

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор Гришина И.Ф

Екатеринбург - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	10
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Синдром обструктивного апноэ сна ассоциированного с ожирением: современное состояние проблемы.....	21
1.1 Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение как независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений	21
1.2 Ремоделирование левых отделов сердца при синдроме обструктивного апноэ сна и ожирении	28
1.3 Электрофизиологическое ремоделирование сердца при синдроме обструктивного апноэ сна и ожирении.....	37
1.4 Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением - фактор риска развития сосудистой патологии головного мозга.....	43
1.5 Когнитивные нарушения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением	48
1.6 Раннее старение пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	53
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	63
ГЛАВА 3 СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ	79
3.1 Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	79
3.2 Анализ показателей систолической функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	82

3.3 Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	85
3.4 Корреляционные взаимосвязи между ремоделированием левых камер сердца и синдромом обструктивного апноэ сна.....	90
3.5 Предикторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	93
3.6 Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	108
3.7 Анализ показателей систолической функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	112
3.8 Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	114
3.9 Корреляционные взаимосвязи между ремоделированием левых камер сердца и синдромом обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением.....	121
3.10 Предикторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с коморбидной ассоциацией синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения..	123
ГЛАВА 4.....	132
СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ	132
4.1 Особенности мозговой гемодинамики у пациентов с СОАС	132
4.2 Корреляционные взаимосвязи между синдромом обструктивного апноэ сна и церебральной гемодинамикой	144
4.3 Предикторы изменения церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	146

4.4 Особенности мозговой гемодинамики у обследованных пациентов с СОАС и ожирением	153
4.5 Корреляционные взаимосвязи между параметрами церебральной гемодинамики с нарушениями дыхания и жирового обмена.....	168
4.6 Предикторы изменения церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением	170
4.8 Взаимосвязи центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	176
4.8.1 Корреляционные взаимосвязи между параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	176
4.8.2 Корреляционные взаимосвязи между системами центральной и церебральной гемодинамики при коморбидном сочетании СОАС с ожирением	179
ГЛАВА 5 ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ	183
5.1 Электрофизиологическое ремоделирование миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	183
5.2 Электрофизиологическое ремоделирование миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением	186
ГЛАВА 6 ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТНОГО РЕАГИРОВАНИЯ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ	191
6.1 Особенности личностного реагирования и когнитивный статус у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	191

6.2 Особенности личностного реагирования и когнитивный статус у пациентов с СОАС и ожирением	192
ГЛАВА 7 БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ	195
7.1 Биологический возраст и темпы старения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	195
7.2 Корреляционные взаимосвязи между биологическим возрастом и параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС и ожирением	198
7.3 Прогнозирование темпов старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением.....	201
7.4 Фенотипы старения пациентов изучаемых групп	208
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	218
ВЫВОДЫ	244
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	246
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	249

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АП – адаптационный потенциал

БВ – биологический возраст

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВЧД – внутричерепное давление

ВЯВ – внутренняя яремная вена

ГДС - гидродинамическое сопротивление

ДБВ – должный биологический возраст

ДД- диастолическая дисфункция

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

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

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

НЯВ – наружная яремная вена

ОА – основная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОТС – относительная толщина стенки

ПА – позвоночная артерия

ПВ – позвоночная вена

СИПАП - постоянная неинвазивная легочная вентиляция повышенным давлением

СМА - средняя мозговая артерия

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ФВ - фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка

E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

E/A -отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения

e' - движение фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения

EDV – конечно-диастолическая скорость

EVA- early vascular aging , раннее сосудистое старение

DT – время замедления

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

PSV – пиковая систолическая скорость

QT – абсолютная длительность интервала QT

QTc – скорректированная продолжительность интервала QT

QTd - дисперсия интервала QT

RI – индекс резистивности

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

S - площадь

SASP – сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип

TAPV – усредненная по времени скорость кровотока

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

totQRS - длительность фильтрованного QRS комплекса;

TWA – микроальтернация зубца T

VLF – спектральная мощность очень низкочастотных колебаний

ВВЕДЕНИЕ

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 [101,142,186]. В Российской Федерации в структуре общей смертности населения 45- 50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы, около половины летальных исходов от кардиоваскулярной патологии происходят внезапно [14,56,62,84], что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России. 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 [387] и имеет тенденцию к росту представленности данной патологии с возрастом до 56% женщин и 70% мужчин в возрасте старше 65 лет [366]. 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 [143,199,200,355,357].

