

УДК 616.12-008.1-072.7

*Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, К.П. Усенко,
И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина*

РАННЕЕ СТАРЕНИЕ СЕРДЦА НА ФОНЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*T.O. Brodovskaya, O.O. Grishenko, K.P. Usenko,
I.F. Grishina, T.F. Peretolchina*

EARLY HEART AGING IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. С возрастом происходят определенные структурные и функциональные изменения камер сердца, которые в настоящее время принято рассматривать в контексте концепции «старения сердца». На скорость старения могут оказывать влияние различные факторы. **Цель.** Проанализировать вклад синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в контексте концепции старения сердца. **Материалы и методы.** Обследовано 72 пациента мужского пола, средний возраст $39,3 \pm 7,1$ лет. Всем пациентам проведено кардиореспираторное мониторирование и эхокардиография. По результатам обследования сформированы 2 группы, основную группу составил 41 пациент с СОАС, группа контроля представлена 31 здоровым человеком. **Результаты.** У пациентов с СОАС выявлены изменения структуры и геометрии левых камер сердца, особенности систолической и диастолической функций, которые указывают на перегрузку как объемом, так и сопротивлением, гипертрофию левых камер сердца, сферизацию как левого желудочка, так и левого предсердия, доминирование эксцентрического паттерна ремоделирования, напряжение процессов адаптивной перестройки левых камер сердца. **Вывод.** СОАС можно рассматривать в качестве фактора раннего старения сердца.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, старение, ремоделирование сердца

Abstract. With aging, certain structural and functional heart changes are on, which are currently considered as the concept of «heart aging.» Aging can be influenced with various factors. **Objective.** To analyze obstructive sleep apnea syndrome (OSA) impact at early heart aging. **Material and methods.** A total of 72 male patients were examined, the average age being $39,3 \pm 7,1$ years. All patients underwent cardiorespiratory monitoring and echocardiography. Based on the results of the survey, 2 groups were formed, the main group consisted of 41 patients with OSA, the control group was represented by 31 healthy people. **Results.** In OSA patients were structural heart changes, systolic and diastolic functions features that indicate an overload with both volume and resistance, left ventricle hypertrophy, eccentric remodeling pattern. **Conclusion.** OSA can be considered as a factor of early heart aging.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, heart aging, remodeling

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Бродовская Татьяна Олеговна
tbrod80@gmail.com

Contact information of the author responsible for correspondence:

Tatyana O. Brodovskaya
tbrod80@gmail.com

Дата поступления 25.04.2018

Received 25.04.2018

Образец цитирования:

Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Усенко К.П., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Раннее старение сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна. Вестник

For citation:

Brodovskaya T.O., Grishenko O.O., Usenko K.P., Grishina L.F., Peretolchina T.F. Early heart aging in obstructive sleep apnea syndrome. Vestn. Ural. Med.

уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 337–345, DOI: 10,22138/2500-0918-2018-15-3-337-345

Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 337–345. DOI: 10,22138/2500-0918-2018-15-3-337-345 (In Russ)

Старение — это комплексный многофакторный процесс снижения функциональных способностей организма, вызываемый комплексом регуляторных, стохастических и генетических факторов. Разнообразные состояния способны как замедлить, так и ускорить этот процесс. К их числу можно отнести особенности гомеостаза, адаптационные возможности организма, средовые факторы. Угасание функциональных способностей организма происходит, начиная с 39 лет [1], дебютируют хронические заболевания, которые принято называть возраст-ассоциированными. К таким болезням относят и сердечно-сосудистую патологию. С возрастом происходят определенные структурные и функциональные изменения камер сердца, которые в настоящее время принято рассматривать в контексте концепции «старения сердца» (СС) [2, 3]. Последнее рассматривается на макроуровне, показателями которого являются процессы ремоделирования, нарушения систолической и диастолической функций [3, 4], а также клеточном и молекулярном уровнях [5, 6, 7]. Известно о влиянии апноэ сна на ремоделирование сердца [3]. Однако влияние нарушений дыхания во сне на старение сердца изучено недостаточно.

Цель

Проанализировать вклад синдрома обструктивного апноэ сна в контексте концепции старения сердца.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2013 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005).

Проведено одномоментное кросс-секционное исследование. Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом синдрома обструктивного апноэ сна. Критерии исключения из исследования — артериальная гипертензия, наличие сочетанных с артериальной гипертензией сердечно-сосудистых заболеваний (ассоциированных клинических состояний: ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности), сахарного диабета I и II типа, инфекционных, эндокринных, респираторных, психических и онкологических заболеваний, анемии, хронической болезни почек. Всем па-

циентам проводили общеклиническую оценку, кардиореспираторное мониторирование, эхокардиографическое исследование. Всего в исследование включено 72 пациента.

