

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЕГО ТЯЖЕСТИ И ВЫРАЖЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В.В. Щекотов, Т.И. Янкина, Е.В. Жижилев

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Контакты: Владимир Валерьевич Щекотов healthpro@mail.ru

Цель исследования — оценка характера и степени выраженности влияния метаболического синдрома (МС) и тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на структурно-функциональные изменения миокарда.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов обоего пола, средний возраст $49,62 \pm 9,87$ года. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от степени тяжести СОАС. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей, кардиореспираторное мониторирование, биохимические исследования.

Результаты. Средний показатель индекса массы тела у обследованных больных составил $34,52 \pm 4,91$ кг/м². При тяжелом апноэ отмечено достоверное увеличение абдоминального перераспределения жировой ткани ($p = 0,005$), повышение уровней систолического и диастолического артериального давления, мочевой кислоты, прогрессирование нарушений липидного профиля и инсулинорезистентности ($p < 0,05$). При тяжелом СОАС зарегистрированы более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка и снижение его систолической функции ($p < 0,05$). Частота встречаемости диастолической дисфункции I типа была ниже в группе легкого апноэ (30% пациентов) по сравнению с таковой у больных с тяжелым апноэ — 67% обследуемых ($p = 0,01$).

Заключение. Выявленные структурно-функциональные изменения миокарда обусловлены степенью выраженности СОАС и влиянием компонентов МС. В связи с недостаточной эффективностью проведенной у больных с МС антигипертензивной и гиполлипидемической терапии необходимо осуществление диагностики СОАС и определение степени его тяжести с целью коррекции.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, метаболический синдром

RSTRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE HEART IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME DEPENDING ON ITS SEVERITY AND THE MAGNITUDE OF METABOLIC SYNDROME

V.V. Shchekotov, T.I. Yankina, E.V. Zhizhilev

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy

Objective: to assess the nature and degree of the impact of metabolic syndrome (MS) and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) severity on myocardial structural and functional changes.

Subjects and methods. The study covered 80 patients of both sexes, whose mean age was 49.62 ± 9.87 years. The patients were divided into 3 groups according to the severity of OSAS. All the patients underwent general clinical examination with anthropometric measurements, as well as cardiorespiratory monitoring and biochemical studies.

Results. The mean body mass index in the examinees was 34.52 ± 4.91 kg/m². In severe apnoea, there was a significant increase in abdominal adipose tissue redistribution ($p = 0.005$), an elevation in systolic and diastolic blood pressures and uric acid levels, progression of impaired lipid profile and insulin resistance ($p < 0.05$). More significant hypertrophy of the left ventricle and its reduced systolic function were recorded in severe OSAS ($p < 0.05$). The frequency of type 1 diastolic dysfunction was lower in the mild apnoea group (30% of the patients) than that in the severe apnoea group (67%) ($p = 0.01$).

Conclusion. The found myocardial structural and functional changes are due to the degree of OSAS and to the impact of MS components. Due to inadequately effective antihypertensive and hypolipidemic therapy performed in patients with MS, it is necessary to diagnose OSAS and to define the degree of its severity for its correction.

Key words: obstructive sleep apnoea syndrome, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, metabolic syndrome

Введение

В многоцентровых исследованиях показано, что храп и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) могут быть факторами риска возникновения артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и проводимости, сердечной недостаточности и мозгового инсульта. Механизм действия СОАС на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер, основную роль играют гипоксия, гиперкапния и повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы [1, 2]. Согласно современным представлениям хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — сложный процесс, вызванный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к развитию систолической и/или диастолической дисфункции миокарда желудочков. Он проявляется нарушениями гемодинамики и нейроэндокринной регуляции.

По данным литературы, из 203 пациентов с ХСН 2–3-го класса по классификации NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40% в 88 (43%) случаях был выявлен СОАС [3].

В связи с изложенным выше несомненный интерес представляет вопрос о выраженности метаболического синдрома (МС) и влиянии СОАС на формирование структурно-функциональных изменений миокарда, являющихся основой ХСН.

Цель исследования — изучение структурно-функциональных особенностей сердца у больных с СОАС в зависимости от степени его тяжести и выраженности МС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 80 пациентов в возрасте от 32 до 70 лет (в среднем $49,62 \pm 9,87$ года): 60 (75%) мужчин и 20 (25%) женщин.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле. Для оценки абдоминального типа ожирения определяли отношение объема талии / объем бедер (ОТ/ОБ). Артериальное давление (АД) измеряли при визите в клинику по методу Короткова — офисное АД (тонометр механический AG-20 Стандарт фирмы Microlife, Швейцария). Содержание компонентов липидного спектра, глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-пептида, инсулина, мочевой кислоты (МК) определяли общепринятыми методами. Инсулинорезистентность оценивали по косвенному индексу НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment): $НОМА-IR = \text{глюкоза плазмы} \times \text{инсулин плазмы натощак} / 22,5$. Инсулинорезистентность устанавливали при значениях $НОМА-IR > 2,77$.