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 [22,55,66,89]. 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% [10,196,292,316,338]. Вышесказанное позволяет отнести коморбидную ассоциацию СОАС и ожирения к числу наиболее значимых маркеров кардиоваскулярного риска.

В настоящее время сердечно-сосудистую патологию принято рассматривать в концепции старения и относить к возраст-ассоциированным состояниям [3,4,17,24,39,87,88,86]. 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» [3,4,17,24,39,69,87,88,92]. Последнее определяется на макроуровне показателями жесткости сосудистой стенки, особенностями ремоделирования камер сердца, систолической и диастолической дисфункциями [28,29,39,45,80,81,135,370,371], а также клеточном и молекулярном уровнях [80,82,135,257,261,271]. Вместе с тем, несмотря на имеющиеся в литературе данные о клеточных и метаболических эффектах апноэ сна и ожирения [5,6,17,18,24,29,39,87,88,206,350,358,366], 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 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 [178,236,241,269,316,344,366]. По-прежнему дискуссионный и нередко противоречивый характер носят сведения об особенностях ремоделирования камер сердца, систолической и диастолической функций левого желудочка при ожирении [107,112,176,179,239,392]. 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 дисритмий 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 [50,86,129,244,289,379,385]. Вместе с тем, практически не изученными остаются вопросы касающиеся роли коморбидного сочетания СОАС с ожирением в изменении церебральной гемодинамики и когнитивной функции [174,218,268,378], как проявлений 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 в 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 спрогнозировать темпы старения, а своевременная диагностика этого процесса на доклиническом уровне 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 персонифицированные 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 ассоциации 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 и в ассоциации 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 ассоциации 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 и его ассоциацией с ожирением.

Показано, что комплексное клиничко-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 осложнений, индивидуализировать мероприятия по превентивной коррекции нарушений, которые направлены на предупреждение раннего старения сердечно-сосудистой системы и развития кардиocereбральных 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 гемодинамики 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 особенностями 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.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. 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.

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., 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, 202 г.), Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых «От профилактики к высоким технологиям кардиологии» (2018 г., Кемерово), IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (2018 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» (2018 г., г. Санкт Петербург), 20-ом конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 12-ом Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (2019 г., г. Москва), V Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (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).

Опубликованность результатов

По теме работы опубликовано 35 научных статей, из них 19 опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки 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 представляет собой рукопись на русском языке объемом 294 страницы компьютерного текста и состоит из введения, семи глав, включая заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами, 20 рисунками. Список литературы содержит 413 публикаций, из них 100 работ отечественных авторов и 313 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Синдром обструктивного апноэ сна ассоциированного с ожирением: современное состояние проблемы

1.1 Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение как независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Согласно современному определению обструктивное апноэ сна это респираторная остановка во время сна, которая характеризуется прекращением или значительным, более чем на 90% от базового уровня, ограничением носоротового воздушного потока продолжительностью 10 секунд и более на фоне существующих дыхательных усилий [149,150,276]. Из данного определения следует, что в основе находятся периодические паузы в дыхании из-за спадения верхних дыхательных путей. Полный коллапс респираторных путей связан с остановкой воздушного потока и легочной вентиляции продолжительностью 10 секунд и дольше. При неполном закрытии дыхательных путей регистрируется гипопноэ, характеризующееся лимитированием воздушного потока на 30% и выше по сравнению с базальным уровнем, продолжающееся не менее, чем 10 секунд и сочетающееся с декрементом сатурации кислорода на 3% и более и/или реакцией активации головного мозга. Нарушения дыхания во сне могут иметь обструктивный и центральный генез. При центральном апноэ сна регистрируется прекращение респираторных усилий при открытых дыхательных путях, связанное с ограничением нейромышечного вентиляционного контроля, частой причиной которого является снижение функции дыхательного центра на фоне нарушений мозгового кровообращения, воспалительных, травматических, врожденных поражениях нервной системы. Обструктивное апноэ сна характеризуется тотальным или парциальным закрытием верхних дыхательных путей на фоне сохраняющихся респираторных усилий, при этом функция дыхательного центра не изменена.

