

Бродовская Татьяна Олеговна

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В СОЧЕТАНИИ С
ОЖИРЕНИЕМ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

Доктор медицинских наук, профессор

ГРИШИНА Ирина Федоровна

Официальные оппоненты:

БУЗУНОВ Роман Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, президент общероссийской общественной организации "Российское общество сомнологов", профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,

ЛЫШОВА Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

ЧУЛКОВ Василий Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 24 июня 2021 г. в 10.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, и на сайте университета usma.ru, а также на сайте ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ марта 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.102.02

Доктор медицинских наук, профессор



ГРИШИНА Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Среди различных проблем современной кардиологии весьма актуальной является борьба с болезнями сердечно-сосудистой системы. Важность проблемы определяется тенденцией к нарастанию частоты кардиоваскулярных заболеваний, их ведущим значением в инвалидизации и смертности населения. Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистая патология ежегодно уносит около 17 миллионов жизней в мире [А.А. Chahal et al, 2016; М.Р. Mansukhani et al, 2015]. В Российской Федерации в структуре общей смертности и инвалидизации населения 45-50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы, [С.А. Бойцов, 2021; Е.В. Шляхто, 2018], около половины летальных кардиоваскулярных исходов происходят внезапно [Е.З. Голухова, 2017; А.В. Ардашев, 2014]. Оценка риска кардиоваскулярной смертности многогранна и сложна, в особенности среди лиц без установленного сердечно-сосудистого заболевания. В связи с этим, особенно актуальной представляется разработка методов ранней персонифицированной диагностики рисков развития сердечно-сосудистой патологии, ее осложнений.

В последние годы внимание ученых, как в нашей стране, так и за рубежом направлено на изучение проблемы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Это обусловлено, с одной стороны, высокой распространенностью СОАС, которая, по литературным данным, составляет в общей популяции до 9% среди женщин и до 24% среди мужчин в возрасте 30-60 лет [Т. Young et al, 1993] и имеет тенденцию к росту представленности данной патологии с возрастом до 56% среди женщин и 70% у мужчин в возрасте старше 65 лет [А.М. Вейн, 2001; S. Ancoli-Israel et al., 1999]. С другой стороны, СОАС рассматривается в настоящее время как значимый, потенциально модифицируемый фактор риска развития кардиоваскулярной патологии, в том числе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга [А.Chan et al, 2013; A.S. Gami et al, 2007; N.S. Marshall et al., 2008].

Не менее важной социальной и медицинской проблемой является рост в экономически развитых странах, в том числе и в России, числа пациентов, страдающих ожирением, признанного, как и СОАС, независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [И.И. Дедов, 2021; А.С. Аметов, 2019; Г.П. Арутюнов, 2017; А.В. Стародубова, 2015]. Важно отметить, что в ряде эпидемиологических исследований продемонстрировано частое сочетание СОАС с избыточной массой тела и ожирением. По данным разных авторов число таких случаев колеблется в пределах от 55% до 70% [Р.В. Бузунов, 2018; М.М Knorst et al., 2008; S. Priyadarshan et al, 2017; A.G. Sankri-Tarbichi, 2012]. Вышесказанное

позволяет отнести коморбидную ассоциацию СОАС с ожирением к числу наиболее значимых маркеров кардиоваскулярного риска.

В настоящее время сердечно-сосудистую патологию принято рассматривать в концепции старения и относить к возраст-ассоциированным состояниям [О.М. Драпкина, 2017; Ж.Д. Кобалава, 2017; Ю.В. Котовская, 2017; О.А. Остроумова, 2016]. Разнообразные факторы способны как замедлить, так и ускорить процесс старения. К их числу можно отнести состояние гомеостаза, особенности личностного реагирования, гуморально-метаболические факторы.

С возрастом происходят определенные структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, камер сердца, которые в настоящее время принято рассматривать в контексте концепции «старения сердечно-сосудистой системы» [И.Д. Стражеско, 2018; Н.К. Рунихина, 2017; Л.Б. Лазебник, 2014; О.Н. Ткачева, 2013; В.Н. Анисимов, 2008; А.А. Кишкун, 2008]. Последнее определяется на макроуровне показателями жесткости сосудистой стенки, особенностями ремоделирования камер сердца, систолической и диастолической дисфункциями [Ю.В. Васюк, 2016; Д.У. Акашева, 2013; J.B., 2012; Strait M., Steeman, 2017], а также клеточном и молекулярном уровнях [R. Anderson, 2018; N.A.Gude, 2018; E.J. Lesnefsky, 2016; V. Obas, 2018]. Вместе с тем, несмотря на имеющиеся в литературе данные о клеточных и метаболических эффектах апноэ сна и ожирения [A.S. Gami et al, 2013; N.S. Marshall, 2013], остается ряд вопросов требующих уточнения: является ли сердечно - сосудистая система органом-мишенью СОАС, какая роль отведена коморбидной ассоциации СОАС и ожирения в развитии сердечно-сосудистых осложнений и можно ли данную коморбидность рассматривать в качестве модифицируемого фактора раннего кардиоваскулярного старения.

Внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования открыло широкие возможности для изучения процесса ремоделирования камер сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. На сегодняшний день накоплен большой объем данных о закономерностях ее структурно-функциональной перестройки при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Вместе с тем, сообщения, относящиеся к проблеме морфофункционального состояния сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ, крайне малочисленны и стали появляться лишь в последние годы [D. Bodez et al, 2015; G. Cioffi et al, 2010; T. Yamaguchi et al, 2016]. По-прежнему дискуссионный и нередко противоречивый характер носят сведения об особенностях ремоделирования камер сердца, систолической и диастолической функций левого желудочка при ожирении [C. Arnaud, 2007; C.Y. Wong, 2004]. Полностью не определены возможные механизмы, лежащие в основе гемодинамических нарушений у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением. Остается нерешенным вопрос об основных предикторах

ремоделирования сердца, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у указанной категории пациентов.

Отдельного внимания заслуживает факт сосудистого старения на фоне изолированных нарушений дыхания во сне и в его коморбидной ассоциации с ожирением. Доказано важное значение СОАС и ожирения в процессах ремоделирования сосудов, протекающих с гипертрофией стенок и изменением упруго-эластических свойств артерий, нарушением функции эндотелия и изменением процессов микроциркуляции [Т. Balanis, 2019; S. Chung, 2010; L.F. Drager et al, 2010]. Вместе с тем, практически не изученными остаются вопросы, касающиеся роли коморбидного сочетания СОАС с ожирением в изменении церебральной гемодинамики и когнитивной функции [Т.Н. Li et al., 2017; W.A. Kylstra et al., 2013; S.F. Quan et al., 2011] как проявления раннего старения сердечно-сосудистой системы прежде всего среди лиц молодого и трудоспособного возраста.

Несмотря на длительную историю изучения проблемы старения, до сих пор отсутствует единое мнение о факторах, способствующих раннему старению сердечно-сосудистой системы у пациентов с СОАС и при его коморбидной ассоциации с ожирением. Вместе с тем, знание и выделение факторов, способных ускорить процесс кардиоваскулярного старения у пациентов с данной патологией, имеет важное клиническое значение, так как позволяет прогнозировать темпы старения, а своевременная диагностика данного процесса на доклиническом этапе может способствовать, при соответствующей терапии, исчезновению или, по крайней мере, лимитированию выраженности основных его проявлений и, следовательно, развитию осложнений.

Важное клиническое значение имеет выделение групп пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением со сходными фенотипическими признаками на основе кластерного анализа, которое будет содействовать выявлению диагностически значимых показателей, патогенетических маркеров раннего сердечно-сосудистого старения в зависимости от принадлежности пациента к определенному фенотипу, что, в свою очередь, будет способствовать разработке алгоритмов прогнозирования течения заболевания, целенаправленных подходов к профилактике развития тех или иных осложнений заболеваний, что и определяет актуальность проблемы, ее научную и практическую значимость.

Цель исследования

Установить патогенетические механизмы, находящиеся в основе раннего старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в ассоциации с ожирением, оценить возможность прогнозирования темпа старения и клинических вариантов его течения, развития кардио-церебральных осложнений и обосновать персонафицированные подходы к их профилактике.

Задачи исследования

1. На основании данных эхокардиографического исследования выделить основные предикторы и их сочетания, определяющие возникновение кардиальных осложнений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциации с ожирением.

2. Выделить основные клинические предикторы и их сочетания, ответственные за развитие церебральных осложнений у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциацией с ожирением.

3. Оценить особенности электрофизиологического ремоделирования сердца, когнитивных функций и личностных психологических особенностей в процессе раннего старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и в его ассоциации с ожирением.

4. Предложить на основании полученных результатов расчетную модель определения биологического возраста как индикатора преждевременного старения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением.

5. Разработать персонифицированную модель риска раннего старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением и обосновать дифференцированные подходы к профилактике кардио-церебральных осложнений в зависимости от клинического фенотипа.

Научная новизна исследования

В результате проведенного комплексного эхокардиографического исследования получены новые данные о ремоделировании левых камер сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциации с ожирением и определены основные его варианты, как прогностические маркеры развития хронической сердечной недостаточности. Выявлены основные различия в морфофункциональном состоянии левых камер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением.

Впервые получены оригинальные данные об особенностях церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ и его ассоциации с ожирением.

Приоритетными являются результаты исследования, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между ремоделированием левых камер и состоянием церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа, устанавливающие достоверные взаимосвязи между ними.

В результате проведенного анализа моделей множественной регрессии выделены основные показатели центральной и церебральной гемодинамики с высоким информативным прогностическим потенциалом возможного развития и

прогрессирования кардио-церебральных осложнений для лиц, страдающих синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением.

Установлено, что коморбидность синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения может являться детерминантой электрофизиологического ремоделирования миокарда и увеличивать риск внезапной смерти.

Доказана возможность прогнозирования риска раннего старения и кардио-церебральных осложнений у пациентов с СОАС и его ассоциацией с ожирением на доклинической стадии.

Представлены доказательства ускоренного темпа старения у пациентов с СОАС и ожирением, о чем свидетельствуют данные о несоответствии биологического возраста календарному, ограничении гомеостатического диапазона и высокие значения метилирования ДНК у пациентов с СОАС в сочетании с ожирением.

Показано, что комплексное клинико-инструментальное обследование больных с СОАС и ожирением с использованием методов математического моделирования позволяет разделить их на фенотипы с высоким, средним или незначительным риском раннего старения и развития кардио-церебральных катастроф.

Практическая значимость работы

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования пациентов с СОАС и его ассоциацией с ожирением с использованием ультразвуковых методов обследования, позволяющих объективно оценить состояние кардио- церебральной гемодинамики.

Представленные доказательства процесса ремоделирования левых камер сердца и нарушений мозгового кровотока у пациентов с СОАС и его ассоциацией с ожирением предполагают использование дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов с данной патологией с учетом типов ремоделирования левых камер сердца и нарушений мозгового кровотока. Кроме того, полученные результаты позволят кардиологам, терапевтам и неврологам формировать среди пациентов с СОАС и ожирением группу повышенного риска развития возраст-ассоциированных осложнений, индивидуализировать мероприятия по превентивной коррекции нарушений, которые направлены на предупреждение раннего старения сердечно-сосудистой системы и развития кардиоцеребральных катастроф.

Предложено правило прогноза темпа старения у пациентов с СОАС и ожирением, основанное на анамнестических и клинических данных, позволяющее прогнозировать риск быстрого сердечно-сосудистого старения и оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия по профилактике кардио-церебральных осложнений.

Предложенные фенотипы старения – «респираторно-адаптивный фенотип», «коморбидный интензионный», «коморбидный дезадаптивный» – могут

способствовать стратификации пациента в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам углубленного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна регистрируется напряжение механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики и явная тенденция к снижению функциональной активности миокарда, а диастолическая дисфункция выражена в виде формирования преимущественно ее гипертрофических вариантов, тогда как у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением имеет место истощение компенсаторных механизмов и развитие диастолической дисфункции с формированием в ряде случаев ее рестриктивных и псевдонормальных вариантов как проявления раннего кардиоваскулярного старения.

2. Установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между индексом апноэ/гипопноэ и содержанием кислорода в крови во время сна, а также ряда факторов кардиоваскулярного риска с изучаемыми эхокардиографическими параметрами у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциацией с ожирением свидетельствуют о том, что развитие хронической сердечной недостаточности зависит в большей степени от вклада нарушений дыхания во сне, а у коморбидных пациентов и наличия повышенной массы тела, чем от таких факторов риска, как возраст, курение, отягощенная наследственность.

3. Выявленные изменения параметров кровотока у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на всех структурно-функциональных уровнях кровоснабжения мозга и корреляционные взаимосвязи указывают на тесные взаимоотношения между синдромом обструктивного апноэ сна и развитием артерио-венозной ангиопатии как проявления раннего сосудистого старения, в большей степени выраженной при его сочетании с ожирением.

4. Установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между дыхательными паузами, сатурацией кислорода, ожирением с изучаемыми параметрами церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна могут указывать на то, что нарушения церебральной гемоциркуляции зависят в большей степени от вклада нарушений дыхания во сне и ожирения, чем от других исследуемых факторов риска, таких как возраст, курение, отягощенная наследственность.

