

Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения

Бродовская Т. О.¹, Грищенко О. О.², Гришина И. Ф.¹, Перетолчина Т. Ф.¹

Цель. Проанализировать особенности ремоделирования камер сердца при обструктивном апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением в контексте концепции старения сердца.

Материал и методы. В исследование включен 101 человек, из них 41 пациент с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), 30 коморбидных пациентов с СОАС и ожирением, группу контроля составили 30 здоровых человек. Средний возраст обследованных составил 40,4±6,7 лет. Оценка СОАС проводилась методом кардиореспираторного мониторинга, структурно-функциональные особенности состояния сердца изучались с использованием метода эхокардиографии, рассчитан средний биологический возраст.

Результаты. Пациенты обеих исследуемых групп характеризовались структурно-геометрической перестройкой левых камер сердца, трансформацией физиологической эллипсоидной модели в сферическую (индекс сферичности ЛЖ 0,64±0,07 в группе контроля, 1,09±0,03 в группе СОАС, 1,01±0,03 в группе СОАС+ожирение, $p<0,05$), протекавшей, в сравнении со здоровыми лицами, на фоне гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ составил 78,1±23,9 в группе здоровых лиц, 98,1±11,4 в группе СОАС и 116,0±29,4 в группе СОАС+ожирение, $p<0,01$). Систолическая функция в обеих исследуемых группах была сохранена, однако выявлена тенденция к напряжению адаптивных механизмов ремоделирования. Кроме того, в обеих группах выявлена диастолическая дисфункция, которая в группе СОАС связана со снижением эластичности стенок ЛЖ, а в группе СОАС+ожирение — и с нарушением эластичности, и с повышением жесткости стенок ЛЖ. Биологический возраст пациентов с СОАС на 14% превышает паспортный возраст, а при ассоциации СОАС и ожирения — на 39%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о ремоделировании сердца и негативном влиянии нарушений дыхания во сне на сердечный возраст. В то же время сочетание СОАС с ожирением имеет аддитивный неблагоприятный эффект на процессы ремоделирования и биологический возраст пациентов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):27–34
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34

Ключевые слова: ожирение, нарушения сна, апноэ, ремоделирование сердца, сердечный возраст.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ²Федеральное казенное учреждение Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка Министерства обороны России, Москва, Россия.

Бродовская Т. О.* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2847-4422, Грищенко О. О. — врач, ORCID: 0000-0001-8764-4877, Гришина И. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9004-3711, Перетолчина Т. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической, семейной и эстетической медицины с курсом пластической хирургии, ORCID: 0000-0001-5379-8121.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tbrod80@gmail.com

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСИР — интегральный систолический индекс ремоделирования, ИСЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, ИСЛП — индекс сферичности левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КДНС — конечно-диастолическое напряжение стенок, КСМС — конечно-систолический миокардиальный стресс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 20.01.2019

Рецензия получена 08.02.2019

Принята к публикации 11.04.2019



Features of heart remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the senilism concept

Brodovskaya T. O.¹, Grishchenko O. O.², Grishina I. F.¹, Peretolchina T. F.¹

Aim. To analyze heart remodeling features in with obstructive sleep apnea syndrome and its association with obesity in the context of early cardiac aging.

Material and methods. The study included 101 men, 41 patients with obstructive sleep apnea (OSA), 30 comorbid patients with OSA and obesity, the control group consisted of 30 healthy people. The average passport age of the patients was 40.4±6.7 years. Evaluation of OSA was carried out by cardiorespiratory monitoring, structural and functional features of the heart condition were studied using the echocardiography method, the average biological age was calculated.

Results. Patients of both studied groups were characterized by structural and geometric rearrangement of the left heart chambers, transformation of physiological ellipsoid model into a spherical (left ventricle (LV) sphericity index 0.64±0.07 in the control group, 1.09±0.03 in the OSA group, 1.01±0.03 in the OSA + obesity group, $p<0,05$), LV hypertrophy (LV myocardial mass index was 78.1±23.9 in the group of healthy individuals, 98.1±11.4 in the OSA group and 116.0±29.4 in the OSA + obesity group, $p<0,01$). Systolic function in both study groups was preserved however, a tendency to stress of adaptive remodeling mechanisms was revealed. In addition, diastolic dysfunction was detected in both groups, in OSA group was associated with elasticity of

the LV wall decrease, and in the OSA + obesity group, both with a violation of elasticity and an increase in the LV wall stiffness. The biological age of patients with OSA is 14% higher than the passport age, and with the association of OSA and obesity, by 39%.