Синдром обструктивного апноэ сна оценивался методом кардиореспираторного мониторирования с применением портативного программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника 07 АД 3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия). Регистрировали 3 отведения электрокардиограммы (ЭКГ), интегральную реопневмограмму (с ЭКГ электродов) и актограмму, спирограмму и сатурацию кислорода крови (SpO₂). Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения «КТ Result 3», версия 3.4.206. Для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) применялись Практические клинические рекомендации Американской Академии Медицины Сна [8]. Выраженность нарушений дыхания во сне считалась значимой при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 5 в час, СОАС легкой степени при ИАГ 5–14 в час, СОАС средней степени тяжести при ИАГ 15–29 в час, СОАС тяжелой степени при ИАГ > 30 в час. Помимо ИАГ оценивалась средняя сатурация сна.

Оценка структурно-функциональных изменений проводилась по стандартному протоколу эхокардиографии в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2009 г.) и Европейскими рекомендациями по эхокардиографии (2015 г.). При оценке структурных характеристик определяли преимущественно состояние левых камер сердца. Изучали структуру левого предсердия, для чего определяли продольный размер левого предсердия (ПРЛП), поперечный размер левого предсердия (ППРЛП), индекс сферизации рассчитывался как соотношение ПРЛП и ППРЛП. Оценивали толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР) ЛЖ, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ, индекс сферичности (ИС) ЛЖ определялся как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi \cdot D^3/2$, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) = $0,8 \cdot (1,04 \cdot [(КДР + ТЗСД + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм. Индексирование показателей ММЛЖ выполнялось к значениям площади поверхности тела, вычисленной по номограмме Дюбуа, а также к росту в степени 2,7. Кроме массы миокарда левого желудочка индексировались значения КДО, КСО, КДР. Индекс относительной толщины (ОТ) рассчитывался по формуле $2 \cdot ТЗСЛЖ / КДР$ (ОТС ЛЖ 1).

Оценка типа ремоделирования проводилась в соответствии с Европейскими рекомендациями по эхокардиографии (2015). Систолическая функция ЛЖ оценивалась по следующим характеристикам: ударный объем (УО) как разность между КДО и КСО, минутный объем (МО) как произведение ЧСС и УО, фракция выброса (ФВ) как отношение разности КДО и КСО к КДО, конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [Devereux] $КСМС = \{0,98 * (0,334 * КСР * САД) / ТЗСЛЖ_{сист} * (1 + ТЗСЛЖ_{сист} / КСР) - 2\} * 10$; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $ИСИР = ФВ / ИС ЛЖ$ диаст. Дополнительно рассчитывалось общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле (среднее АД * 1332 * 60) / минутный объем крови

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному потоку. Анализировались пик раннего диастолического наполнения (Е), пик позднего диастолического наполнения (А), соотношение Е/А. Дополнительно рассчитывалось общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле (среднее АД * 1332 * 60) / минутный объем крови.

Математический анализ проведен в программе Statistica 10. Для описания полученных данных использовали методы непараметрической статистики — критерий Манна-Уитни — определяли медиану (Me), 10 и 90 процентиля (P10, P90), параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. Качественные признаки оценивались с применением критерия χ-квадрат. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмана для параметрических и непараметрических распределений соответственно. Принятый уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с поставленной целью все обследованные были разделены на 2 группы. В первую группу включен 41 человек с синдромом обструктивного апноэ (СОАС) сна, средний возраст $40,2 \pm 8,6$ лет. Значение индекса массы тела составило $22,7 \pm 2,3$ кг/м², индекса апноэ/гипноэ (ИАГ) — $12 \pm 1,7$ в час. Группа контроля представлена 31 здоровыми мужчинами в возрасте $37,1 \pm 11,6$ лет. Показатель индекса Кетле в группе контроля был $22,6 \pm 2,1$ кг/м², а ИАГ — $3,1 \pm 0,7$ в час ($p < 0,001$). Пациенты, составившие клинические группы, были сопоставимы по основным характеристикам.

На первом этапе была проведена оценка структурно-геометрических показателей левых камер сердца (таблица 1), которая установила изменение ге-

ометрии левого предсердия в виде перехода от эллипсоидной к сферической форме у пациентов основной группы. Значения индекса сферизации левого предсердия был значимо выше в основной группе $1,1 \pm 0,2$, чем в группе контроля $0,65 \pm 0,1$ ($p = 0,01$).