5. Структурно-функциональная перестройка левых камер сердца и нарушение мозгового кровотока у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциацией с ожирением являются взаимосвязанными и определяющими особенности клинического течения данной патологии.

6. Коморбидность может являться детерминантой электрофизиологического ремоделирования у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

и указывать на элевацию рисков развития нарушений ритма и проводимости, и, возможно, аугментацию шансов внезапной сердечной смерти. А также приводить к ограничению нейродинамической когнитивной составляющей, связанной с утомляемостью и истощаемостью произвольного внимания.

7. Предложенная на основании полученных результатов расчетная модель определения биологического возраста, правило прогноза темпа ранних инволютивных изменений в системе кровообращения и обоснование формирования различных фенотипов раннего старения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его ассоциации с ожирением, позволяют прогнозировать еще на доклиническом этапе развитие кардио-церебральных осложнений.

Апробация работы

Материалы работы обсуждены на 12-ом международном конгрессе «Metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis congress» (2017 г., г. Санкт Петербург), V Евразийском конгрессе кардиологов (2017 г., Бишкек, Кыргызстан), VIII международном академическом конгрессе «Fundamental and Applied Studies in EU and CIS Countries» (2018г., Cambridge, United Kingdom), Российском национальном конгрессе кардиологов (2017 г, 2019 г., 2020 г.), Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых «От профилактики к высоким технологиям кардиологии» (2018 г., Кемерово), Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (2018г., 2019 г., 2020 г., г. Москва), X международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXV Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (2018 г., г. Тюмень), III международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (2018 г., г. Екатеринбург), Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием, Форуме молодых специалистов «Алмазовский мастер-класс» (2018г., г. Санкт Петербург), 20-ом конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 12-ом Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (2019 г., г. Москва), III международном конгрессе «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии» (2019 г., г. Казань), XI Уральском Конгрессе по здоровому образу жизни (2019 г., г. Екатеринбург), VIII Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней медицины» (2020 г., г. Екатеринбург).

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, определены цели, задачи, дизайн исследования, методические подходы к его выполнению. Автором лично проведен сбор и интерпретация первичных материалов, выполнены инструментальные исследования, проведены оценка результатов лабораторных тестов, обработка и статистический анализ полученных данных, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание и оформление диссертационной работы.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ СО «Свердловская областная больница № 2»; МАУ «Городская клиническая больница №14» г. Екатеринбурга, используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Способы прогнозирования риска развития хронической сердечной и сосудистой недостаточности могут быть использованы врачами общей практики, терапевтами, кардиологами, неврологами для выделения группы риска по раннему развитию указанных осложнений и проведению превентивных мероприятий.

Публикации

По теме работы опубликовано 35 научных работ, из них 19 опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации научных результатов диссертаций, 7 работ опубликованы в научных изданиях, включенных в базу данных Scopus и Web of Science. По теме диссертации опубликована одна монография, получено два патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 294 страницы компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 413 источников, из них 100 работ отечественных авторов и 313 зарубежных. Работа иллюстрирована 58 таблицами, 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Всего осмотрено 305 пациентов, в соответствии с целью и задачами в исследование были включены 111 мужчин трудоспособного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. После проведенного общеклинического и инструментального обследования в зависимости от наличия или отсутствия клинико-инструментальных признаков синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошел 41

пациент в возрасте 38 (31; 47) лет, страдающий СОАС средней и тяжелой степени. Вторая клиническая группа представлена 40 коморбидными пациентами с СОАС и алиментарным ожирением II-III степени в возрасте 37,5 (32; 47) лет. Группу контроля сформировали из здоровых мужчин-добровольцев, в возрасте 36 (30; 48) лет. Все пациенты, вошедшие в клинические группы, были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, как с контролем, так и между собой. 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. Для анализа результатов применялись Практические клинические рекомендации Американской Академии Медицины Сна (2012г.). Оценка ожирения осуществлялась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Российское кардиологическое общество, 2017г.). Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	Группа СОАС+ ожирение N=40	p 1	p 2	p 3
Возраст, лет	36 (30; 48)	38 (31; 47)	37.5 (32; 47)	0.9	0.1	0.3
ИМТ	22.6±1.8	23.6±1.8	34.2±3.8	0.06	<0.0001	<0.0001
ИАГ	2 (1; 5)	29 (22; 33)	36 (22; 49)	0.001	0.001	0.3
SpO2	97 (95; 99)	94 (92; 98)	92 (90; 96)	0.02	0.01	0.8
Курение	12 (40%)	16 (39%)	14 (35%)	0.9	0.1	0.2
Отягощенный анамнез	13 (43.3%)	17 (41.5%)	11 (28.2%)	0.9	0.1	0.1

p 1 – различия между группой контроля и группой с СОАС, p 2 – различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля, p 3 – различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам исследуемых групп было проведено углубленное эхокардиографическое исследование сердца. Оценка морфофункционального состояния левых камер сердца проводилась по стандартному протоколу эхокардиографического

исследования сердца в соответствии с рекомендациями ASE 2010 год и EAE, 2006, 2009, 2015 год на аппарате Philips HD 15 (Нидерланды). Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций. К структурно-геометрическим показателям относились следующие: 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+ТЗСЛЖдиаст) / КДР ЛЖ); индекс сферичности левого предсердия (ЛП); индекс сферичности (ИС) ЛЖ был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi*D^3/2$; - масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) = $0,8*(1,04*[(КДР+ТЗСд+ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм. Выполнялось индексирование показателей к росту в степени 2,7, значениям площади поверхности тела, определенной по номограмме Дюбуа. За нормальные значения принимались цифры менее $48 \text{ г/рост}^{2,7}$ и 115 г/м^2 соответственно. При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная Ganau. С учетом значений ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при $ОТС \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование (КР) левого желудочка – при $ОТС$ более 0,42. У пациентов с критическим или превышающим нормальные значения показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение $ОТС$ превышало 0,42, то больного относили к концентрическому типу гипертрофии левого желудочка (КГ), если значение $ОТС$ было менее 0,42 – к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭГ ЛЖ). Систолическую функцию миокарда левого желудочка оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), индексированный к площади тела (КДОи), (мл/м^2); конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КСОи), (мл/м^2); фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), (%), рассчитываемая по методу дисков; (%); конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см^2), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [Devereux] $КСМС = \{0,98*(0,334*КСР*САД) / ТЗСЛЖ_{\text{сист}} * (1 + ТЗСЛЖ_{\text{сист}}/КСР) - 2\} * 10$; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $ИСИР = ФВ / ИС \text{ ЛЖ диаст}$. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного доплера из апикальной четырехкамерной позиции. Регистрировались следующие параметры диастолической функции левого желудочка: пиковая скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с),

пиковая скорость позднего диастолического наполнения (А, см/с), отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E/A), (ед.), DT время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (мс), e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения, см/с, конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th. Stork и соавторов. $KDD = 1,06 + 15,15 \cdot \frac{\int A}{\int E}$, показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ (КДНС) оценивался по формуле Лапласа $KDHC = KDD \times KDP / 4 \times T3CLJ$. Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом с использованием алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, предложенного Ю. М. Никитиным. На основании концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях проведен анализ церебрального артериального и венозного кровотока. К первому структурно-функциональному уровню отнесены экстракраниальные отделы магистральных артерий головы, ко второму - интрацеребральные артерии, к четвертому структурно-функциональному уровню – венозная система головного мозга (вены Розенталя и прямой синус), пятому уровню – яремные и позвоночные вены. Для исследования сосудов третьего уровня - микроциркуляторного русла - оценивали цереброваскулярный резерв (ЦВР) или гемодинамический резерв с помощью функциональных тестов – пробы с гиперкапнией и гипокапнией. Нами проводилась проба с задержкой дыхания в течение 30 секунд. Через пять минут проводилась проба с гипервентиляцией в течение 20 секунд. Регистрировались показатели усредненной по времени скорости кровотока (TAPV) в средней мозговой артерии (СМА) на третьем-пятом сердечном цикле после окончания пробы. По результатам апноэтического и гипервентиляционного тестов рассчитывались следующие показатели реактивности: Коэффициент дилатации (КД) = $(TAPV_{\text{апноэ}} / TAPV_0 - 1) \cdot 100\%$; коэффициент констрикции (КК) = $(1 - TAPV_{\text{гипер}} / V_0) \cdot 100\%$; индекс вазомоторной реактивности (ИВР) = $[(TAPV_{\text{апноэ}} - TAPV_{\text{гипер}}) / TAPV_0] \cdot 100\%$; где TAPV₀ – исходная усредненная по времени скорость кровотока, TAPV_{апноэ} - усредненная по времени скорость кровотока после задержки дыхания, TAPV_{гипер} - усредненная по времени скорость кровотока после гипервентиляции. Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, площадь поперечного сечения внутренних и наружных яремных вен, а также толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Исследовали скоростные показатели: пиковую систолическую скорость (PSV см/сек) и конечную диастолическую скорость (EDV см/сек); усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAPV см/с), среднюю объемную скорость кровотока (V vol мл/мин); параметры кровотока, отражающие степень

резистентности (сопротивление) току крови сосудистого русла: пульсационный индекс Гослинга (PI) и индекс резистентности Пурсело (RI). Для интегральной оценки церебральной перфузии ультразвуковым методом использовались следующие показатели: церебральное перфузионное давление (ЦПД) = $TAPV_0 / (TAPV_0 - EDV) * (AD_{cp} - DA_{Dt})$; где EDV – конечно-диастолическая скорость кровотока средней мозговой артерии (СМА), АД ср – среднее артериальное давление ($AD_{cp} = (САД - ДАД) / 3 + ДАД.$, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; показатель гидродинамического сопротивления (ГДС) = AD_{cp} / V_0 ; индекс церебрального кровотока = ЦПД/ГДС; показатель внутричерепного давления (ВЧД, индекс Клингельхофера) = $RI * AD_{cp} / TAPV_0$, где RI – резистивный индекс Пурсело СМА.

Оценка электрофизиологического ремоделирования сердца проводилась на основании показателей изменения деполяризации, таких как поздние потенциалы желудочков, показателей изменения реполяризации - микровольтной альтернации зубца Т, дисперсии и вариабельности интервала QT, и параметров, характеризующих функцию автономной нервной системы - вариабельность сердечного ритма. Анализ маркеров электрической нестабильности миокарда и вариабельности сердечного ритма проводился по данным суточного Холтер-мониторирования ЭКГ. Для оценки особенностей личностного реагирования использовалась психометрическая шкала HADS. Для оценки когнитивных функций использовалась шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее тест В. Dubois, а также оценка объема и концентрации произвольного внимания (таблицы Шульте).

Адаптационный потенциал определялся по методу Коневских Л.А. и соавт. Оценка биологического возраста проводилась по методу Homa S. Для оценки уровней глобального метилирования ДНК применялся количественный метод анализа с использованием 96 луночных микропланшетов (Methylated DNA quantification kit, Sigma Aldrich).

Математический анализ проведен в программе Statistica 10 (StatSoft, США). После проверки нормальности распределения количественных признаков с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса и оценки гомоскедастичности выборок по методу Левене для сравнения количественных данных использовали методы непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни, параметрической статистики - t критерий Стьюдента. При сравнительном анализе нескольких групп проводилась корректирующая поправка на множественные сравнения Бонферрони и тест Краскелла-Уоллиса. Результаты анализа выборок с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентиля (P25; P75), нормально распределенных выборок – в виде среднего \pm стандартное отклонение. Исследование взаимосвязи между качественными признаками проводилось с использованием критерия χ^2 .

Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Анализ взаимосвязей между количественными признаками проводился с помощью корреляционного анализа по Спирмену и Пирсону. Для исследования связей между признаками использовался метод множественной линейной регрессии. Построение прогностических моделей проводилось методом дискриминантного анализа, а оценка качества распознавания выполнялась с помощью ROC анализа в пакете программ SPSS. Для выделения фенотипов старения среди пациентов с СОАС и ожирением использовался кластерный анализ методом k-средних, а для оценки вклада каждого исследуемого показателя в разделении выборки на кластеры использовался медианный тест. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа особенностей морфофункционального состояния левых отделов сердца при СОАС и ожирении

По данным нашего исследования структурно-геометрических показателей левых камер сердца у пациентов с СОАС и ожирением имелся ряд особенностей (таблица 2).