Conclusion. The obtained data prove impact of respiratory sleep disorders at heart remodeling as well as increased biological age. At the same time, the association of OSA with obesity has an additive adverse effect on the remodeling processes and the biological age of patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):27–34
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34

Key words: obesity, sleep disorders, apnea, heart remodeling, cardiac age.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Brodovskaya T. O. ORCID: 0000-0002-2847-4422, Grishchenko O. O. ORCID: 0000-0001-8764-4877, Grishina I. F. ORCID: 0000-0002-9004-3711, Peretolchina T. F. ORCID: 0000-0001-5379-8121.

Received: 20.01.2019 Revision Received: 08.02.2019 Accepted: 11.04.2019

Клинические и эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что ремоделирование камер сердца является не просто адаптивным процессом, а представляет собой самостоятельный, независимый от других важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в изучении этого процесса, при ряде патологических состояний литературные данные, касающиеся особенностей ремоделирования левых камер сердца при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) и ожирении, крайне малочисленны и нередко носят противоречивый характер. Практически не изучены до настоящего времени остаются вопросы роли коморбидной ассоциации СОАС и ожирения в ремоделировании камер сердца и прежде всего в контексте раннего старения сердца.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии остается оценка кардиоваскулярного риска. Общепринятые шкалы оценки кардиоваскулярного риска, основанные на календарном возрасте пациентов, в настоящее время подвергаются критике в связи с недоучетом такого фактора как биологический возраст пациента, который способен оказывать существенное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Для преодоления этого недостатка учеными предлагается определение биологического возраста, синонимами которого являются “сосудистый возраст”, “сердечный возраст”, “возраст сердечно-сосудистого риска” [2-5]. Несмотря на определенные успехи в изучении влияния некоторых факторов, таких как дислипидемия, атеросклероз, на сердечный возраст, значение таких патологических состояний как СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в изменении биологического возраста остается практически не изученным, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — проанализировать особенности ремоделирования камер сердца при обструктивном апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением в контексте концепции раннего сердечного старения.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью в исследование включен 101 человек. Первую группу составил 41 мужчина с СОАС, средний паспортный возраст которых составил $40,2 \pm 8,6$ лет ($p=0,8$), индекс массы тела (ИМТ) $22,7 \pm 2,3$ кг/м² ($p=0,03$), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) 34 (9; 65) в час, средняя сатурация кислорода крови во время сна $91,1 \pm 4,0\%$. Вторая

группа представлена 30 коморбидными пациентами с СОАС и ожирением, средний паспортный возраст которых составил $42,1 \pm 7,9$ лет, ИМТ — $33,5 \pm 3,5$ кг/м², ИАГ — 38,5 (9; 82) в час ($p=0,3$), средняя сатурация кислорода крови во время сна $91,2 \pm 3,9\%$ ($p>0,05$).

Контрольная группа формировалась целенаправленно из 30 здоровых мужчин-добровольцев, в возрасте $38,1 \pm 10,9$ лет, чей биологический возраст не отличался значимо от паспортного возраста, не имеющих хронических заболеваний, влияющих на внутрисердечную гемодинамику. Показатель индекса Кетле в группе контроля был $22,0 \pm 2,2$ кг/м², ИАГ — $3,1 \pm 0,8$ в час, средняя сатурация кислорода крови во время сна $96,4 \pm 2,1\%$ ($p<0,05$). Все пациенты, вошедшие в клинические группы, были сопоставимы по календарному возрасту, полу, статусу курения, как с контролем, так и между собой.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета медицинского автономного учреждения “Екатеринбургский Консультативно-диагностический центр”, г. Екатеринбург, Российская Федерация, протокол № 1 от 18.4.2018г. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени и ожирения I-II степени. В исследование не вошли пациенты, страдающие: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности, сахарным диабетом, инфекционными, эндокринными, психическими и онкологическими заболеваниями, анемией, хронической болезнью почек, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

СОАС был диагностирован методом кардиореспираторного мониторинга на аппарате “Кардиотехника 07АД3/12 Р” (ЗАО “ИНКАРТ”, Россия). Для анализа результатов применялись Практические клинические рекомендации Американской академии медицины сна (2012г). Оценивался индекс апноэ/гипопноэ, а также средняя сатурация кислорода крови во время сна. Выраженность нарушений дыхания во сне считалась значимой при ИАГ >5 в час, СОАС легкой степени диагностировался при ИАГ 5-14 в час, СОАС средней степени тяжести при ИАГ 15-29 в час, СОАС тяжелой степени при ИАГ >30 в час.