Таблица 1
Структурно-геометрические показатели левых камер сердца

Table 1
Structural Heart Characteristics

Показатель/ Indicator	Основная группа/ Research Group	Группа контроля/ Control Group	p
ИС ЛП/ LA Spherisity Index	$1,1 \pm 0,2$	$0,65 \pm 0,1$	0,01
КДР, мм / LVd	$53,2 \pm 5,2$	$46,8 \pm 4,2$	0,01
КДРи, мм/м ² / LVd index	$27,9 \pm 3,1$	$26,2 \pm 2,5$	0,03
КСР, мм/ LVs	$33,3 \pm 4,1$	$28,4 \pm 4,3$	0,047
ТМЖП, мм / IVS	$10,1 \pm 2,8$	$8,9 \pm 1,2$	0,009
ТЗСЛЖ, мм / PV	$9,8 \pm 3,2$	$8,4 \pm 0,9$	н.д.
ИММЛЖ, г/м ² / LVM	$97,8 \pm 11,7$	$77,9 \pm 24,7$	0,001
ИММЛЖ, гр/м ^{2,7} / LVM index	$40,1 \pm 9,7$	$24,29 \pm 7,3$	0,001
ОТС ЛЖ / RWT	$0,35 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,05$	н.д.
ИС ЛЖ /LV Spherisity Index	$1,09 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,08$	0,001

Выявлено преобладание размеров левого желудочка у мужчин с СОАС над показателями здоровых лиц. Так, конечно-диастолический размер составил $53,2 \pm 5,2$ мм и $46,8 \pm 4,2$ мм ($p = 0,01$). Аналогичные данные получены для показателя индексированного КДР, который оказался значимо выше в основной группе $27,9 \pm 3,1$ мм/м², чем в контрольной $26,2 \pm 2,5$ мм/м² ($p = 0,03$). Такие данные могут указывать на процессы ремоделирования левого желудочка.

Подтверждением структурно-геометрической перестройки и ремоделирования ЛЖ в группе СОАС являются данные толщины стенок левого желудочка, индекса массы миокарда и индекса сферичности ЛЖ. Установлено достоверное превышение значений толщины межжелудочковой перегородки на всем протяжении в основной группе $10,1 \pm 2,8$ мм, над показателями группы контроля $8,9 \pm 1,2$ мм ($p = 0,009$). Считаем важным отметить, что именно толщина межжелудочковой перегородки является маркером старения сердца в большей мере, чем толщина свободной стенки ЛЖ [6]. В отношении ТЗСЛЖ не было выявлено достоверных различий, но можно судить о тенденции к ее утолщению на фоне нарушений дыхания во сне. Результатом утолщения стенок левого желудочка является рост значений массы миокарда ЛЖ, индексированного к площади поверхности тела, который был значимо выше в основной группе $97,8 \pm 11,7$ г/м², чем в группе контроля $77,9 \pm 24,7$ г/м² ($p = 0,001$), а также массы миокарда ЛЖ, индексированного к росту в степени 2,7 ($40,1 \pm 9,7$ гр/м^{2,7} и $24,29 \pm 7,3$ гр/м^{2,7} соответственно). Установленные изменения свидетельствуют о развитии гипертрофии миокарда левого

желудочка у пациентов с СОАС. В то же время значения индекса сферичности левого желудочка, который составил $1,09 \pm 0,03$ в основной группе и $0,65 \pm 0,08$ в группе контроля, соответственно ($p=0,001$), указывают на изменение его геометрии от нормальной эллипсоидной формы к сферической, которое сопровождалось снижением значений относительной толщины стенок ЛЖ, оказавшееся несколько ниже в основной группе $0,35 \pm 0,06$, чем в группе контроля $0,36 \pm 0,05$. Представляется, что выявленные нами изменения указывают на процессы структурно-геометрической перестройки левых камер сердца, гипертрофию и ремоделирование левого желудочка с преобладанием процессов эксцентрификации.

На следующем этапе нами был проведен анализ систолической функции левого желудочка (таблица 2).

Таблица 2
Показатели систолической функции левого
желудочка сердца
Table 2
Left Ventricle Systolic Function

Показатель / Indicator	Основная группа / Research Group	Группа контроля / Control Group	p
КДО, мл / EDV	$135,8 \pm 12,5$	$89,3 \pm 27,56$	0,001
КСО, мл / ESV	$44,7 \pm 13,4$	$31,6 \pm 9,57$	0,001
КДОи, мл/м ^{2,7} / EDV index	$28,8 \pm 6,5$	$18,0 \pm 7,5$	0,01
КСОи, мл/м ^{2,7} / ESV index	$9,16 \pm 1,95$	$6,12 \pm 1,89$	0,01
УО, мл / SV	$69,1 \pm 25,2$	$61,2 \pm 23,1$	н.д.
УОи, мл/м ^{2,7} / SV index	$18,95 \pm 5,2$	$12,6 \pm 4,8$	0,04
МО, мл / MV	4574 ± 1017	3993 ± 1006	0,001
МОи, мл/м ^{2,7} / MV index	$952,9 \pm 205,2$	$831,2 \pm 203,1$	0,03
ФВ, % / EF	$65,7 \pm 7,1$	$64,01 \pm 8,19$	н.д.
КСМС, дин/см ² / ESMS	$139,2 \pm 25,1$	$126,92 \pm 22,2$	0,04
ИСИР / ISIR	$71,1 \pm 20,3$	$95,7 \pm 19,9$	0,01
Ао пиковая скорость, м/с / Aortic peak velocity	$1,09 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,07$	н.д.
ОПСС, дин.с.см ⁻⁵ / GPVR	1689 ± 281	1319 ± 173	0,01