Таблица 2 - Эхокардиографические показатели левых камер сердца у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	Группа СОАС+ ожирение N=40	p 1	p 2	p 3
ИСЛП	0.6 (0.4; 0.7)	0.8 (0.7; 0.9)	0.85 (0.8; 1.2)	0.04	0.03	0.9
КДРи	11.2 (10; 12.7)	14.5 (13;18)	16.7 (15.2;19)	0.04	0.04	0.6
ТМЖП	0.7 (0.5;0.8)	0.9 (0.74; 1.0)	1.1 (0.98; 1.2)	0.2	0.001	0.03
ТЗСЛЖ	0.8 (0.6; 0.9)	0.9 (0.7; 0.9)	1 (0.9; 1.1)	0.1	0.06	0.5
ИММЛЖ	24 (22; 29)	35 (31; 41)	41 (35; 45)	0.01	0.02	0.01
ИСЛЖ	0.5 (0.3;0.6)	0.7 (0.6; 0.9)	0.9 (0.9; 1.1)	0.03	0.02	0.4
КДОи	31 (27; 38)	39 (34.5; 42)	47 (39; 52)	0.06	0.001	0.007
УО	61 (57; 68)	67 (60; 79)	82 (77; 90)	0.07	<0.001	<0.001

Продолжение таблицы 2

МО	4293 (3997; 5112)	5162 (4361; 6088)	6499 (5760; 7384)	0.01	0.04	0.001
ФВ	63.7±2.7	64.1±4.8	63.9±4.9	0.6	0.8	0.8
КСМС	120 (101; 158)	141 (126; 162)	171 (153; 194)	0.03	<0.001	<0.001
ИСИР	104 (91; 113)	93.5 (75; 103)	72 (62; 101)	0.02	0.01	0.01
Е/А	1.5 (1.1; 1.7)	0.8 (0.6; 0.9)	0.8 (0.7; 0.9)	0.01	0.01	0.7
DT	170.7 ± 7.2	230.1 ± 8.6	191.4 ± 10.0	<0.001	<0.001	<0.001
КДД	9 (8; 13)	13 (11; 16)	15 (13; 19)	0.02	0.03	0.5
КДНС	127 (109; 143)	198 (142; 256)	201 (166; 216)	0.01	0.001	0.03

р 1-различия между группой контроля и СОАС, р 2 –различия между группой контроля и СОАС+ожирение, р 3- различия между группами СОАС и СОАС+ожирение

В обеих клинических группах мы наблюдали изменение геометрии и переход от физиологической эллипсоидной формы к сферической форме левого предсердия и желудочка. Выявленное превышение значений ИС ЛП и ЛЖ в группе пациентов с СОАС ($p=0.001$) и его коморбидным сочетанием с ожирением ($p=0.02$) в сравнении с контролем, является, по нашему мнению, ранней детерминантой старения сердца.

При этом полость ЛЖ в обеих группах была дилатирована, а толщина стенок существенно отличалась от контрольных показателей. Как масса миокарда ЛЖ, так и ее индексированные показатели превышали аналогичные показатели здоровых лиц. При этом изменения в группе коморбидных пациентов носили более выраженный характер и статистически значимо отличались не только от показателей группы контроля, но и от значений пациентов с изолированным течением СОАС, по таким параметрам как ТМЖП, ИММЛЖ.

Развитию изменений формы ЛЖ у пациентов с СОАС может способствовать перегрузка объемом, доказательства которой были установлены в нашем исследовании. Повышение наполнения левого желудочка увеличивает УО, прежде всего, за счет роста КДО. Результирующим эффектом возрастания УО ЛЖ является рост МО в группе СОАС ($p=0.01$). За 1 минуту ЛЖ пациентов с СОАС прокачивал на 20% больший объем крови, чем ЛЖ здоровых лиц. Одновременно, объемная нагрузка левого желудочка у коморбидных пациентов оказалась выше, чем у пациентов с изолированным течением СОАС на 26% ($p=0.04$), а в сравнении с контролем – на 51% ($p<0.001$).

Ключом к пониманию изменения геометрии и объемной перегрузки у изучаемой категории лиц может являться форсирование респираторных усилий на фоне апноэ, которое создает отрицательное давление, стимулируя кардиальные механорецепторы и повышая кардиальное трансмуральное давление. С другой стороны, повышенное отрицательное внутригрудное давление создает условия для повышенного присасывающего действия и увеличения венозного возврата, а также связанной с этим механизмом объемной перегрузки камер сердца. Другим – нейрогуморальным механизмом объемной перегрузки при СОАС – может являться симпатическая гиперактивация в ответ на интермиттирующую гипоксию, рост циркулирующих гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение секреции антидиуретического гормона в ответ на гипоксию почек. Такие патофизиологические процессы приводят к повышенной реабсорбции жидкости, росту преднагрузки, которая, в совокупности с ростом частоты сердечных сокращений в результате симпатической активации, приводит к увеличению минутного объема. Причиной более выраженных нарушений центральной гемодинамики у коморбидных пациентов является задержка жидкости самими адипоцитами, а также паракринный синтез альдостерона висцеральным жиром, что и определяет дополнительные патофизиологические условия для гиперволемии и роста преднагрузки.

Выявленные в ходе исследования сопоставимые с группой контроля значения фракции выброса у пациентов с СОАС и коморбидных наблюдаемых указывали на преобладающую роль структурно-геометрической перестройки в формировании сердечного выброса, направленные на поддержание закона Франка-Старлинга. Однако следует предположить, что дальнейшее увеличение объема остаточной крови в ЛЖ будет приводить к прогрессирующей дилатации его полости и снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, результатом чего может явиться дальнейшее изменение геометрии левого желудочка, резкое увеличение напряжения его стенок, и, как следствие, снижение насосной функции сердца с развитием хронической сердечной недостаточности. Результаты анализа показателя ИСИР, значения которого оказались минимальными в группе коморбидных пациентов и значимо отличались от величин пациентов страдающих СОАС и контрольных значений ($p < 0.05$), а также рост КСМС в исследуемых клинических группах, могут рассматриваться в качестве явной тенденции к переходу адаптивного ремоделирования левых камер сердца в дезадаптивное и более быстрых темпах старения системы центральной гемодинамики, носящих более выраженный характер у коморбидных пациентов. Рост значений толщины стенок левого желудочка, и прежде всего, ТМЖП, являющейся паттерном старения, и закономерный рост ИММЛЖ у пациентов с СОАС, наряду с более высокими значениями массы миокарда у коморбидных пациентов, могут являться, по нашему мнению, следствием не только воздействия

преднагрузки под влиянием суммы нейрогуморальных факторов, но и повышения периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, постнагрузки. Таким образом, перегрузка объемом может приводить к дилатации полости, эксцентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с СОАС, что и было установлено в нашем исследовании. В то же время пациентам с СОАС и ожирением свойственна более выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, которая приводила к более частому формированию прогностически неблагоприятных типов ремоделирования (17 и 30 пациентов в группе СОАС и СОАС+ожирение соответственно, $p=0.002$, и прежде всего, концентрической гипертрофии (рис.1).

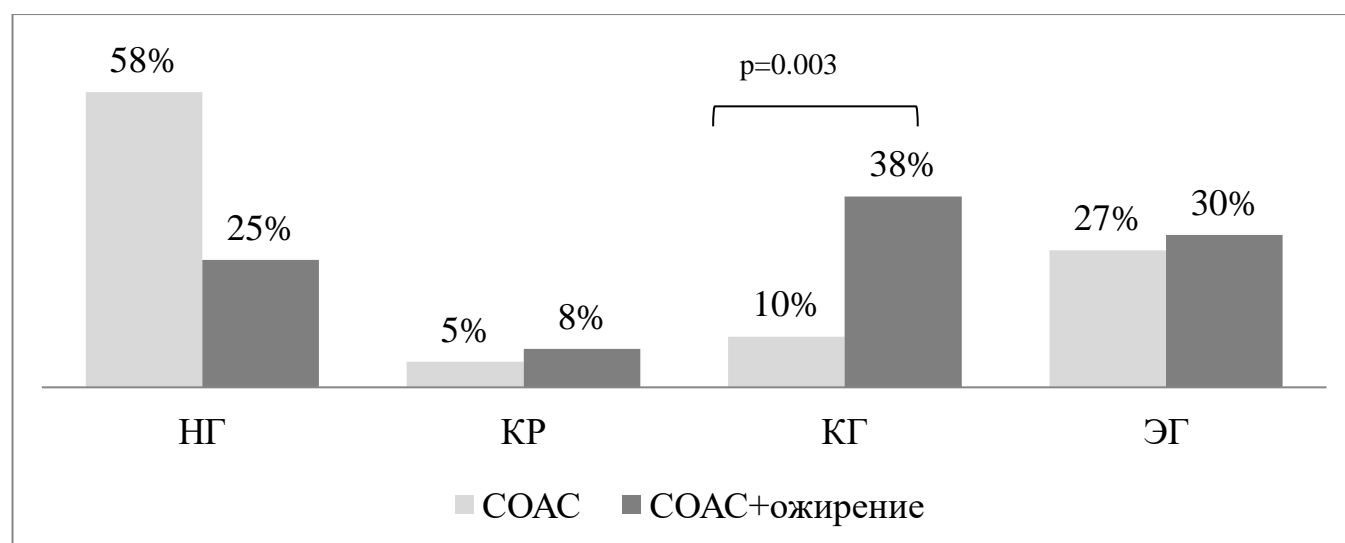


Рисунок 1 - Частота различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением, %

Одним из патофизиологических механизмов формирования концентрической гипертрофии у пациентов с СОАС и ожирением может являться повышение периферического сосудистого сопротивления и рост постнагрузки, связанные, по видимому, со снижением парциального давления кислорода в крови на фоне снижения легочной вентиляции из-за коллапса верхних дыхательных путей, активацией хемо- и барорефлексов, симпатической нервной системы, выброса катехоламинов, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, саркомерной гипертрофии миокарда, связанной с влиянием гормонов и факторов роста, в том числе продуцируемых жировой тканью и несаркомерная гипертрофия миокарда, связанная с избыточной продукцией межклеточного матрикса. Пациенты с СОАС и коморбидные пациенты характеризовались не только нарушением пассивной релаксации ЛЖ, но и повышением жесткости стенок ЛЖ, более выраженным у пациентов с СОАС и ожирением, о чем свидетельствовало формирование в ряде случаев псевдонормального (35 %) ($p=0.02$) и рестриктивного (12,5%, $p=0.01$) типов диастолической дисфункции у данной категории больных. Такие особенности могут рассматриваться в качестве фактических доводов,

свидетельствующих о развитии диастолической дисфункции и, следовательно, ускоренных темпах старения у изучаемых категорий пациентов.

Проведенный нами регрессионный анализ (рис.2) свидетельствует о том, что индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и средняя сатурация способны объяснять до 72% варибельности показателей структурно-функциональной перестройки левых камер сердца у пациентов с СОАС, а у коморбидных пациентов – до 71%. Детерминантами развития ХСН у этой категории пациентов являются ИАГ, SpO₂, и окружность талии, а их вклад превышает значение таких факторов риска, как возраст, курение и отягощенная наследственность.

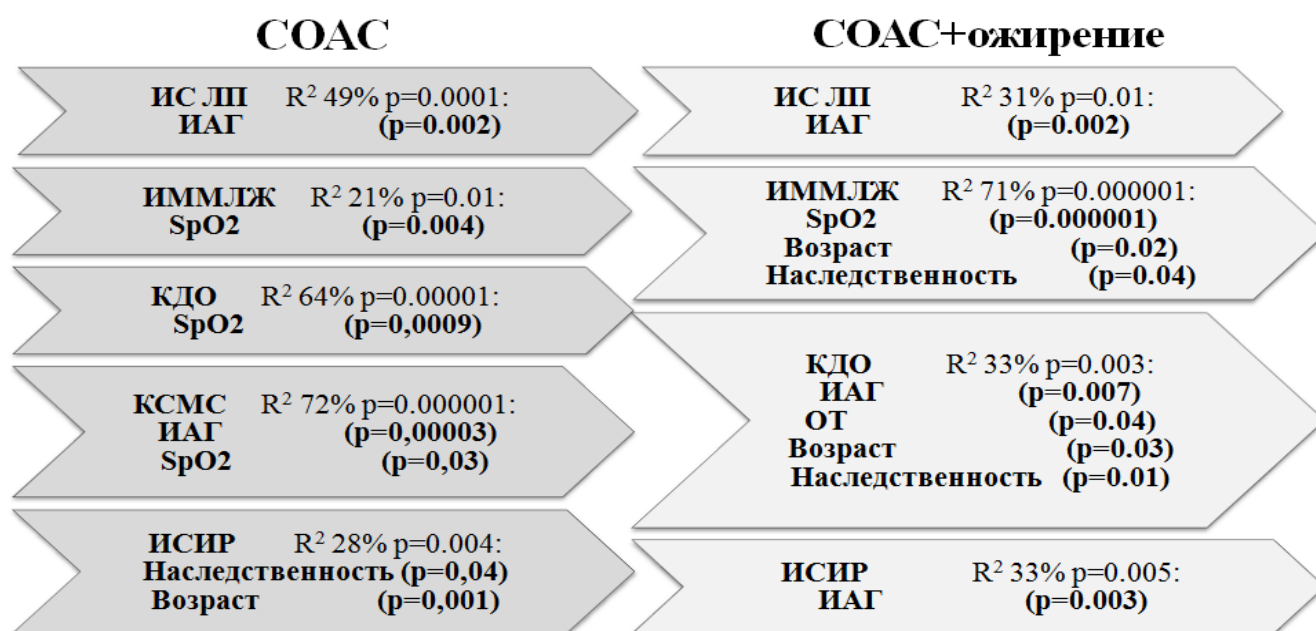


Рисунок 2 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении эхокардиографических параметров у пациентов с СОАС и ожирением

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что помимо классических факторов риска ремоделирования ЛЖ – курения, наследственной предрасположенности, возраста, ожирения – нам удалось выявить дополнительный параметр – гипоксию – который оказывал существенное влияние на ремоделирование левых отделов сердца. Представляется, что нарушения дыхания во сне можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора коморбидности у пациентов ожирением, а статистически значимый вклад возраста и отягощенной наследственности делает возможным негативный прогноз ускоренных темпов ремоделирования ЛЖ у пациентов более старшей возрастной категории с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Состояние церебральной гемодинамики у изучаемых групп пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Следующим этапом исследования явилась оценка церебрального кровотока у пациентов с СОАС в сочетании с ожирением. Результаты оценки структурного и функционального состояния первого и второго уровня сосудистой системы головного мозга представлены в таблице 3.