Наличие МС оценивали в соответствии с Рекомендациями экспертов Всероссийского научного

общества кардиологов по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр) [4]. Основным признаком МС считали центральный (абдоминальный) тип ожирения: ОТ > 80 см у женщин и > 94 см — у мужчин. К дополнительным критериям относили наличие АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов — ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение содержания холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности — ЛПВП (< 1 ммоль/л у мужчин, < 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3 ммоль/л, гипергликемию (содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования МС.

Для подтверждения диагноза и уточнения степени тяжести СОАС проводили кардиопульмональное мониторирование с помощью скрининговой системы Breas SC 20 (Швеция). Рассчитывали индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — сумму событий гипопноэ и апноэ, регистрируемых за 1 ч сна. По современным представлениям, диагноз обструктивного апноэ/гипопноэ устанавливают при значениях ИАГ > 5. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна [7] при ИАГ 5–15 выставляли диагноз легкой, 15–30 — средней, > 30 — тяжелой степени СОАС.

Для оценки состояния функции миокарда ЛЖ (МЛЖ) пациентам проводили эхокардиографию (ЭхоКГ). Регистрацию изучаемых параметров выполняли на приборе HITACHI EUB 5500 (Япония). Оценку структурных и функциональных изменений сердца осуществляли в М- и В-режимах. Рассчитывали массу МЛЖ (ММЛЖ) по формуле R.V. Devereux, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом [5], индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ.

В соответствии с принципами A. Ganau et al. [6] определяли концентрическое ремоделирование МЛЖ (КРМЛЖ) при $ОТС \geq 0,45$ ед. и $ИММЛЖ > 110$ г/м², эксцентрическую гипертрофию МЛЖ (ЭГМЛЖ) — при $ОТС < 0,45$ ед. и $ИММЛЖ \geq 110$ г/м².

Для изучения диастолической функции ЛЖ при осуществлении доплер-ЭхоКГ оценивали трансмитральный диастолический поток по следующим показателям: максимальная скорость быстрого диастолического наполнения — E (м/с), максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу левого предсердия — A (м/с) и индекс E/A. Нормальная величина индекса E/A — 1–2.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2003, Biostat, Statistica 6.0. Для проверки значимости различий при нормальном рас-

пределении признака применяли критерий Стьюдента, а при отсутствии такового – непараметрические ранговые критерии Манна–Уитни. Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ИМТ обследуемых пациентов был равен от 26 до 44 (в среднем $34,52 \pm 4,91$) кг/м². Висцеральное ожирение диагностировано у 97,5% больных. Офисное систолическое АД (САД) в среднем составило $156,70 \pm 22,10$, диастолическое (ДАД) – $98,07 \pm 14,71$ мм рт. ст. Средний уровень ТГ был $2,44 \pm 1,54$, ЛПНП – $3,63 \pm 0,68$ ммоль/л. Все пациенты имели ИАГ >5 .

В зависимости от степени тяжести СОАС обследуемые пациенты были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные с легкой ($n=22$), во 2-ю – средней ($n=22$), в 3-ю – тяжелой ($n=36$) степенью СОАС.

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, не наблюдалось достоверных различий в значении ИМТ. Однако при повышении степени тяжести апноэ отмечали достоверное увеличение окружности шеи ($p=0,04$), ОТ ($p=0,02$) и прогрессирование абдоминального перераспределения жировой ткани ($p=0,005$). При апноэ средней и тяжелой степени зафиксировано возрастание уровней САД, ДАД, МК, нарушений липидного профиля и индекса инсулинорезистентности ($p < 0,05$, табл. 1).

Данные о структуре систолической и диастолической функций сердца представлены в табл. 2. При тяжелой степени СОАС зарегистрировано достоверное

уменьшение основного показателя систолической функции – ФВ с $65,27 \pm 2,39$ в группе легкого апноэ до $62,13 \pm 3,68\%$ ($p=0,002$) – в группе тяжелого. При сравнении групп с легкой и тяжелой степенью СОАС отмечено нарастание ИММЛЖ со $142,46 \pm 25,74$ до $165,31 \pm 34,49$ г/м² ($p=0,022$). Гипертрофия МЛЖ (ГМЛЖ) в группе пациентов с легкой степенью СОАС выявлена в 73% ($n=16$) случаев, со средней и тяжелой степенью – в 91% ($n=20$) и 100% ($n=36$) соответственно ($p=0,004$). КРМЛЖ в 1-й группе наблюдалось у 36%, во 2-й – у 44%, в 3-й – у 62% больных ($p=0,09$). Наличие признаков диастолической дисфункции I типа в 1-й группе отмечено у 30%, в 3-й – у 67% обследованных пациентов ($p=0,014$).