Общепризнанным критерием степени тяжести СОАС является частота дыхательных пауз в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Считается нецелесообразным подсчитывать отдельно количество апноэ и гипопноэ, так как они несут синергичные риски в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Классификация степеней тяжести СОАС за последнее время претерпела существенные изменения. До недавнего времени границами легкой, средней и тяжелой степени были значения 10, 20 и 40 апноэ/гипопноэ в час соответственно [10]. В настоящее время большинство исследователей придерживаются классификации Американской академии медицины сна, Европейского респираторного общества, согласно которым легкой степени синдрома обструктивного апноэ сна соответствует от 5 до 15 остановок дыхания в час, средней степени тяжести – от 15 до 30 респираторных пауз в час, тяжелой степени – более 30 в час [149,150,276]. Данная классификация имеет эпидемиологическое обоснование и в значительной степени отражает мнение ряда экспертов. Полученные рядом значительных исследований результаты указывают, что именно после 5 респираторных пауз за каждый час сна возникает и постепенно прогрессирует выраженность характерной для СОАС клинической симптоматики, при индексе апноэ/гипопноэ больше 15 повышается риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, а при ИАГ свыше 30 в час существенно увеличивается риск возникновения неблагоприятных, в том числе фатальных, сердечно-сосудистых исходов [143,281,350-352,355,357,358].

Эпидемиологически представленность СОАС в общей популяции составляет 3–9% среди женщин и до 24% среди мужчин в возрасте 30-60 лет [248,387]. Помимо гендерной взаимосвязи, существуют литературные данные о возрастной ассоциации, так около 70% мужчин и 56% женщин в возрасте старше 65 лет страдают нарушениями дыхания во сне [358,366].

СОАС представляет собой полиэтиологичную многоуровневую патологию [316,338]. Выделяют следующие уровни обструкции верхних дыхательных путей: 1 назальный уровень, 2 орофарингеальный, 3 гипофарингеальный,

4 ларингеальный. На назальном уровне причиной СОАС могут быть искривление перегородки носа, аденоиды, полипоз, гипертрофия носовых раковин [130, 149,158,252]. На втором уровне, орофарингеальном, причиной СОАС могут являться такие анатомические особенности как макроглоссия (увеличение размеров корня языка), микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), гипертрофия небных и глоточных миндалин, изменения размера и тонуса небного язычка (основного драйвера храпа), положение и размер небных дужек [219, 311,313,319,361]. Наиболее частой гипофарингеальной причиной СОАС является ожирение [196,292,311,313,314]. При объективном исследовании у такой категории пациентов отмечается существенное ограничение площади просвета глотки вследствие скопления жира как в самих ее структурах: мягком небе, боковых дужках, небном язычке; так и компрессии глотки на всем протяжении парафарингеальными жировыми компартментами. На ларингеальном уровне причиной СОАС могут являться изменение размеров и положения надгортанника, связанные, например, с дегенеративными изменениями связочного аппарата, на фоне старения, влиянием токсических факторов (пыль, испарения, ионизирующее излучение), способные приводить к воспалению, отеку стенок дыхательных путей, снижению мышечного тонуса [130,216,219,407].

Одним из наиболее частых сателлитов нарушения дыхания во сне является избыточная масса тела и ожирение [196,292,311,314,316]. В настоящее время ожирение принято рассматривать в качестве одной из наиболее значительных медико-социальных и экономических проблем в мире в связи с его высокой частотой представленности в популяции и значительными затратами на лечение его последствий [205,284,311,412]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире возросла почти на 50% среди взрослого населения [412]. В Российской Федерации каждый второй гражданин страдает избыточной массой тела, а каждый четвертый – ожирением [74]. По данным многоцентрового обсервационного исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения в популяции лиц в возрасте 25–64 лет составляла

29,7% [74]. Среди лиц с индексом массы тела (ИМТ) превышающим 30 кг/м² (ожирение 1 степени и выше) вероятность выявления синдрома обструктивного апноэ сна в 8-12 раз выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [196,292]. У пациентов с ожирением 3 степени (ИМТ >40кг/м²) тяжелая форма апноэ сна отмечается в 70% случаев [10,292,316,338]. Сообщается как о тесной корреляционной связи между показателями ИАГ и антропоморфного ожирения (в диапазоне от 0,57 до 0,61), так и о том, что ожирение может объяснить почти 40% дисперсии апноэ во сне [345]. В исследовании MESA были представлены данные об увеличении частоты развития обменных нарушений по мере прогрессирования СОАС [125]. Аналогичные данные были получены в недавно проведенном мета-анализе Wang et al. и канадском исследовании Kendzerska et al. в которых была установлена тесная связь патологии дыхания во сне с метаболическими расстройствами [279,293].