При сравнительном анализе показателей первого уровня мозговой гемодинамики установлено формирование гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии в обеих клинических группах, при этом вклад ожирения сопровождался нарушением ауторегуляции внутренней сонной артерии.

Таблица 3 - Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней у пациентов с СОАС и ожирением

	Параметр	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	Группа СОАС+ ожирение N=40	p 1	p 2	p 3
ОСА	Диаметр	5.5 (5.0; 5.8)	6.1 (5.7; 6.4)	7 (6.2; 8.2)	0.1	0.01	0.03
	EDV	31 (28; 35)	22 (19; 29)	23.2 (18;25)	0.03	0.02	0.6
	TAPV	42 (37; 46)	31.8 (27; 41)	33 (31;39)	0.02	0.03	0.4
	PI	0.5 (0.1; 0.9)	0.8 (0.3; 1.6)	1.4 (0.6; 1.7)	0.1	0.001	0.03
BCA	EDV	28.1 (23;31)	20.3 (19; 27.5)	23.4 (21;28)	0.03	0.03	0.4
	PI	0.9 (0.7; 1.1)	0.8 (0.4; 1.2)	0.6 (0.3; 1.1)	0.7	0.5	0.1
ПА	Диаметр	3.3 (3.1; 3.6)	3.2 (3.0; 3.7)	4.1 (3.6;4.3)	0.8	0.01	0.001
	EDV	16 (13;18)	13 (11; 16)	12.5 (9;14)	0.04	0.01	0.2
СМА	EDV	38 (34.5; 42)	33.5 (27.5; 36)	45.5 (40;47)	0.03	0.04	0.01
	TAPV	53 (47.5; 55)	40.5 (37; 42)	55.5 (51;59)	0.04	0.04	0.02
	PI	0.72 (0.5; 0.8)	0.95 (0.82; 1)	0.5 (0.4; 0.7)	0.02	0.03	0.01

Продолжение таблицы 3

ОА	TAPV	47 (41; 50)	33 (30; 37)	30.5 (26; 33)	0.03	0.02	0.1
	PI	0.5 (0.39; 0.7)	0.5 (0.4; 0.7)	0.5 (0.4;0.6)	0.7	0.7	0.3

p 1-различия между группой контроля и СОАС, p 2 –различия между группой контроля и СОАС+ожирение, p 3- различия между группами СОАС и СОАС+ожирение

Так, в группе лиц с СОАС значения диаметра ОСА оказались на 10 %, а КИМ (0.6 (0.4;0.6) мм) на 46 % выше, чем в группе контроля (КИМ 0.41 (0.3; 0.5) мм) (p=0.1 и 0.2 соответственно). При этом, у пациентов с СОАС и ожирением значения диаметра ОСА оказались выше контрольных показателей на 26 %, а показателя группы СОАС – на 15 %, в то время как толщина КИМ (0.6 (0.5; 0.67) мм) была сопоставима с группой СОАС, но на 46 % выше, чем в группе контроля (p=0.03). Такие особенности могут свидетельствовать о формировании эксцентрическо-концентрического ремоделирования общих сонных артерий, имеющего более выраженный характер у коморбидных лиц, чем у пациентов с изолированным течением СОАС.

Дилатация ОСА сопровождалась достоверным снижением EDV и TAPV в коморбидной группе и была сопоставима с пациентами с СОАС. Декремент EDV и TAPV у пациентов с СОАС и ожирением сопровождался повышением значений пульсационного индекса как в сравнении с контролем, так и с пациентами с СОАС. Выявленные нами нарушения могут указывать на более выраженное напряжение стенки ОСА у пациентов с СОАС и ожирением связанное, по видимости, с более значимым изменением упруго-эластических свойств артерий и атеросклерозом, чем у пациентов с изолированным течением СОАС. Следует отметить, что выявленные изменения носят компенсаторный характер и свидетельствуют о сохранении адаптивного характера миогенного контура ауторегуляции ОСА у пациентов с СОАС и ожирением. В целом, снижение упруго-эластических свойств артерий можно рассматривать в качестве аргумента инволютивных изменений, свойственных раннему сосудистому старению у пациентов с СОАС с нарушением жирового обмена. Вместе с тем, в группе пациентов с СОАС и ожирением в каротидном бассейне дистальнее бифуркации ОСА изменения носили противоположный характер. Так, особенности кровотока ВСА характеризовались снижением EDV в группе СОАС с ожирением и, наряду с отсутствием роста напряжения стенок, указывали на нарушения миогенной ауторегуляции в группе коморбидных лиц. При этом на интракраниальном уровне каротидного бассейна, имеющем более широкий диапазон регуляции, в группе коморбидных лиц в отличие от пациентов с СОАС, у которых имело место сохранение компенсаторных резервов, было выявлено ограничение реактивности второго уровня сосудов

головного мозга. Об этом свидетельствовал существенный рост EDV СМА и TAPV СМА у пациентов с СОАС и ожирением как в сравнении с контролем, так и с пациентами с СОАС на фоне снижения напряжения стенки СМА в сравнении с контролем и пациентами с изолированным течением СОАС. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что если у пациентов с СОАС церебральный кровоток интракраниального отдела каротидного бассейна носит сохранный регуляторный диапазон, то у пациентов с СОАС элемент ожирения оказывает негативное влияние на мозговой кровоток и прежде всего, способствует нарушению миогенной ауторегуляции средней мозговой артерии.

Одним из адаптационных механизмов, направленных на поддержание перфузии мозга в условиях ограниченного кровотока по каротидному бассейну является дилатация позвоночной артерии. Такие изменения и были выявлены в нашем исследовании, диаметр ПА оказался достоверно выше у пациентов с коморбидной патологией как в сравнении с контролем, так и пациентами с изолированным течением СОАС ($p=0.001$). Вазодилатация магистральной артерии вертебро-базилярного бассейна у пациентов с СОАС и нарушениями жирового обмена была сопряжена со снижением EDV у пациентов с СОАС и ожирением, но не отличалась от гемодинамических сдвигов в группе с СОАС. Снижение конечно-диастолической скорости кровотока по позвоночным артериям у коморбидных пациентов было сопоставимо с пациентами с СОАС и связано с тенденцией к увеличению напряжения стенки, что может свидетельствовать о сохранным резерве регуляции в вертебро-базилярном бассейне на экстракраниальном уровне у пациентов изучаемой группы. В то же время на интракраниальном уровне у пациентов с СОАС и в ассоциации с ожирением наблюдались явления дезадаптации, на что указывало снижение TAPV в основной артерии в группе СОАС с ожирением, при сопоставимых с контролем показателях напряжения стенки.

При анализе третьего уровня мозгового кровотока (рисунок 3) отмечено ограничение вазомоторных реакций при проведении гипервентиляционного и апноического тестов у пациентов с СОАС в сравнении с контролем. У пациентов с СОАС и ожирением имело место формирование гиперконстрикторной реакции в ответ на тест с гипервентиляцией и более выраженный дефицит дилатации при пробе с задержкой дыхания ($p<0.05$). Результирующим эффектом выявленных изменений явилось значительное ограничение вазомоторной реактивности системы церебральной гемодинамики у пациентов обеих клинических групп, более выраженное при ассоциации СОАС с ожирением, что указывает на истощение механизмов ауторегуляции, нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, вызванных нарушением гуморально-метаболических механизмов, регулирующих вазомоторный тонус. Такие изменения указывают на более раннее старение системы мозгового кровообращения у пациентов с СОАС в

коморбидной ассоциации с ожирением, чем среди пациентов с изолированным течением нарушений дыхания во сне.

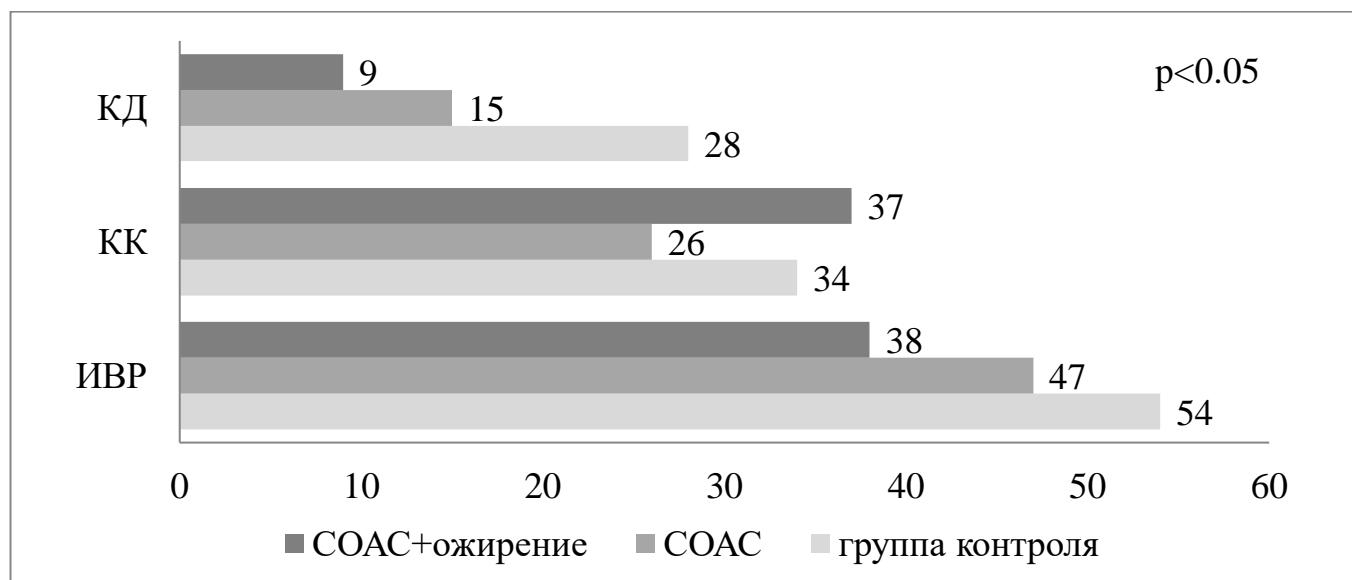


Рисунок 3 - Показатели вазомоторной реактивности средней мозговой артерии пациентов обследованных групп

На следующем этапе исследования изучались интегральные показатели церебральной гемодинамики (табл.4).

Таблица 4 – Интегральные показатели церебральной перфузии пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	СОАС N=41	СОАС+ ожирение N=40	p 1	p 2	p 3
ЦПД	87.5 (81; 89)	79.5 (72; 88)	60 (55;61)	0.04	0.004	0.01
ГДС	1.2 (1;1.3)	1.6 (1.4; 1.9)	2.1 (1.8;2.5)	0.02	0.01	0.01
ВЧД	0.49 (0.4; 0.5)	0.76 (0.6; 0.8)	1.2 (0.9;1.6)	0.01	0.01	0.007
ИЦК	53 (49; 59)	46 (44; 57)	36 (31;42)	0.04	0.001	0.001

p1-различия между группой контроля и СОАС, p2 –различия между группой контроля и СОАС+ожирение, p3- различия между группами СОАС и СОАС+ожирение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с СОАС в ассоциации с ожирением регистрировалось значимое снижение церебрального перфузионного давления как в сравнении с контролем, так и с пациентами с СОАС. Ограничение мозгового кровотока, более выраженное у коморбидных пациентов, чем у лиц с изолированным течением СОАС, может быть связано с более значимым ростом гидродинамического сопротивления интрацеребральных артерий и внутричерепного давления. Индекс церебрального кровотока оказался минимальным у пациентов с СОАС и ожирением и значимо

отличался как от величины здоровых, так и пациентов страдающих СОАС. Результаты нашего исследования указывают на значимое нарушение механизмов миогенной и гуморально-метаболической церебральной ауторегуляции, сопровождающееся значительным ограничением гемодинамического резерва с лимитированием диапазона допустимых изменений церебральной перфузии у пациентов с СОАС и ожирением и, следовательно, более раннее старение и риск сосудистых нарушений головного мозга, чем среди лиц с изолированным течением СОАС.

При анализе особенностей 4 и 5 уровней мозговой гемодинамики установлены признаки венозной дисгемии в сравниваемых клинических группах, что может свидетельствовать об артериально-венозном типе ангиопатии, имеющей более тяжелый характер при сочетании апноэ сна с ожирением (рис.4).