Проведен корреляционный анализ зависимости показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда, от степени тяжести СОАС. Установлено, что увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ происходило при усугублении десатурации ($r=0,31$, $p=0,007$ и $r=0,35$, $p=0,002$ соответственно) и повышении ИАГ ($r=0,31$, $p=0,005$ и $r=0,49$, $p < 0,001$). Выявлена негативная корреляция сатурации и ТЗСЛЖ ($r=-0,36$, $p=0,024$), ТМЖП ($r=-0,29$, $p=0,015$), ММЛЖ ($r=-0,29$, $p=0,009$). Среди обследованных больных отмечено увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ при повышении индекса апноэ – ИА ($r=0,31$, $p=0,007$ и $r=0,32$, $p=0,004$) и ИАГ ($r=0,30$, $p=0,006$ и $r=0,29$, $p=0,02$). При нарастании ИА и ИАГ зафиксировано снижение основного показателя ФВ ($r=-0,27$, $p=0,02$ и $r=-0,29$, $p=0,01$ соответственно). Обнаружена корреляция нарушений дыхания во сне и диастолической функции сердца: десатурации с Е/А ($r=-0,31$, $p=0,03$), ИА и ИАГ с Е/А ($r=-0,38$, $p=0,006$ и $r=-0,35$, $p=0,01$).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СОАС легкой, средней и тяжелой степени

Показатель	Степень тяжести СОАС			p_1	p_2	p_3
	легкая ($n=22$)	средняя ($n=22$)	тяжелая ($n=36$)			
ОХС, ммоль/л	$5,42 \pm 0,65$	$5,94 \pm 0,83$	$6,06 \pm 1,10$	0,04	0,92	0,02
ЛПНП, ммоль/л	$3,27 \pm 0,76$	$3,80 \pm 0,54$	$3,82 \pm 0,79$	0,04	0,65	0,03
ЛПОНП, ммоль/л	$0,71 \pm 0,42$	$1,09 \pm 0,47$	$1,23 \pm 0,79$	0,05	0,64	0,003
ЛПВП, ммоль/л	$0,61 \pm 0,55$	$0,99 \pm 0,37$	$1,16 \pm 0,82$	0,04	0,82	0,004
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,87$	$2,73 \pm 0,95$	$3,00 \pm 1,85$	0,008	0,70	0,03
Индекс атерогенности	$3,46 \pm 1,39$	$4,54 \pm 0,53$	$4,66 \pm 0,97$	0,05	0,83	0,05
Урикемия	$340,10 \pm 79,25$	$386,0 \pm 82,4$	$454,83 \pm 96,32$	0,22	0,43	0,04
НОМА-IR	$3,49 \pm 3,77$	$4,32 \pm 1,07$	$12,98 \pm 14,11$	0,08	0,03	0,003

Примечание. ОХС – общий ХС, ЛПОНП – липопротеиды относительно низкой плотности.

Здесь и в табл. 2: p_1 – сравнение групп легкой и средней, p_2 – средней и тяжелой, p_3 – легкой и тяжелой степеней тяжести.

Аналогичные результаты получены при сравнении индекса абдоминального ожирения ОТ/ОБ и размера левого предсердия ($r=0,29, p=0,01$), ТМЖП ($r=0,53, p<0,001$), ТЗСЛЖ ($r=0,52, p<0,001$), ММЛЖ ($r=0,56, p<0,001$), ИММЛЖ ($r=0,28, p=0,01$).

Также выявлено, что уровень базального инсулина и значение индекса НОМА-IR находятся в прямой корреляционной зависимости от ТЗСЛЖ и ТМЖП НОМА-IR и ТМЖП ($r=0,47, p=0,0004$); НОМА-IR и ТЗСЛЖ ($r=0,50, p=0,002$).

