrome: single-factor and multi-factor linear regression analyzes

Показатель	β±σ	Уровень значимости
Однофакторный линейный регрессионный анализ		
СРБ	0,151±0,014	<0,001
ФНО-α	0,251±0,041	<0,001
ИЛ-8	0,123±0,020	<0,001
ИЛ-6	0,151±0,014	<0,001
Множественный линейный регрессионный анализ		
ИЛ-6	-0,314±0,0423	< 0,001
СРБ	0,250±0,0168	< 0,001
R =0,910; R ² =0,828; F =137,363; p <0,001		

ния интенсивности боли на качество жизни по вопросу SF-36, определены связи между отдельными маркерами системного воспаления и степенью дневной сонливости по шкале Epworth (Johns, 1991).

В нашем исследовании установлено, что общая продолжительность ночной гипоксемии и частота реоксигенации артериальной крови во время сна у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна оказывают существенное влияние на активацию реакций адаптивного иммунного ответа и системного воспаления, маркером которых является повышенный уровень интерлейкина 6. Полученные результаты подтверждают роль транзиторной гипоксии и реоксигенации крови как механизмов окислительного стресса и активации воспалительных реакций, показанную в экспериментальных и клинических исследованиях обструктивного апноэ сна [20, 23]. Интересным является и установление обратной связи между повышением уровней в крови маркеров воспаления ИЛ-6, ФНО- α и увеличением продолжительности тяжелой ночной гипоксемии с показателем SaO₂ <89 %, указывающей на усиление степени тяжести ночной гипоксемии при прогрессировании системного воспаления.

Инсулинорезистентность играет одну из ключевых ролей в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна и ХОБЛ, ее патофизиологические механизмы остаются недостаточно изученными [24, 25]. Рядом исследователей получены убедительные данные о роли С-пептида как маркера инсулинорезистентности, независимо от присутствия у пациентов сахарного диабета 2 типа [26, 27]. Результаты исследования взаимосвязей системного воспаления и инсулинорезистентности у больных с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна в настоящем исследовании подтверждают причинную связь между активацией системных воспалительных реакций и прогрессированием инсулинорезистентности.

Особенностью данного исследования явилось включение пациентов с сочетанием ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в длительной кислородотерапии. Результаты исследования позволяют рассматривать положительное влияние СРАР-терапии на качество жизни и бодрствования у этой категории больных в период после обострения с позиции уменьшения системных воспалительных реакций вследствие предотвращения эпизодов транзиторной ночной гипоксемии. Результаты исследования позволяют рекомендовать СРАР-терапию больным ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающимся в длительной кислородотерапии, при выявлении у них симптомов нарушения бодрствования, маркеров персистирующего системного воспаления.

Заключение

У больных хронической обструктивной болезнью легких, в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в длительной кислородотерапии после обострения, наблюдается длительное снижение связанного со здоровьем качества жизни, определяемого по вопросу SF-36; отмечается сохраняющееся в период ремиссии нарушение бодрствования, определяемое по шкале дневной сонливости Epworth.

Показатели системного воспаления интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 8, С-реактивный белок оказывают влияние на степень дневной сонливости по шкале Epworth, оценку шкалы интенсивности боли вопроса SF-36 у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.

У больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна показатели индекса апноэ – гипопноэ сна, продолжительности ночной гипоксемии являются значимыми детерминантами увеличения сывороточного уровня интерлейкина 6. Интерлейкин 6 в комбинации с С-реактивным белком влияют на содержание в крови показателя инсулинорезистентности С-пептида.

Применение СРАР-терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в длительной кислородотерапии, в периоде после обострения ведет к уменьшению дневной сонливости, улучшению качества жизни, что в определенной степени обусловлено уменьшением системного воспаления и инсулинорезистентности.

Application of CPAP therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea syndrome, not requiring long-term oxygen therapy, after exacerbation leads to a decrease in daytime sleepiness, improvement in quality of life, which to a certain extent is determined by a decrease in systemic inflammation and insulin resistance.

Литература / References

- Owens RL, Malhotra A. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. *Respiratory Care*. 2010; 55(10): 1333-1344.
- Barbe F, Pépin J-L. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. Accessed 10 May, 2019. <https://books.ersjournals.com/content/obstructive-sleep-apnoea>. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715
- Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;(13):665–674. DOI: 10.2147/COPD.S148735
- Gunduz C, Basoglu OK, Tasbakan MS. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018; 12(1): 105–112. DOI: 10.1111/crj.12493
- 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. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015; 12(8): 1219–1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC
- Pichel F, Zamarron C, Magan F, del Campo F, Alvarez-Sala R, Suarez JR. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effects of long-term positive airway pressure treatment. *Respiratory Medicine*. 2004; 98(10): 968–976.

7. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010; 182(3): 325–331.
8. Agusti A, Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2012; 9(2): 43–46. DOI: 10.1513/pats.201108-050MS
9. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008; 5(8): 824–833.
10. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, Calverley P, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Lomas DA, Duvoix A, MacNee W, Rennard S, Silverman E, Vestbo J, Wouters E, Agustí A; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 185(10): 1065–1072.
11. Nguyen HQ, Herting JR, Pike KC, Gharib SA, Sina A, Gustavo M-B, Borson S, Kohlen R, Adams SG, Fan VS. Symptom profiles and inflammatory markers in moderate to severe COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16(1): 173. DOI: 10.1186/s12890-016-0330-1
12. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, Tracy RP, Rueschman M, Blumenthal RS, Lewis EF, Bhatt DL, Redline S. CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2014; (370): 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1306766
13. Toraldo DM, Nuccio F, Benedetto M, Scoditti E. Obstructive sleep apnea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2015; 35(2): 69–74.
14. Белевский АС. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). М.: Российское респираторное общество; 2014. 92с. [Belevskij AS. From English Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014). Moscow: Russian respiratory society; 2014. 92 p. (In Russian)]
15. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long – term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009; 5(3): 263–276.
16. Simonds AK, de Backer W Respiratory sleep medicine: ERS handbook. European Respiratory Society; 2012. 250 p. Accessed May 10, 2019. <https://books.ersjournals.com/content/ers-handbook-of-respiratory-sleep-medicine>
17. Новик АА, Ионова ТИ Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА – ПРЕСС; 2002. 314 с. [Novik AA, Ionova TI. Guidelines to the study of the quality of life in medicine. Moscow: OLMA - PRESS; 2002. 314 p. (In Russian)]
18. Lacasse Y, Godbout C, SeriesFHealth – related quality of life in obstructive sleep apnoea. *The European Respiratory Journal*. 2002; 19(3): 499–503. DOI: 10.1183/09031936.02.00216902
19. Dutt N, Chaudhry K, Chauhan NK, Kuwal A, Saini LK, Purohit S, Kumar S. Health Related Quality of Life in Adult Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Sleep Disorders and Therapy*. 2016; 5(2): 234. DOI: 10.4172/2167-0277.1000234
20. Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Moniaki V, Mauroudi E, Schiza SE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: The influence of C-reactive protein. *World Journal of Experimental Medicine*. 2015; 5(2): 77–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.77>
21. Kim J, Lee SJ, Choi K-M, Lee SK, Yoon DW, Lee SG, Shin C. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Elevated High Sensitivity C-reactive Protein Levels Independent of Obesity: Korean Genome and Epidemiology Study. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163017. DOI:10.1371/journal.pone.0163017
22. Kheirandish-Gozal L, Goza ID. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(3): 459. DOI:10.3390/ijms20030459
23. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112(17): 2660 – 2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746
24. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Издательский дом «Атмосфера»; 2018. 56 с. [Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease. M.: Publishing house “Atmosphere”; 2018. 56 p. (In Russian)]
25. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, Brian D, Kent BD, Tambuwala MM, Fabre A, Pepin J-L, Roche HM, Arnaud C, Ryan S. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *European Respiratory Journal*. 2017; (49): 1601731. DOI: 10.1183/13993003.01731-2016
26. Bruemmer DC. Peptide in Insulin Resistance and Vascular Complications: Teaching an Old Dog New Tricks. *Circulation Research*. 2006;99(11):1149–1151. DOI: 10.1161/01.RES.0000251785.83860.3b
27. Khana HA, Sobkib SH, Ekzhaimys A, Khand I, Almusawie MA. Biomarker potential of C-peptide for screening of insulin resistance in diabetic and non-diabetic individuals. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018; 25(8):1729–1732. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.05.027

Сведения об авторах

Цеймах Ирина Яковлевна, д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7(909)5053537; e-mail: irintsei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7(385)2685023; e-mail: starok100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Цеймах Александр Евгеньевич, аспирант кафедры, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7(909)5044547; e-mail: alevtsei@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Author information

Irina Ya. Tseimakh, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7 909(505)3537; e-mail: irintsei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Yakov N. Shoikhet, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University. Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(385)2685023; e-mail: starok100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Alexander E. Tseimakh, graduate student, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(385)2685023; e-mail: alevtsei@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Поступила 28.08.2019 г.

Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 28 August 2019

Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.