Оценка морфофункционального состояния левых камер сердца проводилась по стандартному прото-

колу эхокардиографического исследования сердца в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2009г) и Европейскими рекомендациями по эхокардиографии (2015г). Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций. К структурно-геометрическим показателям относились конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см); толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), (см); толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), (см); относительная толщина стенки левого желудочка ($ОТС = (ТМЖП_{диаст} + ТЗСЛЖ_{диаст}) / КДР_{ЛЖ}$); индекс сферичности левого предсердия (ЛП); индекс сферичности (ИС) ЛЖ был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi \times D^3/2$; масса миокарда левого желудочка ($ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗС_{дл} + ТМЖП_{дл})^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм. Выполнялось индексирование показателей к значениям площади поверхности тела, определенной по номограмме Дюбуа. За нормальные значения принимались цифры менее 115 г/м^2 у мужчин. С учетом значений этих показателей у пациентов определялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ при значении $ОТС \leq 0,42$ и менее и $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; концентрическая гипертрофия при повышении показателей $ОТС > 0,42$ и $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда $ОТС > 0,42$ и $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — когда $ОТС \leq 0,42$ и менее и $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин (ASE/EACVI, 2016).

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела ($КДОи$), (мл/м^2); конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела ($КСОи$), (мл/м^2); фракция выброса ЛЖ в систолу (ФВ), рассчитываемая по Teichholz (%); конечно-систолический миокардиальный стресс ($КСМС$), (дин/см^2), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, который рассчитывался по методу R. Devereux $КСМС = \{0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖ_{сис} \times (1 + ТЗСЛЖ_{сис} / КСР) - 2\} \times 10$; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $ИСИР = ФВ / ИС_{ЛЖ_{диаст}}$.

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного доплера из апикальной четырехкамерной позиции. Регистрировались следующие парамет-

ры диастолической функции ЛЖ: пиковая скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), пиковая скорость позднего диастолического наполнения (А, см/с), отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ (скорость Е/А), (ед.). Показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ ($КДНС$) оценивался по формуле Лапласа $КДНС = КДД \times КДР / 4 \times ТЗСЛЖ$.

Биологический возраст определялся по результатам проведенной эхокардиографии расчетным способом по формуле $БВ = -156,066 + (1,52 \times дУА) + (2,041 \times ЛП) + (7,709 \times ТМЖП)$, где БВ — биологический возраст, годы; дУА — диаметр устья аорты, мм; ЛП — размер левого предсердия, мм; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, мм [Ваганова Т. В., Спирина К. А., Зубарев М. А. Способ определения биологического возраста человека. Патент 2518347. Официальный бюллетень “Изобретения. Полезные модели” ФГБУ Федеральный институт промышленной собственности. 2014г. №16. ISSN 2313-7436].

Математический анализ проведен в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Для оценки полученных данных использовали методы непараметрической статистики — критерий Краскела-Уоллиса, параметрической статистики — t критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты анализа ненормальных выборок представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 процентиля (P25, P75), нормальных выборок — в виде среднего \pm стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых группах по качественным признакам был проведен расчет и оценка критерия соответствия χ^2 с поправкой Йейтса. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе состояния морфометрических показателей левых камер сердца у пациентов с СОАС и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, изменением формы левого предсердия и трансформации физиологической эллипсоидной модели в сферическую (табл. 1). Обращает на себя внимание и тот факт, что как нарушения дыхания во сне, так и их сочетание с ожирением, ассоциировались с достоверным изменением показателя индекса сферичности ЛЖ ($0,64 \pm 0,07$ в группе контроля, $1,09 \pm 0,03$ в группе пациентов с СОАС и $1,01 \pm 0,03$ в группе коморбидных лиц, соответственно; $p = 0,001$). Достоверно возрастали в исследуемых клинических

Таблица 1

**Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с СОАС
и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением (данные представлены в виде $M \pm SD$)**

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
ИСЛП	0,64±0,1	1,1±0,17	1,4±0,1	0,01	0,01	0,03
КДР, мм	45,9±4,4	53,3±5,1	47,8±13,0	0,02	н.д.	0,02
КДРи, мм/м ²	26,1±2,6	27,8±2,9	25,16±2,9	0,043	н.д.	н.д.
КСР, мм	28,3±4,4	33,6±4,0	31,7±9,3	0,04	0,04	н.д.
ТМЖП, мм	8,8±1,3	10,1±2,7	10,5±3,2	0,03	0,03	н.д.
ТЗСЛЖ, мм	8,3±0,95	9,8±3,1	10,2±2,9	н.д.	0,01	н.д.
ИММЛЖ, г/м ²	78,1±23,9	98,1±11,4	116,0±29,4	0,001	0,001	0,007
ОТСЛЖ	0,36±0,05	0,35±0,06	0,41±0,03	н.д.	0,01	0,03
ИСЛЖ	0,64±0,07	1,09±0,03	1,01±0,03	0,001	0,001	н.д.