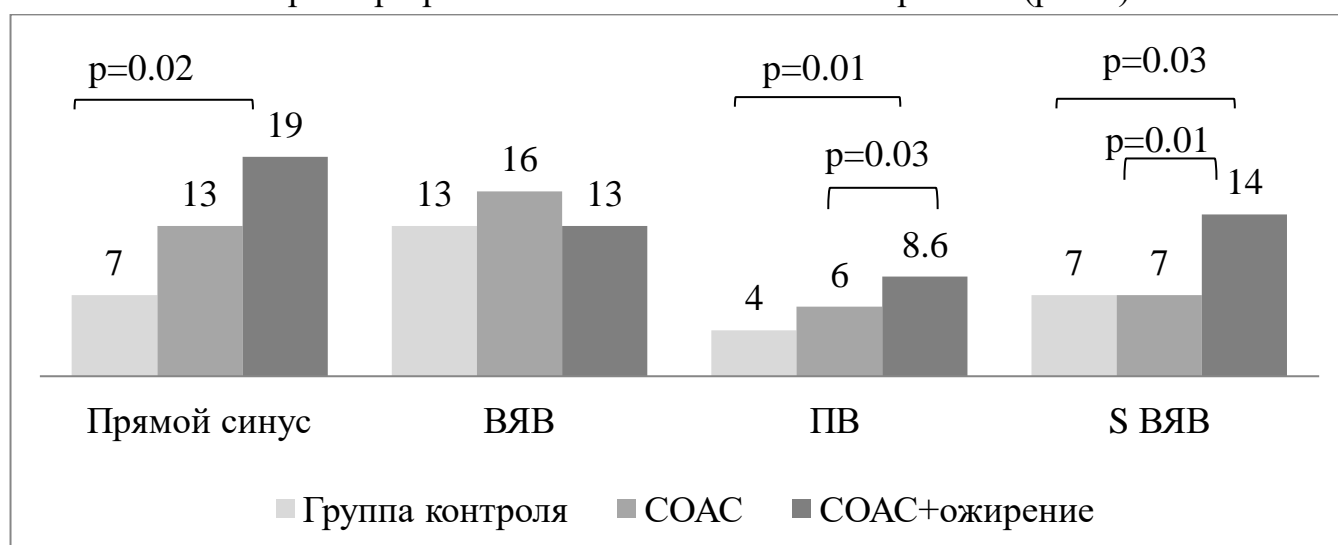


Рисунок 4 – Состояние 4 и 5 уровней церебральной гемодинамики пациентов с СОАС и ожирением

На следующем этапе исследования проводилось изучение взаимосвязей параметров церебральной гемодинамики с показателями нарушений дыхания во сне во взаимосвязи с ожирением. Выявленные нами корреляционные связи свидетельствовали об определенном влиянии СОАС в сочетании с ожирением на морфофункциональные сдвиги системы церебрального кровотока у изучаемой категории пациентов. Так, отрицательная корреляция между средней SpO₂ и КИМ ($r = -0.43$, $p < 0.05$) может указывать на то, что процесс ремоделирования сосудов первого уровня преимущественно связан с нарушениями дыхания во сне. При анализе влияния изучаемых факторов риска на состояние интракраниального кровотока получены доказательства отрицательного воздействия как нарушений дыхания, так и ожирения на гемодинамику в данном сегменте мозговых сосудов. Изучение влияния коморбидной патологии на состояние ауторегуляции мозгового кровотока позволило определить практически сопоставимое влияние СОАС и ожирения на нарушение данного процесса. Так, были установлены обратные связи между индексом апноэ/гипопноэ ($r = -0.4$, $p < 0.05$) и ожирением ($r = -0.37$, $p < 0.05$) с

показателем вазомоторной реактивности. Помимо влияния количества респираторных пауз и содержания жировой ткани ($r=0.37$ и $0,43$ соответственно, $p<0.05$), очевидно имело место отрицательное влияние гипоксии на гидродинамическое сопротивление ($r= -0.47$, $p<0.05$), при этом эффект десатурации превосходил силу воздействия индекса апноэ/гипопноэ и ожирения. Эффект воздействия изучаемой коморбидной ассоциации заметен не только при анализе состояния артериального, но и венозного русла церебральной гемодинамики. Изменения внутричерепного давления, церебрального перфузионного давления и индекса церебрального кровотока – интегрального параметра, характеризующего эффективность системы мозговой гемодинамики – находились под совокупным влиянием как СОАС, так и ожирения. При этом вклад ИАГ и содержания жировой ткани на перфузионное давление носил сопоставимый характер ($r= -0.34$ и $r= -0.33$, соответственно, $p<0.05$), а эффект ожирения превосходил значение гипоксии в изменениях внутричерепного давления ($r=0.5$ и $r= -0.37$, соответственно, $p<0.05$). Результатом влияния изучаемой коморбидной ассоциации являлось изменение церебрального кровотока под совокупным влиянием дыхательных пауз ($r= -0.46$), гипоксии ($r= 0.52$), и ожирения ($r= -0.51$) ($p,0.05$).

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров коморбидной ассоциации синдрома обструктивного апноэ сна с ожирением и показателей церебральной гемодинамики, а также для выделения наиболее значимых детерминант изменений мозгового кровотока нами были проанализированы модели множественной линейной регрессии (рис. 5). В результате проведенного анализа установлено, что нарушения дыхания во сне способны объяснять до 68 % вариативности параметров церебральной гемодинамики, из которых статистическую значимость имели гипоксия и индекс апноэ/гипопноэ. Совокупное влияние изучаемых факторов риска у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением определяло до 49 % вариативности состояния мозговой гемодинамики. Детерминантами нарушений церебрального кровотока у этой категории пациентов являются нарушения дыхания и жирового обмена, и их вклад превышает значение таких факторов риска как курение и наследственность.

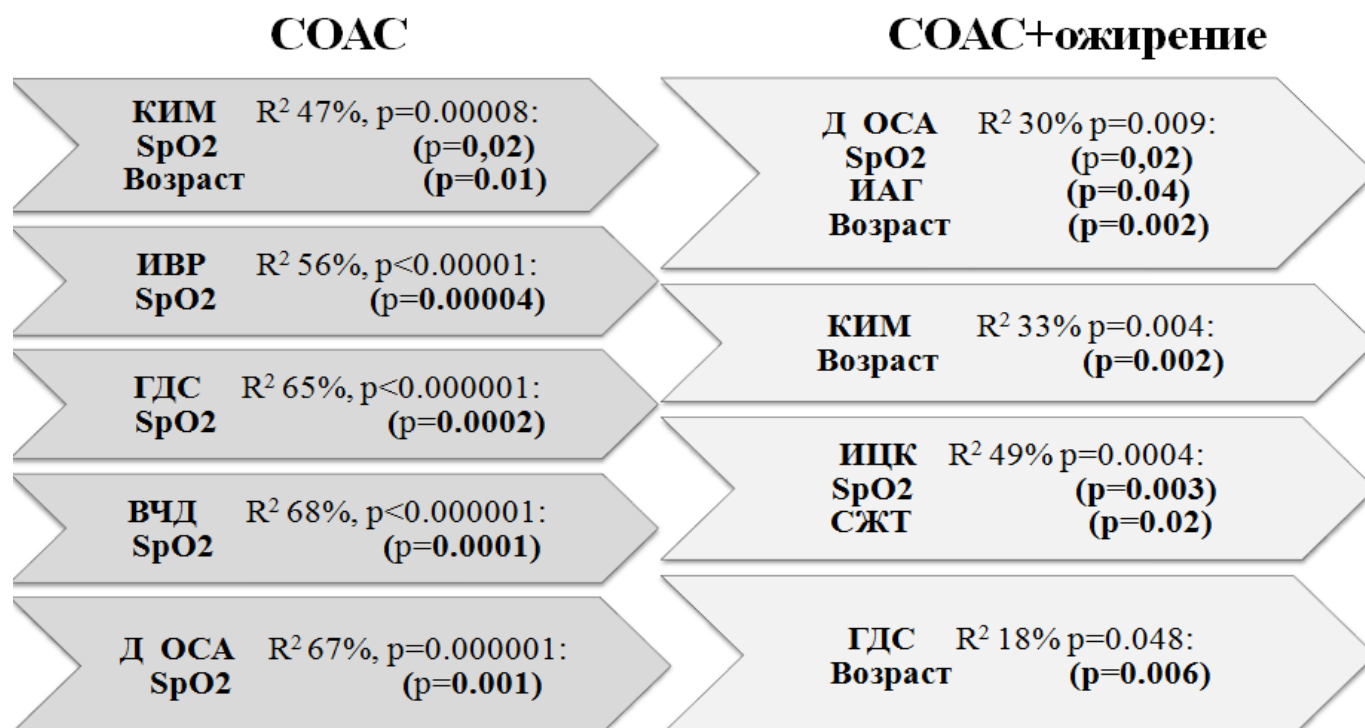


Рисунок 5 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении параметров церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС и ожирением

Для оценки взаимосвязей между изменениями центральной и церебральной гемодинамики на следующем этапе нашего исследования был проведен корреляционный анализ между ключевыми параметрами состояния сердца и мозгового кровотока. Выявленные нами положительные корреляции между КИМ и ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ ($r=0.4$, $p<0.05$), могут являться свидетельством общности патогенетических механизмов кардиоваскулярной гемодинамики. С одной стороны ремоделирование артерий, артериосклероз приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, повышению постнагрузки, следствием которой является развитие гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка. С другой стороны, универсальные патогенетические механизмы – симпатоадреналовая гиперактивация, экспрессия цитокинов воспалительного каскада, оксидативный стресс, гликирование белков – могут приводить как к гипертрофии стенок артерий, так и стенок левого желудочка сердца. Указанные механизмы находятся в основе развития ангиопатии не только крупных артерий первого и второго уровня церебрального кровотока, но и, по видимости, сосудов системы микроциркуляции, на что указывает взаимосвязь между ИММЛЖ и ИВР ($r=0.4$, $p<0.05$). Происходящий одновременно с ремоделированием стенок ЛЖ рост напряжения стенок сосудов-резисторов приводит к повышению гидродинамического сопротивления, на что указывают корреляции между толщиной стенок ЛЖ, его массой и величиной ГДС. Существующая на фоне коморбидной ассоциации СОАС с ожирением объемная

перегрузка вносит, по нашему мнению, аддитивный негативный эффект в нарушения церебральной гемодинамики, о чем свидетельствует взаимосвязь между УО и ИВР ($r=0.4$, $p<0.05$). В то же время, повышение УО у пациентов с ожирением и СОАС связано с ростом внутричерепного давления ($r=0.3$, $p<0.05$), которое может реализовываться через механизмы истощения церебральной ауторегуляции, увеличения скорости продукции спинномозговой жидкости, нарушение ее абсорбции связанное со сдавлением поверхностных венозных пазух вблизи арахноидальных грануляций, а также повышенным внутрибрюшным давлением вследствие увеличения висцерального интраабдоминального компартмента жировой ткани, которое способствует росту центрального венозного давления и ограничивает венозный возврат из головного мозга. Нарушение венозного оттока, рост гидродинамического сопротивления закономерно сопряжены со снижением интегрального показателя эффективности мозговой перфузии – индекса церебрального кровотока, который находился в обратной взаимосвязи с развитием гипертрофии стенок ЛЖ ($r=-0.5$, $p<0.05$) и прямой – с его объемной перегрузкой ($r=0.5$, $p<0.05$). Напряжение компенсаторно-адаптационных механизмов сердца взаимосвязано с ареактивностью мелких сосудов, на что указывает корреляционная взаимосвязь между КСМС и ИВР ($r=0.5$, $p<0.05$), ростом гидродинамического сопротивления, о чем свидетельствуют взаимосвязи между ИСИР и ГДС ($r=-0.5$, $p<0.05$), корреляции между КСМС и ВЧД ($r=0.5$, $p<0.05$). Истощение адаптационного потенциала ремоделирования сердца и развитие хронической сердечной недостаточности по систолическому типу должно приводить к расширению артериол с целью обеспечения адекватной перфузии головного мозга. Однако, наблюдающаяся у пациентов с СОАС и ожирением ареактивность сосудов третьего уровня, приводящая к ограничению сосудистого резерва, может явиться причиной нечувствительности артериол к сосудорасширяющим стимулирующим факторам и приводить, напротив, к констрикции сосудов-резисторов, о чем свидетельствует отрицательная корреляция заметной силы между фракцией выброса и величиной показателя гидродинамического сопротивления ($r=-0.56$, $p<0.05$). Такая взаимосвязь может прогностически указывать на риски развития ишемических нарушений мозгового кровообращения у изучаемой категории пациентов. Развитие диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с СОАС и ожирением может приводить к повышенному диастолическому давлению и затруднять венозный отток от головного мозга, на что указывают корреляционные связи между параметрами трансмитрального кровотока с величинами гидродинамического сопротивления ($r=0.4$, $p<0.05$), конечно-диастолического давления с параметрами внутричерепного давления ($r=0.4$, $p<0.05$), индекса вазомоторной реактивности ($r=-0.4$, $p<0.05$), и церебрального кровотока ($r=-0.5$, $p<0.05$), и, таким образом, замыкать порочный круг развития нарушений церебральной гемодинамики.

Электрофизиологическое ремоделирование миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

При оценке вариабельности сердечного ритма у пациентов с СОАС в ассоциации с ожирением обращает на себя внимание факт повышения общей мощности спектра в обеих клинических группах в сравнении со здоровыми лицами (табл.5).