Обсуждение

В последние годы накоплены многочисленные данные клинических наблюдений и научных исследований о том, что СОАС приводит к увеличению риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Ремоделирование ЛЖ негативно влияет на продолжительность жизни пациентов, имеющих патологию сердечно-сосудистой системы, а также потенцирует развитие недостаточности кровообращения и может стать причиной внезапной коронарной смерти. Формирование структурно-функциональной основы ХСН у пациентов с СОАС в сочетании с АГ и метаболическими нарушениями является мультифакторным процессом. Возможен двойной механизм развития ГМЛЖ. Причиной возникновения ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ может являться достоверно более высокое АД, имевшее место при тяжелом апноэ. Кроме того, появление структурно-функциональных изменений миокарда может быть обусловлено как патологическим действием гиперинсулинемии [8, 9], так и влиянием

избыточной массы тела [10, 11]. Кроме того, существенный вклад вносит повышение трансмурального давления ЛЖ вследствие колебаний внутригрудного давления, сопровождающих СОАС. J. Hedner et al. [12] было установлено наличие ГМЛЖ у пациентов с СОАС, не имеющих АГ и каких-либо других органических заболеваний сердца. По мнению авторов, это обусловлено повторными увеличениями постнагрузки на ЛЖ вследствие колебаний АД в течение ночи, что приводит к напряжению стенок ЛЖ и усилению тонуса симпатической нервной системы и оказывает прямое трофическое воздействие на миокард.

ГМЛЖ, формирующаяся на стадии легкого апноэ, носит компенсаторный характер и за счет изменений условий наполнения ЛЖ на протяжении какого-то времени может определять сохранность ФВ. Данные об увеличении ИММЛЖ, выраженности ГМЛЖ и частоты концентрической ГМЛЖ при прогрессировании СОАС, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами О.П. Ротаря и соавт. [13]. Изменения, выявленные у больных с тяжелым апноэ, позволяют предполагать наличие независимого аддитивного влияния СОАС на развитие ремоделирования миокарда.

Нами установлено, что систолическая функция миокарда при СОАС по отношению к норме не снижается при любой степени тяжести апноэ, хотя имеется достоверное уменьшение данного показателя при тяжелой степени заболевания по отношению к легкой. В то же время диастолическая функция миокарда оказывается сниженной уже при СОАС средней тяжести по отношению к апноэ легкого течения. При

Таблица 2. Показатели структуры и функции сердца у пациентов с СОАС легкой, средней и тяжелой степени

Показатель	Степень тяжести СОАС			P_1	P_2	P_3
	легкая (n=22)	средняя (n=22)	тяжелая (n=36)			
ТМЖП, см	1,15±0,10	1,26±0,19	1,31±0,20	0,041	0,537	0,006
ТЗСЛЖ, см	1,13±0,12	1,25±0,20	1,33±0,13	0,074	0,039	< 0,05
ФВ, %	65,27±2,39	63,27±6,96	62,13±3,68	0,849	0,071	0,002
ММЛЖ, г	293,16±60,02	340,45±86,34	366,76±79,85	0,424	0,230	0,002
ИММЛЖ, г/м ²	142,46±25,74	158,25±39,66	165,31±34,49	0,424	0,204	0,022
ОТС, см	0,44±0,05	0,47±0,08	0,49±0,06	0,238	0,097	0,001
Е, м/с	0,72±0,26	0,67±0,16	0,65±0,10	0,04	0,19	0,03
А, м/с	0,57±0,11	0,64±0,09	0,69±0,10	0,04	0,05	< 0,05
Е/А	1,36±0,57	1,10±0,41	0,97±0,27	0,02	0,70	0,02

Примечание. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

тяжелой степени СОАС отмечено снижение функций трансмитрального кровотока по сравнению с нормой.

Заключение

У больных с СОАС тяжелой степени ремоделирование сердца характеризуется более значимыми изменениями: наличием высокого ИММЛЖ и уве-

личением степени выраженности ГМЛЖ, частым КРМЛЖ, снижением систолической функции и возникновением диастолической дисфункции. Возникновение структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с СОАС обусловлено не только степенью выраженности апноэ, но и влиянием компонентов МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.М., Захаров В.Н., Горенкова М.Н., Воронин И.М. Обструктивные нарушения дыхания во время сна и нарушения сердечного ритма. *Терапевтический архив* 2004;76(3):55–9.
2. Ерошина В.А., Бузунов Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. М., 2004.
3. Doherty J.U., Liang C.S. Arterial hypoxemia in awake dogs. Role of the sympathetic nervous system in mediating the systemic hemodynamic and regional blood flow responses. *Lab Clin Med* 1984;104:665–77.
4. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). М., 2009.
5. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–8.
6. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1550–8.
7. Hosselet J., Ayappa I., Norman R.G., et al. Classification of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:398–405.
8. Patel M.B., Stewart J.M., Loud A.V., et al. Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. *Circulation* 1991;84(5):2091–100.
9. Kuch B., Hense H.W., Gneiting B., et al. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000;102(4):405–10.
10. Brands M.W., Fitzgerald S.M. Blood pressure control early in diabetes: a balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(1–2):127–31.
11. Aurigemma G.P., Silver K.H., Priest M.A., Gaasch W.H. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):195–202.
12. Hedner J., Ejnell H., Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941–6.
13. Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э. и др. Поражение органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ во сне. *Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова* 2005;1:7.