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирением.

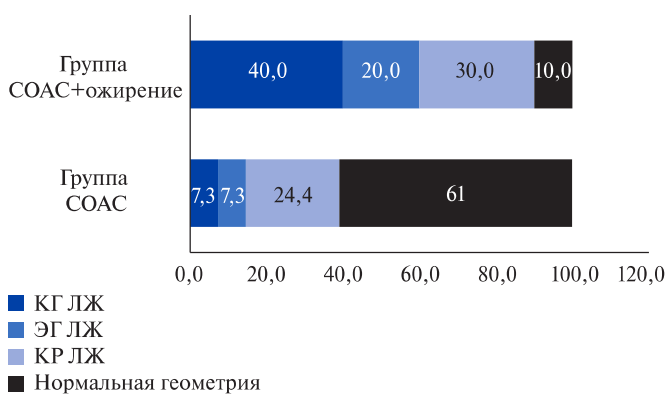


Рис. 1. Характеристика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп, %.

группах в сравнении с контролем и среднестатистические значения ИММЛЖ ($p=0,001$). При этом следует отметить, что у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением значения ИММЛЖ имели достоверно большие значения в сравнении с пациентами, у которых СОАС протекал на фоне нормальных значений массы тела ($p=0,007$). Анализ значений ТМЖП в диастолу у пациентов исследуемых клинических групп выявил общую тенденцию к росту в сравнении с контролем ($p=0,03$). Тогда как величина ТЗСЛЖ в диастолу достигала достоверных различий лишь в группе коморбидных пациентов в сравнении с контролем ($p=0,01$). Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении значений ОТСЛЖ, которые оказались достоверно выше у лиц с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением, чем в контроле ($p=0,01$) и у пациентов с СОАС ($p=0,03$). Высокие значения ИСЛП, ИСЛЖ и ИММЛЖ (в сравнении с контролем) при сопоставимых с контролем значениях ОТС у пациентов с СОАС сопровождалась ростом значений диаметра

ЛЖ в диастолу ($p=0,001$) как в сравнении со здоровыми лицами, так и с пациентами с коморбидной патологией. У пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением сферизация левых камер сердца сопровождалась достоверным ростом ИММЛЖ и ОТСЛЖ при отсутствии достоверных различий с контролем в значениях размера ЛЖ в диастолу.

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganaou A. (1992) (рис. 1) установлено, что среди пациентов группы СОАС нормальная геометрия ЛЖ встречалась практически в каждом втором случае (в 61% случаев), реже, в каждом пятом случае, регистрировался вариант концентрического ремоделирования ЛЖ (в 24,4% случаев), а гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ: концентрический и эксцентрический типы достаточно редко и в равном количестве случаев (в 7,3% случаев, соответственно).

Среди пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением нормальная геометрия ЛЖ встречалась редко — в 10% случаев и достоверно реже, чем среди пациентов с СОАС ($p<0,001$). Преобладающими типами ремоделирования ЛЖ в исследуемой группе являлись концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ — в каждом четвертом случае (в 30% и 40% случаев, соответственно), при этом концентрический вариант гипертрофии миокарда ЛЖ регистрировался достоверно чаще, чем среди пациентов с СОАС ($p<0,001$). Так же редко, как и в группе с СОАС в исследуемой группе формировался эксцентрический вариант гипертрофии миокарда ЛЖ (в 20,8% случаев). Таким образом, представленные данные могут свидетель-

Таблица 2

Показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с СОАС и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением (данные представлены в виде $M \pm SD$)

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
КДО, мл	89,2±27,57	135,9±12,4	123,7±11,9	0,001	0,001	0,01
КСО, мл	31,5±9,56	44,6±13,3	43,9±6,8	0,009	0,01	н.д.
КДОи, мл/м ²	46,7±12,9	71,4±8,9	55,9±9,4	0,0001	0,02	0,003
КСОи, мл/м ²	15,7±4,4	23,2±2,7	20,1±5,2	0,01	0,03	0,043
УО, мл	61,3±23,4	89,1±17,2	78,8±9,8	0,007	0,001	0,008
УОи, мл/м ²	32,3±11,7	46,8±9,5	35,7±5,1	0,004	0,018	0,001
ФВ, %	63,9±8,2	65,6±6,1	64,2±4,6	н.д.	н.д.	н.д.
ИСИР	95,7±19,9	62,3±20,1	59,6±18,9	0,001	0,004	н.д.
КСМС, дин/см ²	127,19±21,7	183,3±24,9	197±21,9	0,01	0,01	0,03
Ао пиковая скорость, м/с	0,98±0,08	1,09±0,06	1,1±0,3	н.д.	н.д.	н.д.