У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна наблюдалась тенденция к увеличению абсолютных значений ударного объема левого желудочка ($69,1 \pm 25,2$ мл против $61,2 \pm 23,1$ мл в группе контроля соответственно; $p=0,8$) и достоверное возрастание минутного объема крови (4574 ± 1017 мл и 3993 ± 1006 мл соответственно, $p=0,001$). Т.е. за 1 минуту левый желудочек пациентов с СОАС прокачивал на 30% больший объем крови, чем левый желудочек здоровых лиц. После индексирования ударного и минутного объемов к росту в степени 2,7 было установлено, что указанные показатели достоверно выше у пациентов с апноэ сна. Так, УО в группе составил $18,95 \pm 5,2$ мл/м^{2,7} и $12,6 \pm 4,8$ мл/м^{2,7} ($p=0,04$) соответственно, а МОи — $952,9 \pm 205,2$ мл/м^{2,7} и $831,2 \pm 203,1$ мл/м^{2,7} ($p=0,03$). Анализ средних показателей объе-

ма левого желудочка выявил, что повышение ударного объема у пациентов с СОАС обеспечивается за счет изменения его геометрии. Нами установлены достоверные различия по таким показателям, как: конечно-диастолический объем левого желудочка (у основной группы при сравнении с контролем составил $101,8 \pm 12,5$ мл против $89,3 \pm 27,56$ мл соответственно), конечно-систолический объем ЛЖ ($44,7 \pm 13,4$ мл и $31,6 \pm 9,57$), индексированный КДО ($28,8 \pm 6,5$ мл/м^{2,7} и $18,0 \pm 7,5$ мл/м^{2,7}), индексированный КСО ($9,16 \pm 1,95$ мл/м^{2,7} и $6,12 \pm 1,89$ мл/м^{2,7}). Полученные результаты в совокупности с данными структурных показателей левого желудочка могут свидетельствовать об объемной перегрузке левого желудочка и возможном развитии эксцентрического ремоделирования на фоне апноэ сна. Вместе с тем значения общего периферического сосудистого сопротивления, которые были достоверно выше у пациентов с СОАС 1689 ± 281 дин.с.см⁻⁵, чем у здоровых лиц 1319 ± 173 дин.с.см⁻⁵ ($p=0,01$), указывают на дополнительную перегрузку сопротивлением у пациентов нарушениями дыхания во сне.

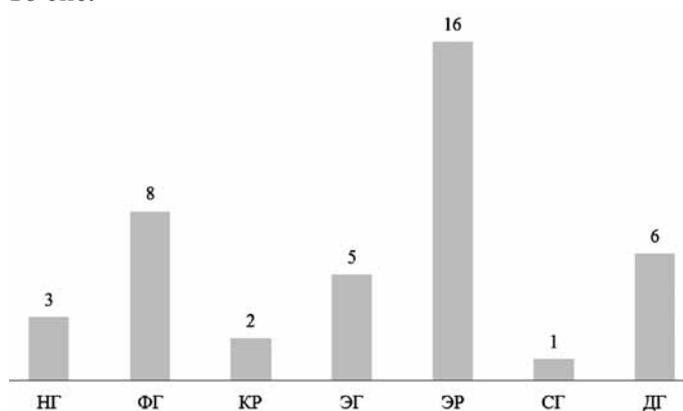


Рис. 1. Частота различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Fig. 1. Heart remodeling patterns rate is sleep apnea patients

При анализе типов ремоделирования получены следующие данные (рисунок 1). Результаты оценки типов ремоделирования левых камер сердца позволили установить следующие закономерности. У 95% обследованных наблюдались структурно-геометрические паттерны, характерные для ремоделирования левого желудочка. Последнее в 71% случаев связано с увеличением значений индексированного объема левого желудочка. Так в 41% наблюдений зарегистрировано эксцентрическое ремоделирование (ЭР), в 15,4% — дилатационная гипертрофия (ДГ), в 12,8% — эксцентрическая гипертрофия (ЭГ), в 2,5% — смешанная гипертрофия (СГ). У каждого пятого пациента паттерн был характерен для физиологической гипертрофии левого желудочка (ФГ), в 5% случаев установле-

но концентрическое ремоделирование (КР). У 5% наблюдений зарегистрирована нормальная геометрия левого желудочка.

Завершая обсуждение показателей систолической функции ЛЖ следует обратить внимание на то, что средние значения фракции выброса ЛЖ в группе СОАС достоверно не отличались от значений ФВ ЛЖ здоровых людей. Анализ средних значений показателей ИСИР и КСМС у пациентов с СОАС свидетельствует о напряженности механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики. Так, в исследуемой группе установлено снижение уровня ИСИР при сравнении с контрольной группой ($71,1 \pm 20,3$ против $95,7 \pm 19,9$ соответственно; $p=0,8$), а среднестатистические значения КСМС у пациентов с СОАС достоверно превышали аналогичные значения пациентов группы контроля ($139,2 \pm 25,1$ дин/см против $126,92 \pm 22,2$ дин/см соответственно; $p=0,047$).