Представляется, что ожирение может ухудшать легочную вентиляцию. Это происходит с одной стороны за счет механического сужения верхних дыхательных путей из-за локального накопления жира в этой области, к которому наиболее предрасположены лица гиперстенической конституции, с короткой шеей [196,292,311,313,314]. Другой возможной причиной может являться висцеральное ожирение, часто встречающееся у пациентов с СОАС. У таких больных из-за увеличения объема висцерального интраабдоминального компартмента жировой ткани наблюдается смещение диафрагмы в краниальном направлении и ограничение дыхательного объема [15,16]. Несмотря на то, что существуют убедительные доказательства того, что ожирение, а также висцеральное ожирение могут предрасполагать к СОАС и что потеря веса приводит к улучшению вентиляции легких, ряд исследователей убеждены, что СОАС сам по себе может вызывать увеличение веса [320]. Такие факторы, как снижение уровня физической активности, повышение аппетита, нарушения сна патогенетически сближают СОАС и ожирение, и возможно, потенцируют друг друга. Имеются данные об общности генетических детерминант СОАС и

ожирения [345]. В своих исследованиях Popko et al. показали, что полиморфизмы рецептора лептина – медиатора энергетического гомеостаза и регуляции массы тела – в значительной степени связаны как с СОАС, так и с ожирением [195]. Вместе с тем сегодня обсуждается связь лептина с контролем вентиляционной чувствительности к гиперкапнии [36,70,145,191]. Увеличение синтеза лептина у пациентов с ожирением может изменять легочную вентиляцию, лимитировать контроль уровня угольной кислоты [133]. Вместе с тем продолжительная гиперкапния и форсирование респираторных усилий у пациентов с СОАС и ожирением может приводить к утомлению дыхательной мускулатуры и снижению респираторного драйва.

Исследования последних лет показали, что синдром обструктивного апноэ сна и его коморбидная ассоциация с ожирением являются неблагоприятными прогностическими факторами развития сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [281,350,358]. В проспективном исследовании The Wisconsin Sleep Cohort (США) в результате 18 лет наблюдений за когортой пациентов с СОАС установлен рост риска общей смертности почти в 4 раза, а сердечно-сосудистой смертности – в 5 раз по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне [358]. Такая закономерность подтверждается результатами наблюдательного исследования резидентов западноавстралийского поселения Басселтон, оценившем риск повышения общей смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна в 4,2 раза, а легким СОАС – на 50% [350]. В крупном эпидемиологическом исследовании Sleep Heart Health Study установлена связь между СОАС и кардиоваскулярными заболеваниями [366], которая в последующем нашла подтверждение в ряде исследований, получивших доказательства ассоциации СОАС с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями мозгового кровообращения [200,230,283,336,347]. При этом отмечается, что одной из возможных причин высокой летальности таких пациентов могут являться нарушения ритма и

проводимости [336,342,347,367]. В проспективном 15-летнем исследовании Gami A.S. et al. было установлено, что у пациентов с СОАС степень тяжести ночной гипоксии является значимым фактором сердечно-сосудистого риска [281]. Авторами было установлено, что степень сатурации кислородом крови во время сна является независимой детерминантой кардиоваскулярной патологии. Определен порог насыщения крови кислородом – $<93\%$ – при котором сердечно-сосудистый риск увеличивается в 2,9 раз.