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение.

ствовать о более выраженном ремоделировании левых камер сердца у пациентов с коморбидной патологией с формированием преимущественно концентрического варианта гипертрофии миокарда ЛЖ.

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ у пациентов с СОАС и коморбидных лиц с СОАС и ожирением (табл. 2), наблюдался достоверный рост значений объемных показателей ЛЖ в сравнении с контролем. Об этом свидетельствовало повышение показателя КДОи, значения которого возрастали от 46,7±12,9 в группе контроля до 55,9±9,4 ($p=0,02$) в группе коморбидных лиц, и максимальных значений достигал в группе лиц с СОАС — 71,4±8,9 ($p=0,0001$). Отмечается сходная динамика показателя КСОи (15,7±4,4 в группе контроля, 20,1±5,2 в группе коморбидных лиц, максимальный показатель — 23,2±2,7 — в группе с СОАС, $p<0,05$). Вполне ожидаемым являлось повышение значений показателя УО и УОи в обеих клинических группах, при этом в большей степени среди пациентов СОАС ($p<0,01$). Изменения объемных показателей ЛЖ в клинических группах сопровождались нормальными значениями ФВ (63,9±8,2% в группе контроля, 65,6±6,1 в группе лиц с СОАС и 64,2±4,6 в группе коморбидных пациентов, $p>0,05$) и скорости аортального потока, что указывает на преобладающую роль структурно-геометрических характеристик ЛЖ в поддержании сердечного выброса и реализации закона Франка-Старлинга.

Однако для более точной оценки систолической функции ЛЖ в исследуемых группах был проведен анализ значений ИСИР. Сравнение этого показателя выявило соразмерное снижение в обеих изучаемых группах в сравнении с контролем (95,7±19,9 в группе контроля, 62,3±20,1 в группе лиц с СОАС и 59,7±19,9 в группе коморбидных пациентов, $p=0,001$). Ввиду того, что данный производный показатель позволяет

оценить сократимость миокарда ЛЖ в зависимости от степени его сферизации, то выявленные отличия у пациентов исследуемых групп в сравнении с контрольной могут свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики, неблагоприятных трендах в плане развития систолической дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования патологического процесса и, следовательно, раннем старении сердечной мышцы.

Подтверждением данного суждения могут служить и данные анализа средних значений показателя КСМС в исследуемых клинических группах. Так, установлено, что значения данного показателя оказались достоверно выше среди пациентов с СОАС и в его ассоциации с ожирением, в сравнении с контролем, при этом достоверно выше среди последних (127,19±21,7 в группе контроля, 183,3±24,9 в группе СОАС и 197±21,9 в группе коморбидных лиц с СОАС и ожирением, $p<0,05$).

На следующем этапе была проведена оценка диастолической функции ЛЖ у пациентов с СОАС и коморбидной ассоциацией СОАС с ожирением (табл. 3). При оценке диастолической функции ЛЖ были выявлены признаки нарушения активной релаксации миокарда ЛЖ у пациентов обеих клинических групп. Об этом свидетельствовали данные о снижении средних значений пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ в исследуемых группах в сравнении с контролем: 0,6 (0,3; 0,9) м/с в группе СОАС и 0,5 (0,4; 1) в группе СОАС с ожирением, против 0,8 (0,6; 1,5) в группе контроля, соответственно; ($p=0,04$). Анализ показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп, также выявил изменения в ряде исследуемых параметров в сравнении с таковыми в контроле. При анализе значений пиковой скорости позднего диастолического наполнения выявлено

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ сердца у пациентов с коморбидной ассоциацией СОАС и ожирения (данные представлены в виде Me (25;75))

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
Скорость E, м/с	0,8 (0,6; 1,5)	0,6 (0,3; 0,9)	0,5 (0,4; 1)	0,04	0,04	н.д.
Скорость A, м/с	0,5 (0,37; 0,7)	0,57 (0,2; 0,9)	0,65 (0,5; 0,8)	н.д.	н.д.	0,04
E/A	1,6 (0,9; 2)	1,1 (0,8; 1,4)	0,7 (0,6; 2)	0,01	0,01	0,02
КДНС, дин/см ²	47 (30; 59)	61 (49; 82)	70 (57; 91)	0,01	0,01	0,02

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля.