Таблица 5 - Показатели электрофизиологического ремоделирования сердца у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n =41	Группа СОАС+ ожирение n =40	p 1	p 2	p 3
Total Power	3329 (2081; 4117)	6513 (3811; 7581)	5613(4882;6722)	0.007	0.03	0.01
HF	1074 (807;1211)	599 (147; 799)	342 (284; 417)	0.01	0.02	0.004
LF	1321 (1093;1588)	1882 (790; 2140)	2166 (1681; 2991)	0.04	0.04	0.01
VLF	1897 (983; 2161)	4031 (2919; 5471)	3646 (2892; 4233)	0.02	0.9	0.02
HF n.u.	26.1 (17; 31)	12.5 (9; 19)	9 (7; 10)	0.02	0.1	0.007
LF n.u.	56 (47; 61)	77 (58; 79)	85 (81; 92)	0.01	0.04	0.03
LF/HF	1.7 (0.8; 2.3)	6.2 (4.9; 8.5)	13.2 (11.2; 17)	0.03	0.02	0.001
TotalQRS	88 (79; 101)	94 (76; 119)	91 (82; 96)	0.7	0.7	0.1
Las 40	22.7 (21; 26)	27.7 (22; 25.6)	29.3 (22; 34)	0.9	0.9	0.1
RMS 40	31 (19; 39)	30.3 (19; 38)	47 (41; 57)	0.4	0.04	0.03
TWA	11 (8; 14)	9.4 (6.9; 14)	16 (12; 21)	0.1	0.01	0.04
QTd	27 (11; 65)	50 (23; 73)	6 (3; 11)	0.03	0.001	0.003
QTc	401 (390; 427)	420 (402; 430)	424 (401; 435)	0.6	0.3	0.1

p1-различия между группой контроля и СОАС, p2 – различия между группой контроля и СОАС+ожирение, p3 - различия между группами СОАС и СОАС+ожирение

Рост общей мощности спектра связан с повышением симпато-адреналовых влияний, имеющих максимальную выраженность в группе коморбидных лиц, что подтверждается нормализованными показателями, а также увеличением значения энергетического спектра волн очень медленного периода в обеих клинических группах (p=0.02). Последний показатель указывает на нейрокардиопатию и энергодефицит в обеих клинических группах и свойственен лицам пожилого и старческого возраста.

Рост симпатического и нейро-гуморального влияния был сопряжен с декрементом активности парасимпатического воздействия. Выявленная нами тенденция к сокращению общей мощности спектра у коморбидных лиц в сравнении с пациентами с изолированным течением СОАС, по видимому, связана с ослаблением вегетативного влияния на сердечный ритм при совместном влиянии нарушений дыхания и метаболизма и аугментацией воздействия эрготропных модуляций, о чем свидетельствуют значения показателя LF/HF. Анализ состояния автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы свидетельствует о старении и напряженности механизмов адаптации у пациентов с СОАС и аддитивном негативном влиянии коморбидной ассоциации ожирения с нарушениями дыхания во сне, выражающемся в нейрокардиопатии, энергодефиците и возрастании вклада эрготропных модуляций и смещении контура регуляции от вегетативного в сторону более низких гуморально-метаболических влияний, что, в целом, может рассматриваться как срыв адаптационно-приспособительных реакций и существенное ограничение гомеостатического диапазона.

Маркеры электрической нестабильности миокарда характеризовались преимущественными сдвигами реполяризации миокарда у пациентов с СОАС, в то время как вклад коморбидности связан также с изменением процессов деполяризации миокарда ЛЖ. При оценке процессов деполяризации миокарда нами не было выявлено различий по величине общей продолжительности фильтрованного комплекса QRS и длительности фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ между изучаемыми клиническими группами. В то же время, рост среднеквадратичной амплитуды последних 40 мсек фильтрованного комплекса QRS, наблюдаемый в группе коморбидных пациентов, может рассматриваться в качестве возможного фактора риска развития кардиального синдрома Х. А показатель микровольтной альтернации зубца Т не различался между группой здоровых и пациентов с СОАС, в то время как в группе коморбидных пациентов он достоверно повышался (16 (12;21), $p=0.04$). Значения среднего скорректированного интервала QT продемонстрировали тенденцию к увеличению в обеих исследуемых группах и сопровождалась ростом дисперсии QT в группе СОАС. В то время как коморбидность СОАС с ожирением была связана, напротив, с ограничением вариабельности интервала QT. Тенденция к удлинению интервала QT наряду с сокращением его вариабельности может являться результатом сдвига ВСР в сторону метаболических модуляций и ограничением адаптации источника ритма к изменениям гомеостаза.

Особенности личностного реагирования и когнитивный статус у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

При оценке особенностей личностного реагирования в исследуемой группе пациентов с СОАС установлено отсутствие грубых изменений и тревожно-

депрессивных акцентуаций в эмоциональной сфере. Аддитивный вклад ожирения манифестировал развитием субклинической тревожности как в сравнении со здоровыми лицами, так и пациентами с СОАС с нормальной массой тела, которая, однако, не сопровождалась ограничениями мыслительной сферы по шкале MMSE. Непосредственное и отсроченное воспроизведение не выявило снижения фиксации слухоречевой памяти в группе СОАС, вследствие чего можно предполагать более позднее присоединение мнестических нарушений. При этом мнестические нарушения при ассоциации СОАС с ожирением формируются раньше, чем при изолированном течении СОАС, что может указывать на более быстрые темпы старения в коморбидной группе. При этом в обеих клинических группах по сравнению со здоровыми отмечены ограничения нейродинамической когнитивной составляющей, связанной с утомляемостью и истощаемостью произвольного внимания.

Биологический возраст и темпы старения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

В целом, установленные характеристики старения касались в основном сердечно-сосудистой системы. Поскольку старение считается следствием детерминирования более, чем одной системы или одного процесса, нами были дополнительно изучены три биомаркера инволютивных изменений: биологический возраст, состояние адаптации и метилирование ДНК (рис. 6).

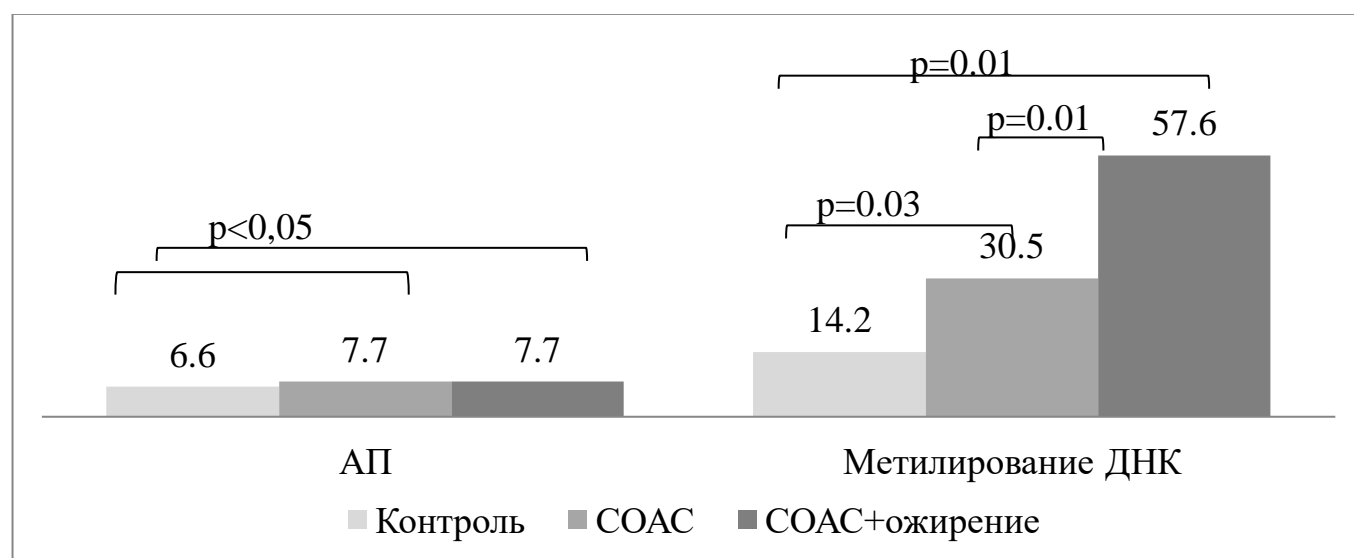


Рисунок 6 – Адаптационный потенциал и метилирование ДНК у пациентов с СОАС и ожирением

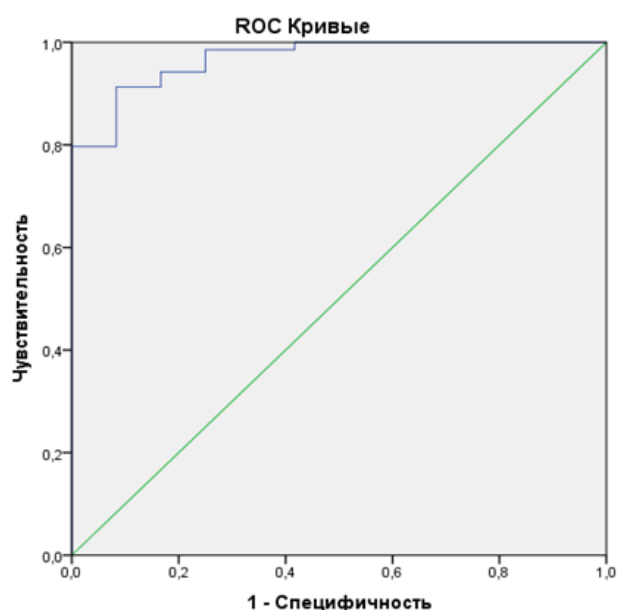
Так, исследование адаптационного потенциала позволило установить равноценное ограничение гомеостатического диапазона в обеих клинических группах. А результаты оценки метилирования ДНК указывают на эпигенетический дрейф в обеих исследуемых группах. Таким образом, наши данные об ограничении

адаптационного диапазона и эпигенетическом дрейфе указывают на ускоренные темпы старения в обеих клинических группах. Рассчитанный нами показатель биологического возраста, который в группе СОАС был на 32%, а в группе коморбидных пациентов – на 35% выше календарного возраста, подтверждает ускоренное старение пациентов с изучаемой патологией.

Перспективным является построение прогностической модели, позволяющей своевременно выявить больных группы риска преждевременного старения сердечно-сосудистой системы. На рис. 7 представлено уравнение прогнозирования темпа старения.

$$D = -0.21 \cdot x_1 - 1.97 \cdot x_2 + 0.83 \cdot x_3 + 0.0009 \cdot x_4 + 0.07 \cdot x_5 - 5.6 \cdot x_6 + 24.9 \cdot x_7 + 0.01 \cdot x_8 - 89.9$$

X1- возраст, лет,
 X2 – статус курения,
 наличие данного признака принимают за 1,
 отсутствие – за 0;
 X3- средняя сатурация, %
 X4 – минутный объем кровообращения, мл;
 X5 – ИММЛЖ, г/м²;
 X6 – соотношение Е/А, ед.;
 X7 – толщина КИМ, мм
 X8 – индекс церебрального кровотока, ед.



при $D > 0$, прогноз неблагоприятный, соответствует ускоренному темпу старения,
 при $D < 0$ – прогноз благоприятный, соответствует замедленному темпу старения.

Рисунок 7 – Прогностическая модель оценки темпов старения пациентов с СОАС и ожирением

Разработанный метод позволяет с 90,1% чувствительностью определить принадлежность анализируемого случая к группе риска ускоренного темпа старения, и с вероятностью 75% (специфичность) - отсутствие риска ускоренного темпа старения. Полученная модель была проверена методом скользящего экзамена, 88,9% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Проведенный ROC анализ для оценки качества полученной модели (рис.7) установил высокую прогностическую ценность разделяющей функции. Показатель площади под кривой составил $96,9 \pm 2\%$ (95% CI $93; 100$)% ($p = 2.49 \cdot 10^{-7}$). На основании полученных данных на платформе программы Microsoft Office Excel нами разработано приложение, позволяющее оценить риск раннего старения пациентов с изучаемой патологией.

Эффективность представленной модели подтверждается данными динамического наблюдения в течение 3 лет за пациентами с СОАС и ожирением. Установлено, что у участников исследования, получавших патогенетическую СИПАП терапию, значимо реже встречались возраст-ассоциированные осложнения. Так из 17 пациентов получавших неинвазивную респираторную поддержку только у 3 отмечены неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. В то время как среди пациентов не получающих СИПАП терапии (64 участника) такие осложнения встречались более чем у половины обследованных – 35 пациентов ($p=0.02$). Среди возраст-ассоциированных кардиоваскулярных заболеваний наиболее часто наблюдалось развитие артериальной гипертензии (24 пациента), хронической сердечной недостаточности (13 пациентов), ишемической болезни сердца (5 пациентов), фибрилляции предсердий (2 случая), острых нарушений мозгового кровообращения (1 пациент). Таким образом, низкий комплаенс к лечению и воздержание от патогенетической терапии ассоциировалось с более быстрым развитием возраст-зависимых кардиоваскулярных осложнений.