Полученные нами данные, касающиеся структурно-функциональной перестройки левых камер сердца, свидетельствуют о сохранении закона Франка–Старлинга и адаптивном процессе ремоделирования камер сердца. При этом рост значений ударного и минутного объемов, миокардиального стресса на фоне изменения геометрии левых отделов сердца указывают на тенденции к переходу от адаптивного ремоделирования камер сердца к дезадаптивному.

На следующем этапе была проведена оценка диастолической функции (таблица 3).

Таблица 3
Показатели диастолической функции левого
желудочка сердца

Table 3
Left ventricle diastolic function markers

Показатель / Indicator	Основная группа / Research Group	Группа контроля / Control Group	p
Скорость E, м/с / E peak	$0,6 \pm 0,19$	$0,81 \pm 0,11$	0,042
Скорость A, м/с / A peak	$0,57 \pm 0,13$	$0,5 \pm 0,15$	0,7
E/A	$1,1 \pm 0,29$	$1,6 \pm 0,31$	0,03

Пациенты с СОАС характеризовались нарушением процессов активной релаксации ЛЖ в диастолу, подтверждением чему является достоверное снижение показателей скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ ($0,6 \pm 0,19$ м/с в основной группе и $0,81 \pm 0,11$ м/с в группе контроля, $p=0,042$). Подтверждением нарушения активного расслабления левого желудочка является снижение значений отношения пиковой скорости раннедиастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости позднедиастолического наполнения левого желудочка которое составило в исследуемой группе в среднем $1,1 \pm 0,29$, тогда как в контрольной группе $1,6 \pm 0,31$ соответственно; $p=0,03$).

Таким образом, у пациентов с синдромом обструк-

тивного апноэ сна выявлены изменения структуры и геометрии левых камер сердца, особенности систолической и диастолической функций, которые указывают на перегрузку как объемом, так и сопротивлением, гипертрофию левых камер сердца, сферизацию как левого желудочка, так и левого предсердия, доминирование эксцентрического паттерна ремоделирования. Выявленные клинические особенности можно рассматривать в концепции раннего старения сердца.

Обсуждение

Выявленные нами особенности структурно-функционального состояния сердца можно рассматривать в качестве доказательств возрастного ремоделирования у пациентов с СОАС. Отличительной особенностью старения является увеличение толщины стенок левого желудочка, установленное в исследованиях Framingham Heart Study и Baltimore Longitudinal Study on Aging [9]. Представляется, что синдром апноэ сна способен оказывать влияние на процесс утолщения стенок левого желудочка и, следовательно, раннее старение сердца. Повторяющиеся эпизоды апноэ во время сна являются причиной респираторной гипоксии. Интегральная роль в ответе на снижение концентрации кислорода принадлежит протеинам, известным как гипоксия-индуцируемые факторы 1α и 1β [10]. Под влиянием десатурации протеины повышают выработку эндотелина-1 [11]. Следствием чего является, во-первых, пролиферация гладкомышечных клеток сердца и сосудов, а во-вторых — повышение тонуса артерий и увеличение нагрузки сопротивлением, которое вносит дополнительный вклад в утолщение стенок ЛЖ и повышение массы миокарда.

В то же время вопросы развития возраст-ассоциированной гипертрофии ЛЖ остаются дискуссионными. С одной стороны, известно о повышении жесткости стенок артерий по мере старения и, следовательно, повышении постнагрузки на миокард левого желудочка и развитие гипертрофии [6, 12]. С другой стороны обсуждается апоптоз кардиомиоцитов и замещение их экстрацеллюлярным матриксом без увеличения частоты гипертрофии ЛЖ [13, 14]. Синдром обструктивного апноэ сна может оказывать собственное влияние как на повышение постнагрузки, так и на апоптоз кардиомиоцитов. В основе могут находиться несколько патогенетических механизмов. Так, известно об активации сосудистого эндотелиального фактора роста в условиях гипоксии, обуславливающей пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, артериосклероз, повышение нагрузки сопротивлением и гипертрофию миокарда ЛЖ. Независимый вклад в возрастное ремоделирование сердца на фоне СОАС вносит нейрогуморальная гиперактивация. Снижение парциального давления кислорода в крови на фоне угнетения легочной вентиляции из-за

коллапса верхних дыхательных путей, активирует хемо- и барорефлексы, симпатическую нервную систему, выброс катехоламинов. Результатом является повышение артериального давления, увеличение постнагрузки на сердце, утолщение стенок и гипертрофия ЛЖ. Ассоциация гипертрофии ЛЖ и СОАС подтверждается наблюдениями Chamí и Noda [15, 16].