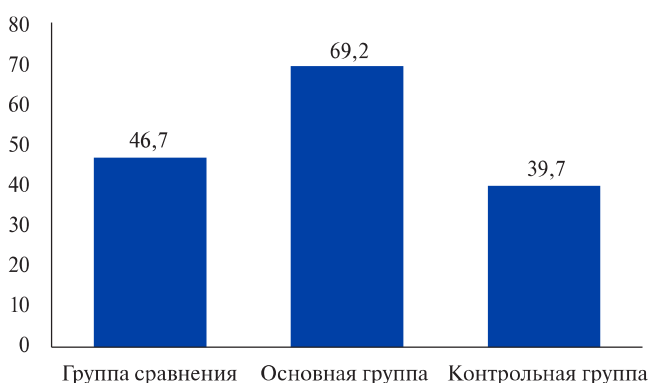


Рис. 2. Средний БВ пациентов исследуемых групп.

достоверное увеличение этого показателя в группе коморбидных лиц, которое отличалось как от здоровых лиц, так и пациентов с нарушениями дыхания во сне с нормальной массой тела: 0,5 (0,37; 0,7) м/с у здоровых, 0,57 (0,2; 0,9) м/с у лиц с СОАС и 0,65 (0,5; 0,8) м/с в группе СОАС+ожирение, соответственно; $p=0,04$). Кроме того, о повышении жесткости стенки ЛЖ, более выраженного в коморбидной клинической группе, свидетельствовало снижение показателя E/A от 1,6 (0,9; 2) в группе здоровых, до 1,1 (0,8; 1,4) в группе СОАС и 0,7 (0,6; 2) в группе СОАС+ожирение, соответственно; $p<0,05$. Дополнительным индикатором, свидетельствующим об имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ в обеих исследуемых группах в сравнении с контролем, является выявленное достоверное увеличение показателя динамического напряжения стенок ЛЖ в конце диастолы. Так, показатель КДНС прогрессивно возрастал от $47,1 \pm 13,13$ дин/см² в группе контроля, к $61 \pm 11,9$ дин/см² в группе лиц с СОАС и $70,4 \pm 6,05$ дин/см² в группе коморбидных лиц ($p=0,01$).

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих геометрию, систолическую и диастолическую функции ЛЖ в исследуемых группах, была выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести апноэ сна и значениями КДОи ЛЖ ($r=0,67$ ($p<0,05$)) в группе пациентов с СОАС. В группе коморбидных пациен-

тов регистрировалась положительные коррелятивные связи между ИМТ и КДОи $r=0,81$ ($p<0,05$), между ИАГ и КДОи — $r=0,76$ ($p<0,05$), между ИМТ и ТЗСЛЖ ($r=0,85$, $p<0,05$), между ИМТ и КСМС ($r=0,84$, $p<0,05$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи между КДНС и ТМЖП ($r=-0,65$, $p<0,05$), между КДНС и ТЗСЛЖ ($r=-0,74$, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии четкой связи между степенью тяжести апноэ сна в коморбидной ассоциации с ожирением и формированием гипертрофии миокарда ЛЖ с нарушением его диастолической функции и тенденцией к систолической дисфункции у пациентов, страдающих СОАС и с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением.

Для подтверждения нашей гипотезы о раннем старении сердца на заключительном этапе исследования был рассчитан средний биологический возраст пациентов в сравниваемых группах (рис. 2). В группе контроля биологический возраст (БВ) составил $39,7 \pm 5,1$ лет и не отличался достоверно от паспортного возраста. При сравнительном анализе показателя сердечного возраста в исследуемых группах отмечено превышение календарного возраста, что может служить подтверждением гипотезы о раннем старении сердца у пациентов нарушениями дыхания во сне и их коморбидной ассоциацией с избыточной массой тела. Так, пациенты с СОАС были на 6,5 лет старше паспортного возраста, показатель сердечного возраста составил $46,7 \pm 11,9$ лет ($p=0,019$). При оценке БВ пациентов с коморбидной патологией получены результаты, которые значительно отличались от здоровых лиц и пациентов с нарушениями дыхания во сне с нормальной массой тела. Их показатель сердечного возраста составил $69,2 \pm 9,3$ лет ($p=0,0001$) и превышал паспортный возраст в среднем на 27 лет. Результаты проведенного корреляционного анализа позволили выявить определенные взаимосвязи между БВ и показателями структурно-функциональной перестройки сердца. Так, в группе пациентов с СОАС установлена ассоциация между показателем сердечного возраста и ТМЖП ($r=0,64$, $p<0,05$). В группе пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожи-