Одним из возможных путей решения проблемы необходимости индивидуализации методов терапии и профилактики является выделение групп пациентов со сходными фенотипическими признаками на основе кластерного анализа. В этой связи на следующем этапе нашего исследования был проведен кластерный анализ всей совокупности изучаемых данных. Были выделены 24 параметра, вносящие наибольший вклад в разделение пациентов с СОАС и ожирением на фенотипические группы.

Как видно из представленных в таблице 6 данных, первый кластер (19 (23,5%) пациентов, наиболее редко встречающийся, «респираторно-адаптивный фенотип», соответствовал наименее выраженному темпу ускоренного старения, клинически соответствовал среднетяжелому течению СОАС без развития дыхательной недостаточности, протекающему на фоне нормального жирового обмена, а особенностями старения являлись развитие диастолической дисфункции и концентрическое ремоделирование сонных артерий.

Таблица 6 – Параметры, характеризующие респираторно-адаптивный фенотип старения пациентов с СОАС и ожирением

Признак	респираторно-адаптивный фенотип старения 19 (23,5%)		
	Биологический возраст	43	ТМЖП
СЖТ	20	ТЗСЛЖ	8
ИАГ	22	ИММЛЖ	88
SpO2	95	КСМС	101

Продолжение таблицы 6

АП	7.1	ИСИР	95
Метилирование ДНК	27	КДД	14
ИС ЛЖ	0.7	КДНС	199
КДРи	15.4	Д ОСА	5.2
КДО	95	КИМ	0.5
КСО	33	ИВР	55
УО	60	ЦПД	85
МО	4352	ИЦК	55

Пациентам второго кластера (48,2%) (табл.7), «коморбидно-интензионного» фенотипа, свойственно более быстрое старение, что подтверждается данными «эпигенетических часов», напряженностью адаптационного потенциала. Клинической характеристикой пациентов данного фенотипа является несколько более тяжелое течение СОАС, с развитием дыхательной недостаточности, а также явными метаболическими нарушениями. Особенности старения данного кластера является гипертрофическое ремоделирование и рост систолической напряженности стенок ЛЖ, формирование диастолической дисфункции ЛЖ, наряду с эксцентрически-концентрическим ремоделированием сонных артерий и ограничением церебральной перфузии.

Таблица 7 – Параметры, характеризующие коморбидно-интензионный фенотип старения пациентов с СОАС и ожирением

Признак	Коморбидный интензионный фенотип старения 39 (48,2%)		
Биологический возраст	53	ТМЖП	9.7
СЖТ	27	ТЗСЛЖ	9
ИАГ	27	ИММЛЖ	107
SpO2	93	КСМС	158
АП	7.7	ИСИР	91
Метилирование ДНК	34.7	КДД	14
ИС ЛЖ	0.7	КДНС	207
КДРи	16.9	Д ОСА	6.1
КДО	129	КИМ	0.6
КСО	44	ИВР	51
УО	85	ЦПД	70
МО	5945	ИЦК	43

Обследованные третьего кластера (табл. 8) 28,3% «коморбидного дезадаптивного» типа старения характеризовались выраженным эпигенетическим дрейфом и дезадаптивным типом состояния гомеостаза, тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ сна, осложненной развитием дыхательной недостаточности и тяжелыми метаболическими нарушениями. Особенности старения сердца пациентов данного кластера являлись гипертрофия с развитием миокардиальной недостаточности ЛЖ, а также диастолической дисфункцией. Сосудистое старение данного фенотипа пациентов сопровождалось более выраженной эксцентрификацией артерий каротидного бассейна и значительным ограничением мозговой перфузии.

Таблица 8 – Параметры, характеризующие коморбидный дезадаптивный фенотип старения пациентов с СОАС и ожирением

Признак	Коморбидный дезадаптивный фенотип старения 23 (28,3%)		
Биологический возраст	53	ТМЖП	11
СЖТ	33	ТЗСЛЖ	10
ИАГ	46	ИММЛЖ	128
SpO ₂	91	КСМС	178
АП	8.4	ИСИР	76
Метилирование ДНК	61.4	КДД	16
ИС ЛЖ	1	КДНС	208
КДРи	17.3	Д ОСА	6.4
КДО	146	КИМ	0.6
КСО	51	ИВР	44
УО	94	ЦПД	61
МО	7462	ИЦК	37

Для более наглядного представления полученных данных был построен график результатов кластерного анализа. Диаграмма, иллюстрирующая стандартизованные величины, представлена на рис. 8.

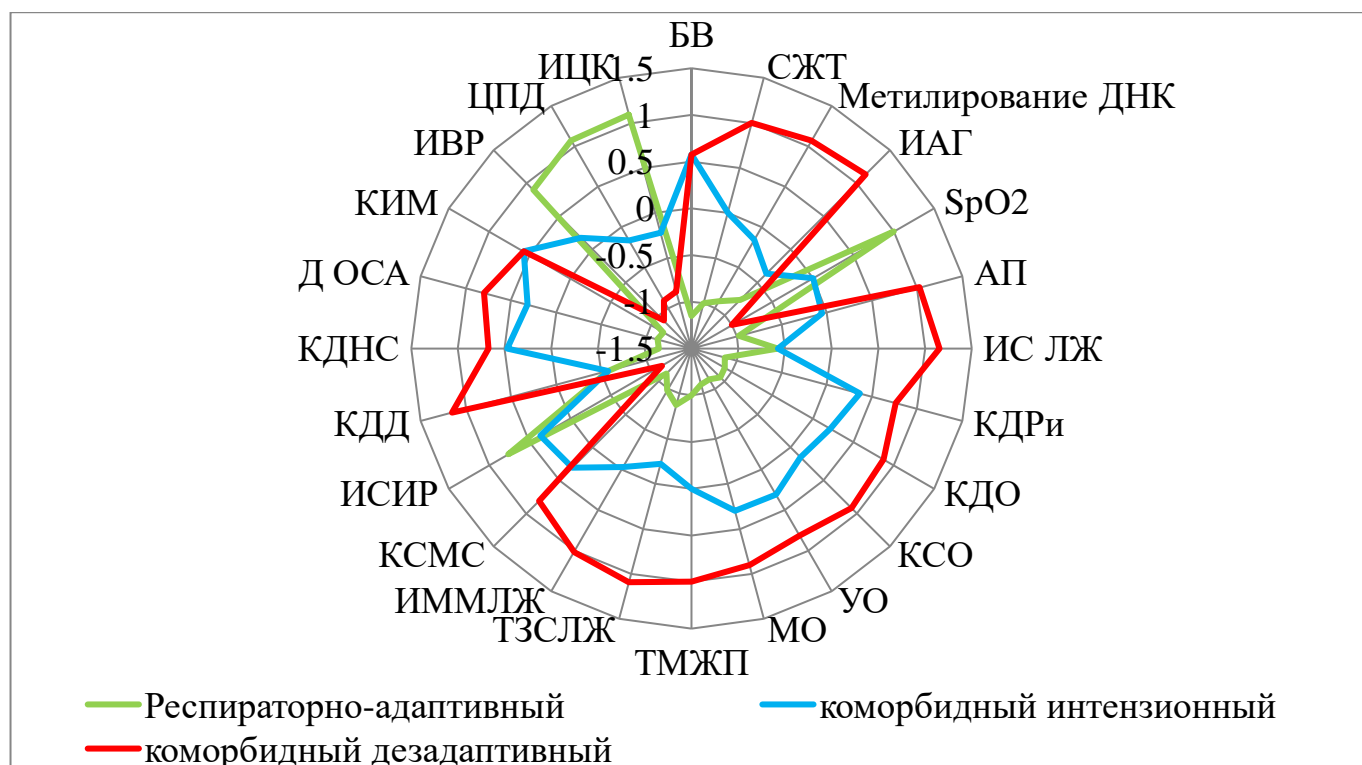


Рисунок 8 – Фенотипы старения пациентов изучаемых групп

Предложенные фенотипы старения – «респираторно-адаптивный фенотип», «коморбидный интензионный», «коморбидный дезадаптивный» – могут способствовать стратификации пациента в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам углубленного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Процесс структурно-геометрической перестройки левых камер сердца как у пациентов с СОАС, так и в сочетании его с ожирением, протекает с изменением геометрии, формированием преимущественно гипертрофических типов ремоделирования левых камер сердца с развитием миокардиальной недостаточности, искажением диастолического наполнения левого желудочка с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жесткости миокарда. При этом совокупное влияние факторов риска, связанных с СОАС, способно объяснить до 72% вариабельности показателей ремоделирования сердца. А влияние ожирения в коморбидной ассоциации с СОАС - до 71% .

2. Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС характеризуется формированием артерио-венозной ангиопатии, ограничением церебральной перфузии. При этом нарушения дыхания во сне способны объяснять до 68% вариабельности параметров церебральной гемодинамики. Аддитивное влияние нарушений жирового обмена в ассоциации с СОАС приводит к более

выраженному ограничению ауторегуляторного диапазона, аугментации внутричерепного давления и декременту церебральной перфузии. При этом совокупное влияние изучаемых факторов риска определяло до 49% вариативности состояния мозговой гемодинамики.

3. Процессы ремоделирования сердца и изменения церебрального кровотока у пациентов с СОАС, ассоциированным с ожирением, протекают синхронно и способны оказывать взаимный аддитивный негативный эффект, связанный с аугментацией миокардиальной недостаточности на фоне ремоделирования камер сердца и более быстрым развитием хронической сердечной недостаточности, приводящей к ограничению церебральной перфузии.

4. Электрофизиологическое ремоделирование сердца у пациентов с СОАС связано с гетерогенностью процессов реполяризации, а у коморбидных пациентов также с нарушениями процессов деполяризации. Электрическая нестабильность миокарда в обеих исследуемых группах связана с ограничением автономного контура регуляции сердечной деятельности и возрастанием роли церебральных эрготропных модуляций и гуморально-метаболических влияний.

5. В обеих исследуемых группах установлено ограничение нейродинамической когнитивной составляющей, связанной с утомляемостью и истощаемостью произвольного внимания. Мнестические нарушения при ассоциации СОАС с ожирением формируются раньше, чем при изолированном течении СОАС.

6. Биологический возраст в группе СОАС был на 32%, а в группе коморбидных пациентов – на 35% выше календарного возраста, и связан с соразмерным ограничением адаптационного потенциала и эпигенетическим дрейфом. Синдром обструктивного апноэ сна и коморбидное сочетание с ожирением может рассматриваться в качестве детерминант раннего кардиоваскулярного старения.

7. Разработанная математическая модель позволит стратифицировать пациентов с СОАС и ожирением в группу риска преждевременного старения. А выделенные фенотипы старения, зависящие от параметров дыхания, метаболических нарушений, резервов адаптации и эпигенетических особенностей, и определяющие прогноз структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, определяют решение об индивидуализации методов терапии, а также профилактики раннего старения и, следовательно, развития возраст-ассоциированных заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СОАС и его коморбидной ассоциацией с ожирением рекомендуется определение биологического возраста, прогнозирование темпов старения и риска развития кардиоваскулярных осложнений по формуле $D = -0.21 \cdot x_1 - 1.97 \cdot x_2 + 0.83 \cdot x_3 + 0.0009 \cdot x_4 + 0.07 \cdot x_5 - 5.6 \cdot x_6 + 24.9 \cdot x_7 + 0.01 \cdot x_8 - 89.9$, где D это разделяющая функция; x_1 - возраст, лет; x_2 – статус курения, наличие данного признака принимают за 1, отсутствие – за 0; x_3 - средняя сатурация, % ; x_4 – минутный объем кровообращения, мл; x_5 – ИММЛЖ, г/м²; x_6 – соотношение Е/А, ед.; x_7 – толщина КИМ, мм; x_8 – индекс церебрального кровотока, ед. При $D > 1$ темпы старения рекомендуется считать ускоренными, а прогноз развития возраст-ассоциированной патологии неблагоприятным.

2. Пациентам с СОАС в ассоциации с ожирением с замедленным с типом старения (значение разделяющей функции ниже нуля), а также с формированием респираторно-адаптивного фенотипа и, соответственно, низким риском развития кардио-церебральных осложнений, для выбора обоснованной лечебной тактики и оценки прогноза показано проведение ежегодного динамического наблюдения с выполнением респираторного мониторинга, антропометрических исследований, оценки состояния липидного и углеводного обменов, ЭКГ, эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий, транскраниального доплерографического исследования с определением цереброваскулярного резерва с помощью функциональных тестов – пробы с гиперкапнией и гипокапнией. При соответствующих клинических проявлениях (наличии дисритмий, мозговой симптоматики) рекомендовано проведение Холтер мониторирования ЭКГ, комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга.

3. Пациентам с СОАС в ассоциации с ожирением при ускоренном темпе старения (значение разделяющей функции больше нуля) и формировании коморбидного интензионного, коморбидного дезадаптивного фенотипов и, следовательно, высоком риске развития возраст-ассоциированных кардио-церебральных осложнений, диагностические мероприятия должны проводиться не реже одного раза в полгода и включать в себя исследования, рекомендованные пациентам с замедленным типом старения и низким риском развития кардио-церебральных осложнений. Кроме того, следует рассмотреть вопрос, при наличии клинической симптоматики ХСН, ИБС, дисритмий, проведения Холтер мониторирования ЭКГ с оценкой электрического ремоделирования сердца и вариабельности сердечного ритма не реже 1 раза в год, коронарографии или мультиспиральной томографии венечных артерий сердца по показаниям. При наличии хронических форм сосудистой недостаточности или указаний в анамнезе на перенесенные нарушения мозгового кровообращения или инсульт – проведение комплексного обследования сосудистой системы головного мозга не реже 1 раза в год и ангиографии мозговых артерий по показаниям.