Несмотря на четкую эпидемиологическую взаимосвязь между СОАС и ожирением с сердечно-сосудистыми осложнениями до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности улучшения сердечно-сосудистых исходов на фоне лечения нарушений дыхания и метаболизма [155,389]. Известно, что лечение СОАС способно снижать количество висцерального жира оцениваемого по данным компьютерной томографии брюшной полости [145], а нормализация веса может, в свою очередь, приводить к снижению степени тяжести апноэ сна [179,295,394]. Постоянная неинвазивная легочная вентиляция повышенным давлением (continuous positive airway pressure – CPAP, СИПАП терапия) остается ведущим методом лечения СОАС, в особенности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Однако данные литературы о кардиоваскулярных исходах на фоне терапии СИПАП носят ограниченный, а нередко противоречивый характер. Так, в вышеупомянутом исследовании Kendzerska et al. неинвазивная дыхательная поддержка не оказала влияния на прогноз [279]. Pamidi et al, напротив, было установлено благоприятное влияние лечения методом СИПАП терапии при условии высокой приверженности к лечению [182]. Продолжительность ежедневного применения неинвазивной респираторной поддержки составляла в среднем 8 часов. Результаты недавнего исследования Heart BEAT продемонстрировали статистически значимое снижение показателей артериального давления у пациентов с АГ, получавших неинвазивную респираторную поддержку во сне методом СИПАП терапии [156]. Такие результаты отличаются от выводов других исследователей, однако

следует отметить, что комплаенс к лечению СИПАП терапией был значительно ниже и составлял менее 4 часов в день [102,139,157]. Результаты недавно проведенного метаанализа (2019 г.) [393] оказали значимое влияние на подходы к течению СОАС, а американская академия медицины сна (AASM) пересмотрела рекомендации по ведению взрослых пациентов с синдромом апноэ сна обструктивного генеза. Тем не менее, СИПАП является хроническим ежедневным лечением – он не излечивает СОАС в долгосрочной перспективе – и его использование может быть отклонено или прекращено из-за дискомфорта и/или других неудобств. Что наиболее важно, СИПАП не учитывает основные факторы риска СОАС, а именно ожирение. Следовательно, альтернативные или комбинированные поведенческие вмешательства, включая потерю веса с помощью диетических подходов и физических упражнений, гигиены сна и предотвращения употребления алкоголя и табака, настоятельно рекомендуются к имплементации в тактику ведения пациентов с СОАС и ожирением. В целом, вопрос улучшения кардиоваскулярного прогноза остается открытым, поскольку проведенные до настоящего времени рандомизированные исследования остаются ограниченными как по количеству, так и по дизайну, что подчеркивает необходимость его дальнейшего изучения [352]. В сентябре 2019 года был начат протокол INTERAPNEA - это рандомизированное контролируемое исследование с параллельным дизайном из двух частей, нацеленное на определение влияния междисциплинарной индивидуальной потери веса и вмешательства в образ жизни на СОАС. Представляется, что результаты этого исследования могут служить для создания экономически эффективного лечения не только для терапии СОАС и его спутников, таких, как ожирение, но и тяжелых осложнений, таких как хроническая сердечная недостаточность.

Таким образом, представленные эпидемиологические данные подтверждают важность дальнейшего изучения влияния синдрома обструктивного апноэ сна на кардиоваскулярные исходы. Противоречивость представленных данных, связанная, главным образом с частой коморбидной ассоциацией СОАС с такими

состояниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, служит основанием для исследования влияния изолированного апноэ сна на состояние сердечно-сосудистой системы, а частая коморбидная ассоциация СОАС с ожирением определяет необходимость квалификации вклада ожирения в кардиоваскулярные риски у пациентов с нарушениями дыхания во сне с целью персонализированного подхода к профилактике осложнений. Несмотря на достаточные эпидемиологические доказательства неблагоприятного влияния СОАС с ожирением на сердечно-сосудистые исходы, остаются неизученными влияние нарушений дыхания и жирового обмена на раннее сердечно-сосудистое старение.

1.2 Ремоделирование левых отделов сердца при синдроме обструктивного апноэ сна и ожирении

Термин «ремоделирование», впервые был использован в 1982 г. Hockman & Buskey при описании модели инфарктированного миокарда для отражения процесса репаративного фиброобразования и замещения очагов некроза миокарда соединительной тканью [211]. Впоследствии термин был использован Pfeffer для характеристики расширения полости левого желудочка на экспериментальной модели крыс. Braunwald E. адаптировал понятие «ремоделирование» для описания морфологических изменений сердца, в т.ч. после инфаркта миокарда [221]. Согласно современным представлениям понятие «ремоделирование сердца» представляет собой многофазовый адаптационно-приспособительный процесс, складывающийся из совокупности изменений структурного и функционального состояния сердца и направленный на оптимальное функционирование миокарда в условиях любого патологического процесса или повреждающего фактора [5,153]. Такой процесс согласно современным представлениям затрагивает не только сердце, но и периферические сосуды [254].