рением сердечный возраст коррелировал с показателем КСОи ($r=0,77$, $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,97$, $p<0,05$), ТМЖП ($r=0,88$, $p<0,05$), ИММЛЖ ($r=0,99$, $p<0,05$), а также ОТС ЛЖ ($r=0,77$, $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи позволяют предположить, что формирование гипертрофии миокарда ЛЖ играет значимую роль в процессе раннего старения сердца при данной патологии. При этом у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением имеет место более раннее старение сердца, чем у пациентов с СОАС.

Обсуждение

Несмотря на определенные успехи в изучении эпидемиологических взаимосвязей между сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями дыхания во сне, данные о вкладе СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в ремоделирование сердца носят противоречивый характер. Так, результаты одного из крупнейших протоколов в области апноэ сна, Sleep Heart Health Study, указывают на существование определенной ассоциации между гипертрофией ЛЖ и нарушениями дыхания во сне, доминирующий вклад в которую вносит индекс апноэ/гипопноэ, наряду со степенью десатурации кислорода во время ночного сна [6]. Данные Yamagushi T, et al. напротив, опровергают влияние количества остановок дыхания во время сна на гипертрофию ЛЖ, однако авторами подчеркивается корреляция между степенью насыщенности крови кислородом и массой ЛЖ [7]. Результаты исследования Sleep Heart Health Study указывают на преобладание эксцентрического паттерна гипертрофии миокарда ЛЖ. При этом, гетерогенность выборки как по гендерному составу, этнической принадлежности, коморбидной патологии, так и, что немаловажно, возрасту (изучаемая когорта была старше, чем в настоящем исследовании, средний паспортный возраст составил 65 ± 12 лет), делают возможным предположение о взаимосвязи между СОАС и эксцентрической гипертрофией ЛЖ у ограниченной категории лиц, а именно пожилых полиморбидных пациентов. Данные Cioffe согласуются с результатами Sleep Heart Health Study только в части ассоциации СОАС и гипертрофии ЛЖ, при этом ведущим паттерном ремоделирования в данном исследовании являлась концентрическая гипертрофия [8]. Следует отметить, что в данном протоколе участвовали лица с различной сопутствующей СОАС патологией, в том числе артериальной гипертензией, сахарным диабетом, одним из основных органов-мишеней которых является сердце. Данные Кога свидетельствуют о ремоделировании сердца со снижением глобальной систолической функции, что по современным представлениям соответствует хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ, и указывают на возможную обратимость процесса ремоделирова-

ния на фоне СРАР-терапии, инициированной на ранних стадиях снижения сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с СОАС [9]. Итоги работы Bodez D, et al., напротив, вынуждают усомниться в изменениях систолической функции, но указывают на гипертрофию ЛЖ, нарушение его релаксации и диастолическую дисфункцию на фоне СОАС [10]. При этом невозможно исключить вклад сопутствующей патологии в процессы ремоделирования и изменения диастолической функции. У большинства пациентов была установлена артериальная гипертензия, а в процессе мультивариативного анализа не было выявлено взаимосвязей между ремоделированием и СОАС. Указанные ограничения существующих литературных данных, связанные с полиморбидностью, пожилым возрастом, неоднородным гендерным и этническим составом лимитируют представления о вкладе изолированных некоморбидных нарушений дыхания во сне в процессы ремоделирования сердца. При этом в доступной нам литературе не было обнаружено информации о влиянии апноэ сна на БВ.

Сведения о влиянии ассоциации СОАС и ожирения на структурно-функциональные изменения сердца носят ограниченный характер. В когортном исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study убедительно показаны взаимодействия между СОАС и ремоделированием ЛЖ, однако данные корреляционного анализа опровергли влияние ожирения [11]. Полученные Avelar результаты позволяют делать вывод о дилатационной гипертрофии у пациентов с указанной коморбидностью [12]. В то же время Heckbert, Morricone, Wong сообщают не только об увеличении объемов, но и толщины стенок ЛЖ, а также о преобладании концентрических вариантов гипертрофии миокарда ЛЖ над эксцентрическими [13-15].