4. Разнообразие фенотипических проявлений течения СОАС и ожирения, доказанность не только клинических, но и социальных рисков осложнений, обуславливает необходимость имплементации междисциплинарного подхода в клиническую практику ведения таких пациентов, включающего наблюдение врачом - кардиологом, эндокринологом, неврологом, психотерапевтом, диетологом, реабилитологом, специалистом по лечебной физической культуре.

5. Ввиду того, что когнитивные нарушения у пациентов с СОАС, а также при ассоциации с ожирением, могут носить латентный характер рекомендуется проведение исследования когнитивного статуса и личностного реагирования с целью профилактики, своевременной диагностики и ранней инициации терапии, способной привести к улучшению индивидуального прогноза.

6. Схожесть патогенетических механизмов формирования, прогнозирования и стратификации кардиологических и церебральных осложнений у больных с СОАС в ассоциации с ожирением, в частности, гипоксия вследствие нарушений дыхания во сне, объемная перегрузка, связанная с экспрессией альдостерона и антидиуретического гормона, задержкой жидкости самими адипоцитами, паракринным синтезом альдостерона висцеральным жиром и аддитивным негативным эффектом жировой ткани в части активации РААС, радикальных и нерадикальных форм кислорода, хроническое низкоактивное асептическое воспаление – одних из наиболее значимых факторов риска осложнений, позволила нам сформулировать универсальный алгоритм ранней инициации комплексной HUB – терапии у пациентов с СОАС и ожирением.

7. Наличие разработанного нами комплексного, основанного на HUB – терапии, алгоритма лечебных мероприятий предусматривает включение всего спектра немедикаментозных методов лечения: отказ от курения, коррекция веса с помощью сбалансированной диеты с ограничением потребления поваренной соли, жидкости, калорийности питания, соблюдение режима питания, оптимизация физических нагрузок, с одновременной ранней инициацией СИПАП терапии, позиционным лечением, миофункциональным тренингом мышц нижней челюсти, а при ограниченности применения лечения методом СИПАП может быть рассмотрено использование внутриротовых удерживающих трейнеров, и раннего назначения медикаментозных лечебных мероприятий в виде длительного комбинированного использования блокаторов РААС, при этом предпочтение следует отдавать антагонистам рецепторов ангиотензина 2, так как именно эта группа в большей степени, нежели иАПФ, улучшает когнитивный потенциал, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, при нарушении липидного обмена – статинов, при выявлении инсулинорезистентности и нарушениях углеводного обмена – метформина, а также проведение нейрцитопротективной терапии для профилактики нарушений мозгового кровообращения.

СТАТЬИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бродовская, Т.О. Скрининг синдрома апноэ сна в кардиологической практике / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров : Материалы ежегодной конференции ДиаМА. – 2016. – С.72-74.
2. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и гипертонической болезнью / А.В. Лизунов, О.О. Грищенко, Т.О.Бродовская, И.Ф. Гришина // Сборник статей II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – 2017. – С. 289-293.
3. Potential Arrhythmogenic Mechanisms of Sudden Cardiac Death in Obstructive Sleep Apnea Patients / О. О. Grishenko, Т. О. Brodovskaia, К.Р. Usenko, I.F. Grishina // **Артериальная гипертензия.** – 2017. – №23, S. 1. –С. 39.
4. Obstructive Sleep Apnea Linking Sudden Cardiac Death in Male Metabolic Syndrome Patients / Т.О. Brodovskaia, О.О. Grishenko, К. Р. Usenko, I.F. Grishina// **Артериальная гипертензия.**– 2017.– №23, S. 1. – С. 37.
5. Состояние вегетативной регуляции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, К.П. Усенко [и др.] // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров. Материалы ежегодной конференции ДиаМА. – 2017. – №11. – С.125-128.
6. Оценка интервала QT у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, К.П. Усенко [и др.] // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров : Материалы ежегодной конференции ДиаМА. – 2017. – №11. – С.122-125.
7. Антропометрические индексы как инструмент скрининга сердечно-сосудистого риска/ Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, К.П. Усенко [и др.] // **Евразийский кардиологический журнал.** – 2017. – № 3. – С. 75-76.
8. Бродовская, Т.О. Обструктивное апноэ сна как фактор риска внезапной сердечной смерти / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, И.Ф. Гришина // Российский национальный конгресс кардиологов : Материалы конгресса. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации. – 2017. – С. 100.
9. Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Русский медицинский журнал.** – 2017. – № 14. –С. 1052–1056.

10. Бродовская, Т.О. Средний объем тромбоцитов–новый маркер сердечно-сосудистого риска? / Т.О. Бродовская // *Материалы VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»*. – 2017. – С. 148.

11. Бродовская, Т.О. Деменция с дебютом в молодом возрасте у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина // *IV Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая сомнология» : Сборник материалов*. – 2018. – С. 21-22.

12. Кардиальное старение на фоне синдрома обструктивного апноэ сна / О.О. Грищенко, К.П. Усенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина // *IV Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая сомнология» : Сборник материалов*. – 2018. – С. 26-27.

13. Дуэт синдромов обструктивного апноэ сна и раннего сосудистого старения/ К.П. Усенко, Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, И.Ф. Гришина // *IV Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая сомнология» : Сборник материалов*. – 2018. – С. 57-58.

14. Clues to the Pathophysiology of Sudden Cardiac Death in Obstructive Sleep Apnea / Т.О. Brodovskaya, I.F. Grishina, T.F. Peretolchina[et al.] // *Cardiology*. – 2018. – Vol.140. – P.247–253.

15. Brodovskaya, T.O. Adiposity Predictors of Metabolic Disorders in Sleep Apnea Patients / Т.О. Brodovskaya // *The VIII International Academic Congress "Fundamental and Applied Studies in EU and CIS Countries", Papers and Commentaries. Volume VIII. Cambridge University Press*. – 2018. –P. 78-88.

16. Характеристика общих сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / В.Э. Береснева, К.П. Усенко, О.О. Грищенко [и др.] // *III Международная (73 Всероссийская) научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» : Сборник статей*. – 2018. – № 1. – С.278-282.

17. Биологический возраст и сосудистое старение у лиц с обструктивным апноэ сна / В.Э. Береснева, Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко [и др.] // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2018. – №7. S.2. – С. 13.

18. Раннее старение сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, К.П. Усенко [и др.] // **Вестник уральской медицинской академической науки**. – 2018. – № 3. – С. 337-345.

19. Состояние церебральной гемодинамики у лиц с обструктивным апноэ сна в контексте концепции раннего старения / Т.О. Бродовская, К. П. Усенко, О. О. Грищенко [и др.] // **Медицинский алфавит**. – 2018. – №4. – С. 36-41.

20. Предикторы висцерального ожирения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и нормальной массой тела / Т.О. Бродовская, Е.А. Ковин, О.В. Баженова [и др.] // **Ожирение и метаболизм**. – 2019. – № 2. – С.29-35.
21. Интеракции между нарушениями сна, ожирением и сахарным диабетом II типа / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Е.Г. Бабыкина [и др.] // **Ожирение и метаболизм**. – 2019. – № 4. – С. 25-30.
22. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Российский Кардиологический журнал**. – 2019. – №4. – С.27-34.
23. Бродовская, Т.О. Взаимосвязь дисфункции жировой ткани, диабета и хрупкости в контексте старения / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Клиническая геронтология**. – 2019. – № 5-6. – С.60-68.
24. Бродовская, Т.О. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением, на раннее сосудистое старение / Т.О.Бродовская // **Вестник дагестанской государственной медицинской академии**.– 2018. – №4. – С.8-14.
25. Дуэт синдромов обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии. Фокус на раннее сосудистое старение / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Практическая медицина**. – 2019. –№ 2. – С. 37-41.
26. Особенности старения сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с артериальной гипертензией / Т.О. Бродовская, О.О. Грищенко, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Дневник казанской медицинской школы**.– 2019. – №1. –С. 120-126.
27. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения / О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина // **Практическая медицина**. – 2019. –№ 2. – С. 84-88.
28. Бродовская, Т.О. Состояние сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с артериальной гипертензией в контексте раннего старения / Т.О. Бродовская // **Фундаментальная и клиническая электрофизиология : Сборник тезисов**. – 2019. –С. 45.
29. Грищенко, О.О. «Сердечный возраст» у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением/ О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина // **Фундаментальная и клиническая электрофизиология : Сборник тезисов**. – 2019. – С. 45-46.

30. Бродовская, Т.О. Раннее старение сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Т.О.Бродовская // **Российский Кардиологический журнал.** – 2019. –4S2 (24). –С.26.

31. Грищенко, О.О. К вопросу о влиянии обструктивного апноэ сна на церебральную гемодинамику в контексте концепции раннего старения / О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская // **Российский Кардиологический журнал.** – 2019. – 4S2 (24). – С.27.

32. Преждевременное старение системы мозговой гемодинамики у лиц с нарушениями дыхания во сне и их коморбидной ассоциацией с ожирением / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, О.В. Баженова [и др.] // **Успехи геронтологии.** – 2019. – № 5. – С. 748–757.

33. Раннее старение и состояние церебральной гемодинамики коморбидных пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, О.В. Баженова, Е.А. Ковин// X Международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов : Сборник материалов. – 2019. –С. 28.

34. Premature aging in comorbid sleep apnea and obesity patients / Т.О. Brodovskaya, I.F. Grishina, O.V. Bazhenova, T.F. Peretolchina // **Advances in Gerontology.** – 2020. – № 3. – P.219-227.

35. Бродовская, Т.О. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Р.В. Серебренников // **Российский кардиологический журнал.**– 2020. – № S2. – С.27-28.

Патенты

1. Патент № 2703334 Российская Федерация, МПКА61В 5/08, А61В 5/0476, А61В 5/1455. Способ диагностики синдрома обструктивного апноэ сна :2018144869 : заявл. 17.12.2018 :опубл. : 16.10. 2019 / Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. ; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – 5 с.

2. Патент № 2725849 Российская Федерация, МПКА61В5/00, А61В8/06. Способ определения биологического возраста мужчин :2019135145 ; заявл. 31.10.2019 : опубл. 06.07.2020 / Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Бабыкина Е.Г.[и др.] : заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – 5 с.

Монография

Бродовская, Т.О. Инфламейджинг: Монография / Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина. – Екатеринбург : УМЦ УПИ, 2020. – 216с. – ISBN 978-5-8295-0700-8. – Текст : непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АП – адаптационный потенциал
- БВ – биологический возраст
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ВЧД – внутричерепное давление
- ВЯВ – внутренняя яремная вена
- ГДС - гидродинамическое сопротивление
- Д - диаметр
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ
- ИВР - индекс вазомоторной реактивности
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИС ЛЖ - индекс сферичности левого желудочка
- ИС ЛП - индекс сферичности левого предсердия;
- ИСИР - интегральный систолический индекс ремоделирования
- ИЦК – индекс церебрального кровотока
- КГ – концентрическая гипертрофия
- КД – коэффициент дилатации
- КДД - конечно-диастолическое давление
- КДНС - конечно-диастолического напряжения стенки
- КДО - конечно-диастолический объем
- КДР - конечно-диастолический размер
- КДРи – индексированный конечно-диастолический размер
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КК – коэффициент констрикции
- КР – концентрическое ремоделирование
- КСМС – конечно-систолический миокардиальный стресс
- КСО – конечно-систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МО – минутный объем кровообращения

НЯВ – наружная яремная вена

ОА – основная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОТС – относительная толщина стенки

ПА – позвоночная артерия

ПВ – позвоночная вена

СЖТ – содержание жировой ткани

СИПАП - постоянная неинвазивная легочная вентиляция повышенным давлением

СМА - средняя мозговая артерия

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

УО – ударный объем кровообращения

ФВ - фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

Е/А - отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения

EDV – конечно-диастолическая скорость

DT – время замедления раннего диастолического наполнения

HF – спектральная мощность высоких частот

HF nu - мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах

LAS-40 - длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ

LF – спектральная мощность низких частот

LF nu - мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах

LF/HF - отношение низкочастотной и высокочастотной составляющих

MMSE - Mini-Mental State Examination

PI – пульсационный индекс

QTc – скорректированная продолжительность интервала QT

QTd - дисперсия интервала QT

RI – индекс резистивности

RMS-40 - среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек фильтрованного комплекса QRS

S – площадь

SpO₂ – сатурация крови кислородом

TAPV – усредненная по времени скорость кровотока

Total Power – общая мощность спектра в диапазоне от 0.003 до 0.40 Гц

Total QRS - длительность фильтрованного QRS комплекса;

TWA – микроальтернация зубца T

VLF – спектральная мощность очень низкочастотных колебаний

Бродовская Татьяна Олеговна

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В СОЧЕТАНИИ С
ОЖИРЕНИЕМ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава Российской Федерации протокол № 19 от 22.03.2021.

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 2. Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.