Процессы апоптоза кардиомиоцитов на фоне СОАС могут потенцироваться провоспалительными цитокинами, такими как тумор-некротизирующий фактор, интерлейкины 6 и 8 [17]. Кроме того, одним из результирующих эффектов экспрессии гипоксия-индуцируемого фактора является активация стеарил-коэнзим А десатуразы, повышение синтеза жирных кислот и жировая дегенерация миокарда [11]. Кроме того, считаем важным отметить, что в условиях дефицита кислорода (на фоне прекращения легочной вентиляции из-за обструкции верхних дыхательных путей на фоне СОАС) кардиомиоциты пребывают в гипонергетическом состоянии, поскольку гликолиз прекращается с аэробного на неэффективный с точки зрения энергетического гомеостаза анаэробный. Это сопровождается не только сокращением синтеза АТФ, но внутриклеточным накоплением пировиноградной кислоты, восстановлением пирувата до молочной кислоты, сдвигом кислотно-основного баланса цитозоля кардиомиоцита в кислую сторону, повреждением мембран и клеточных органелл, т.е. фактически апоптозом или некрозом кардиомиоцитов. Адаптивной реакцией становится репаративное фиброзирование миокарда, повышение его жесткости, снижение релаксации левого желудочка и развитие диастолической дисфункции у пациентов с СОАС.

Именно нарушение диастолической функции является отличительным паттерном физиологического старения сердца [6, 13]. Наши результаты позволяют с уверенностью утверждать о существовании взаимосвязи между нарушением релаксации ЛЖ в диастоле и синдромом обструктивного апноэ сна. Такие наблюдения подтверждаются в исследовании Vague et al. на когорте пациентов с СОАС без сопутствующих ССЗ [18]. Watcher et al. установил ассоциацию диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) со степенью тяжести СОАС, которая составила 56,8% у больных легкой степенью СОАС и почти 70% у лиц со средним и тяжелым апноэ сна [19]. Группой авторов во главе с Bodez et al. подтверждается диастолическая дисфункция у пациентов с СОАС [20]. Исследователи также сообщают о том, что последняя, по видимому, необратима и не поддается лечению методом «золотого стандарта» лечения СОАС — СИПАП терапии. Аугментация диастолической дисфункции на фоне нарушений дыхания во сне может быть следствием прямого повреждения миокарда активными формами кислорода, которые приводят к интерстициальному фибро-

зу и, следовательно, повышению жесткости миокарда. [21]. Под влиянием избытка ионов водорода в условиях гипоксии нарастает проницаемость мембран лизосом, активация лизосомальных гидролаз, потенцирующих синтез простаноидов, эйкозаноидов, в процессе взаимного превращения которых возникают свободные радикалы [22]. Причиной избыточного образования свободных радикалов при гипоксии является блокада конечного звена дыхательной цепи в митохондриях, утечка электронов по пути следования к цитохромоксидазе, что приводит к одноэлектронному восстановлению кислорода с образованием его активных форм. Как известно, в условиях гипоксии усиливается трансформация ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу и образование супероксидного анионрадикала [23]. В то же время катехоаминовая гиперактивация, сопровождающая гипоксию любого генеза, вызывает усиление образования активных форм кислорода при аутоокислении адреналина. Повреждение мембран кардиомиоцитов и клеточных органелл активными формами кислорода замыкает патологический круг повреждения миокарда, его фиброзирования, нарушения релаксации, снижение диастолической функции и старения сердца у пациентов с СОАС.

Ремоделирование левого предсердия также относится к индикаторам старения сердца [6]. Патогенетическим ключом к пониманию процессов структурно-геометрических изменений левого предсердия является уже обсужденная ранее диастолическая дисфункция левого желудочка и перегрузка левого предсердия. Помимо нарушения процессов релаксации ЛЖ, СОАС вносит дополнительный вклад в перегрузку левого предсердия, и следовательно, ранее старение. В условиях гипоксии происходит экспрессия медиаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ответственных за повышение как пост- так и преднагрузки. Считаем важным обратить внимание на факт аугментации объемных показателей левого желудочка у пациентов с СОАС. В основе объемной перегрузки, по видимости, лежат несколько механизмов. Это уже описанное повышение экспрессии альдостерона и гиперволемиа. Кроме того, известно, что на фоне апноэ сна происходит форсирование респираторных усилий, что сопровождается альтернативой внутригрудного давления, следствием чего является механическое перерастяжение камер сердца, а также повышение венозного возврата. Индикатором объемной перегрузки и дилатации камер сердца выступает повышение экспрессии натрийуретического пептида, которое описано в исследовании Koga, установившем корреляцию между уровнем натрийуретического пептида и степенью тяжести СОАС у пациентов с нарушенной геометрией ЛЖ [24]. Наши результаты подтверждаются уже упоминавшимся исследованием Bodez et al, в котором установлено повышение распространен-

ности дезадаптивного ремоделирования у пациентов мужского пола с СОАС [20]. Кого, напротив, сообщает о возможности обратимого ремоделирования сердца при условии инициации СИПАП терапии на ранних стадиях ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

Таким образом, нарушения дыхания во сне могут вносить собственный вклад в раннее старение сердца. Фактическими доводами сердечной прогерии у пациентов с СОАС являются изменение геометрии камер сердца, толщина стенок левого желудочка и его гипертрофия, нарушение диастолической функции. Вместе с тем, синдром обструктивного апноэ сна обнаруживает дополнительное влияние на объемную

перегрузку и перегрузку сопротивлением левого желудочка, эксцентрические паттерны ремоделирования, а также напряжение механизмов структурной и геометрической адаптации.