Таким образом, несмотря на существующие литературные данные о патологии сердечно-сосудистой системы, вопросы вклада нарушений дыхания во сне и их коморбидной ассоциации с ожирением в ремоделирование и преждевременное старение сердца до настоящего времени остаются практически не изученными. Представленные результаты нашего исследования указывают на то, что у пациентов с нарушениями дыхания во сне и их коморбидной ассоциацией с ожирением имеет место увеличение сердечного возраста (биологического) по сравнению с возрастной нормой, а выявленные нарушения структурно-функционального состояния камер сердца свидетельствуют о раннем старении сердца. Так, установлено, что у пациентов с СОАС имеет место повышение БВ на 14% от значений календарного возраста, при этом показателем раннего старения сердца может служить наблюдаемое у данных пациентов формирование гипертрофии миокарда ЛЖ с развитием диастолической дисфункции в виде снижения эластичности и повышения жесткости миокарда.

В то же время, у коморбидных пациентов, нарушения дыхания во сне которых протекают на фоне избыточной массы тела, регистрируется увеличение сердечного возраста на 39% в сравнении с паспортным. При этом проявлением раннего старения сердца является формирование преимущественно концентрического варианта гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, а также тенденцией к снижению его систолической функции.

Проведенное нами исследование имеет определенные ограничения. Первое — это лимитированная статистическая мощность, связанная с размером выборки, которая имеет перспективы по преодолению при увеличении количества наблюдений. Второе — это невозможность установления точных причинно-следственных механизмов выявленных нами изменений, связанная с дизайном исследования, который носил обсервационный кросс-секционный характер. Однако такие механизмы могут быть изучены при лонгитудинальных клинических исследованиях в будущем. Еще одним ограничением является формирование групп, которое осуществлялось не из генеральной совокупности, а из лиц, обратившихся с целью диагностики нарушений дыхания во сне. Потому данные о стаже нарушений дыхания во сне, который потенциально способен оказывать влияние на ремоделирование в общей популяции, остаются неуточненными. Такой фактор может быть

учтен при планировании будущих клинических проспективных наблюдений.

Заключение

Результаты нашего исследования об особенностях ремоделирования сердца на фоне синдрома нарушений дыхания во сне и их коморбидной ассоциации с ожирением, могут явиться ключом к пониманию специфики раннего старения сердца у указанной категории лиц. Кроме того, полученные в ходе исследования данные позволяют рассматривать процесс ремоделирования левых камер сердца с формированием преимущественно гипертрофических вариантов гипертрофии миокарда ЛЖ и развитием диастолической дисфункции, в качестве независимых предикторов раннего старения сердца у пациентов с СОАС и ожирением молодого и среднего возраста. Немаловажное значение в клинической практике имеет и оценка истинного сердечного возраста сердца у лиц с СОАС и в коморбидной ассоциации с ожирением, позволяющая не только определить скорость биологического старения сердца, но и оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений при данной коморбидности.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;2:160-71. (In Russ.) Троицкая Е.А., Велькин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;2:160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
2. Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age. Mechanisms of aging of the vascular wall. *Methods of vascular age assessment. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;5:74-82. (In Russ.) Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;5:74-82. doi:10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
3. Drapkina OM, Fadeeva MV. Arterial aging as a cardiovascular risk factor. *Arterial hypertension*. 2014; 4:224-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2014;4:224-31.
4. Akasheva DU, Plokhova EV, Strazhesko ID, et al. Heartandage (PartII): clinical manifestations of ageing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;4:86-90. (In Russ.) Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., и др. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;4:86-90.
5. Brodovskaya TO, Grishenko OO, Usenko KP, et al. Early heart aging in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Ural medical academic science*. 2018;3:337-45. (In Russ.) Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Усенко К.П., и др. Раннее старение сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2018;3:337-45. doi:10.22138/2500-0918-2018-15-3-337-345.
6. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2008;117:2599-607. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.17892.
7. Yamaguchi T, Takata Y, Usui Y, et al. Nocturnal Intermittent Hypoxia Is Associated With Left Ventricular Hypertrophy in Middle-Aged Men With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Hypertension*. 2016;29:372-8. doi:10.1093/ajh/hpv115.
8. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *Journal of Hypertension*. 2010;28:1074-82.
9. Koga S, Ikeda S, Urata J, Kohno S. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men on Global Left Ventricular Myocardial Performance in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2008;101:1796-800. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.083.
10. Bodez D, Langa S, Meuleman C, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2015;108:480-90. doi:10.1016/j.acvd.2015.03.006.
11. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2016;39:1187-95. doi:10.5665/sleep.5828.
12. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass. *Hypertension*. 2007;49:34-9. doi:10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14.
13. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of American College of Cardiology*. 2006;48:2285-92. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072.
14. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obesity Research*. 2002;10:489-98.
15. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110:3081-7. doi:10.1161/01.CIR.0000147184.13872.