Вывод

Выявленные в исследовании изменения указывают на вклад синдрома обструктивного апноэ сна в преждевременное старение сердца. Пациентам с СОАС может быть рекомендовано проведение скрининговой эхокардиографии с целью выявления ремоделирования с последующим включением в группу диспансерного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartzokis G., Lu P.H., Tingus K et al. Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiology of Aging*. 2010. Vol. 8. P. 1554–1562. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.015.
2. Chiao Y.A., Rabinovich P.S. The aging heart. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015. Vol. 5. P.a025148. doi: 10.1101/cshperspect.a025148.
3. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophysical Reviews*. 2017. Vol. 9. P.131–137. Doi: 10.1007/s12551-017-0255-9
4. Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2012. Vol. 1. P. 143–164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011.
5. Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н. и др. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. № 1. С. 88-94.
6. 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. С.86-90.
7. Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д. и др. Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. № 5. С.91-96.
8. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G., et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015. Vol.7. P.773–827. doi: 10.5664/jcsm.4858.
9. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 346–354. doi:10.1161/01.
10. Foster G.E., Poulin M.J., Hanly P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Experimental Physiology*, 1992. Vol.1. P. 51–65.

REFERENCES

1. Bartzokis G., Lu P.H., Tingus K et al. Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiology of Aging*. 2010. Vol. 8. P. 1554–1562. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.015.
2. Chiao Y.A., Rabinovich P.S. The aging heart. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015. Vol. 5. P.a025148. doi: 10.1101/cshperspect.a025148.
3. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophysical Reviews*. 2017. Vol. 9. P.131–137. Doi: 10.1007/s12551-017-0255-9
4. Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2012. Vol. 1. P. 143–164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011.
5. Akasheva D.U, Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N. et al. Heart and Age (Part I): Theories of Aging, Morphological Changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013. No. 1. P. 88-94. (InRuss.)
6. Akasheva D.U, Plokhova E.V., Strazhesko I.D. et al. Heart and age (part II): clinical manifestations of aging. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013. № 4. P.86-90. (InRuss.)
7. Akasheva D.U, Plokhova E.V., Strazhesko I.D. et al. Heart and age (part III): methods of influence on aging processes. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013. N. 5. P.91-96. (InRuss.)
8. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G., et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015. Vol.7. P.773–827. doi: 10.5664/jcsm.4858.
9. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 346–354. doi:10.1161/01.
10. Foster G.E., Poulin M.J., Hanly P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Experimental Physiology*, 1992. Vol.1. P. 51–65.

11. Ziello J.E., Jovi I.S., Huan Y. Hypoxia-InducibleFactor(HIF)-1RegulatoryPathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia. *Yale journal of biology and medicine*,2007. Vol,80.P,51-60.

12. Nilsson P.M. Early vascular aging: consequences and prevention. *Vascular Health and Risk Management*. 2008. Vol,3. P,547-552.

13. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophysical Review*. 2017. Vol. 9. P. 131–137. doi: 10,1007/s12551-017-0255-9

14. Nikitin N.P., Loh P.H., de Silva R. et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 1. P. 76–83.

15. Chami H.A., Devereux R.B., Gottdiener J.S et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing the sleep heart health study. *Circulation*. 2008. Vol,20. P. 2599-2607. doi: 10,1161/CIRCULATIONAHA,107,717892.

16. Noda A., Okada, T., Yasuma F. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995. Vol. 6. P. 1538-1544.

17. Calvin A.D., Albuquerque F.N., Lopez-Jimenez F. et al. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation and the Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009. Vol,7. P. 271–278. doi: 10,1089/met,2008,0093

18. Baguet J-P., Barone-Rochette G., Lévy P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2010.Vol,6. P. 1323-1329. doi: 10,1183/09031936,00165709.

19. Wachter R., Lüthje L., Klemmstein D. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *European Respiratory Journal*. 2013.Vol. 2. P. 376-383. doi: 10,1183/09031936,00218211.

20. 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. *Archive of Cardiovascular Disease*. 2015. Vol. 10.P,480-490. doi: 10,1016/j.acvd,2015,03,006.

21. Miwa Y., Sagaguri T. Hypoxia-Induced Cardiac Remodeling in Sleep Apnea Syndrome: Involvement of the Renin Angiotensin - Aldosterone System. *Hypertension Research*. 2007. Vol. 30.P,1147–1149. doi: 10,1291/hypres,30,1147.

22. Зайчик А.Ш., Гурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. А.Ш. Зайчик, Л.П. Гурилов. - Основы патохимии. - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - 687с. - с,363-364.

23. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные*

11. Ziello J.E., Jovi I.S., Huan Y. Hypoxia-InducibleFactor(HIF)-1RegulatoryPathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia. *Yale journal of biology and medicine*,2007. Vol,80.P,51-60.

12. Nilsson P.M. Early vascular aging: consequences and prevention. *Vascular Health and Risk Management*. 2008. Vol,3. P,547-552.

13. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophysical Review*. 2017. Vol. 9. P. 131–137. doi: 10,1007/s12551-017-0255-9

14. Nikitin N.P., Loh P.H., de Silva R. et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 1. P. 76–83.

15. Chami H.A., Devereux R.B., Gottdiener J.S et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing the sleep heart health study. *Circulation*. 2008. Vol,20. P. 2599-2607. doi: 10,1161/CIRCULATIONAHA,107,717892.

16. Noda A., Okada, T., Yasuma F. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995. Vol. 6. P. 1538-1544.

17. Calvin A.D., Albuquerque F.N., Lopez-Jimenez F. et al. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation and the Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009. Vol,7. P. 271–278. doi: 10,1089/met,2008,0093

18. Baguet J-P., Barone-Rochette G., Lévy P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2010.Vol,6. P. 1323-1329. doi: 10,1183/09031936,00165709.

19. Wachter R., Lüthje L., Klemmstein D. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *European Respiratory Journal*. 2013.Vol. 2. P. 376-383. doi: 10,1183/09031936,00218211.

20. 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. *Archive of Cardiovascular Disease*. 2015. Vol. 10.P,480-490. doi: 10,1016/j.acvd,2015,03,006.

21. Miwa Y., Sagaguri T. Hypoxia-Induced Cardiac Remodeling in Sleep Apnea Syndrome: Involvement of the Renin Angiotensin - Aldosterone System. *Hypertension Research*. 2007. Vol. 30.P,1147–1149. doi: 10,1291/hypres,30,1147.

22. Zaichik A.Sh., Gurilov L.P. Fundamentals of general pathology. Part 2. / A.Sh. Zaichik, L.P. Gurilov. - Fundamentals of pathochemistry. - Spb .:ELBI, 2000. – 687p. (InRuss.)

23. Bizenkova M.N., Romantsov M.G, Chesnokova N.P. Metabolic effects of antioxidants in acute hypoxic

исследования. 2006. № 1. С. 17-21.

24. 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. Vol. 12. P. 1796-1800. doi: 10,1016/j.amjcard,2008,02,083.

hypoxia. *Fundamental research*. 2006. № 1. P. 17-21. (InRuss.)

24. 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. Vol. 12. P. 1796-1800. doi: 10,1016/j.amjcard,2008,02,083.

Авторы

Бродовская Татьяна Олеговна
Уральский государственный медицинский университет
К.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики
Российская Федерация, 620039 Екатеринбург пер. Суворовский, д. 5
tbrod80@gmail.com

Грищенко Ольга Олеговна
Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
Врач
Российская Федерация, 121002, г. Москва, Серебряный переулоч, д.4
olga.nov@mail.ru;

Усенко Ксения Павловна
Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловская областная больница №2
Врач
Российская Федерация, 620000, г. Екатеринбург, ул. Набережная рабочей молодежи, д. 3
kpus@bk.ru

Гришина Ирина Федоровна
Уральский государственный медицинский университет
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики
Российская Федерация, 620039 Екатеринбург пер. Суворовский, д. 5
grishina@edc.nexcom.ru

Перетолчина Татьяна Федоровна
Уральский государственный медицинский университет
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эстетической медицины
Российская Федерация, 620000 Екатеринбург, ул. Шейнкмана 21
2019806@bk.ru

Authors

Tatyana O. Brodovskaya
Ural State Medical University
Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department
Russian Federation, 620039 Yekaterinburg, Suvorovsky pereulok, 5
tbrod80@gmail.com

Olga O. Grischenko
Federal State Institution «Central Military Clinical Hospital named P.V. Mandryka
MD
Russian Federation, 121002, Moscow, Serebryanyj pereulok, 4
Olga.nov@mail.ru

Kseniya P. Usenko
State Sverdlovsk Region Hospital №2
MD
Russian Federation, 620000, Yekaterinburg, ul. Naberezhnaya rabochej molodezhi, d. 3
kpus@bk.ru

Irina F. Grishina
Ural State Medical University
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics
Russian Federation, 620039 Yekaterinburg, Suvorovsky pereulok, 5
Grishina@edc.nexcom.ru

Tatyana F. Peretolchina
Ural State Medical University
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Esetics Medicine
Russian Federation, 620000 Yekaterinburg, ul. Sheinkmana 21
2019806@bk.ru