Ремоделирование сердца является основным патофизиологическим субстратом для возникновения и прогрессирования дисфункций миокарда. При этом драйвером ремоделирования могут являться не только заболевания

сердечно-сосудистой системы, но и экстракардиальная патология. Основным аспектом ремоделирования сердца, представляющим несомненный научный и практический интерес, является формирование систолической и диастолической дисфункций миокарда, являющихся основой возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности, и, как следствие, негативного влияния на прогноз [5-9,110,153,254]. Важность своевременного выявления ремоделирования и оценки функционального состояния камер сердца имеет не только клиническое, но социальное обоснование. Так, по современным данным, около половины пациентов с ремоделированием сердца погибают в течение 5 лет после выявления нарушений функциональной способности миокарда [249]. 40% пациентов погибают в течение одного года после госпитализации по поводу сердечной недостаточности [238]. Значительная часть летальных событий, ассоциированных с ремоделированием по данным аутопсии, происходит внезапно, подтверждая тот факт, что отсутствие симптоматики не гарантирует благоприятного прогноза. Несмотря на современные возможности лечения, смертность от дисфункции сердца остается на неприемлемо высоком уровне [134].

Ремоделирование сердца – системный процесс, затрагивающий трансформацию структуры и функции сердца в ответ на гемодинамические изменения, такие как перегрузка объемом (преднагрузка) или давлением (постнагрузка), или утрату части жизнеспособного миокарда. Процесс ремоделирования носит комплексный характер и включает как прогрессирующий рост массы миокарда, так и геометрическую и структурную перестройку предсердий и желудочков сердца [6,228,312]. Частым структурным паттерном ремоделирования является гипертрофия миокарда левых камер сердца, в том числе левого желудочка. Были получены многочисленные фактологические данные, указывающие на то, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска развития злокачественных нарушений ритма, ишемии миокарда, застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [110,235,240,245,307,317,318,375]. Вместе с тем

следует отметить, что термин «ремоделирование сердца» является более емким и широким понятием, чем собственно гипертрофия левого желудочка, которая в настоящее время рассматривается как один из возможных частных случаев ремоделирования сердца [303]. Накоплены многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между нарушением функций левого желудочка и его геометрической характеристикой при ряде заболеваний, протекающих с поражением сердечно - сосудистой системы [109,110,138,197,237]. Из существующих литературных данных известно, что конфигурация левого желудочка, наряду с массой миокарда, может являться самостоятельным фактором оказывающим влияние на прогноз пациентов [109,138,197,237].

Процесс формирования различных вариаций ремоделирования левого желудочка не однотипен и зависит от совокупности факторов, ключевыми из которых являются нейрогуморальные и гемодинамические [5-9,131, 231,233,254,339]. Согласно современным представлениям, ведущими патофизиологическими процессами, лежащими в основе ремоделирования сердца, являются изменение метаболизма кардиомиоцитов, соотношения клеточного и экстрацеллюлярного матрикса миокарда, сдвиги ионного транспорта, регулируемые автономной нервной системой и комплексом нейрогуморальных факторов, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам, антидиуретическому гормону (вазопрессину) и предсердному натрийуретическому гормону [5-7,54,67,115, 117,183,193,325,339]. Процесс патологической перестройки камер сердца затрагивает не только кардиомиоциты, но и интерстициальное пространство [243,332]. Взрослые кардиомиоциты относятся к постмитотическим клеткам из-за утраты способности к делению, в этой связи их трофическая стимуляция ограничивается лишь ростом объема. Фибробласты же, напротив, относятся к митотическим клеточным элементам, а их пролиферация связана с увеличением синтеза коллагена, результирующим эффектом которого является избыточное скопление соединительной ткани в миокарде при его гипертрофии. Несмотря на

гипертрофию кардиомиоцитов при состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, накопления коллагена в интерстиции миокарда не происходит [244,306,346,413]. При перегрузке давлением, напротив, отмечается синхронное вовлечение в процесс как мышечного, так и интерстициального компонентов миокарда, особенно на ранних стадиях процесса. При прогрессировании процесса наблюдается преобладание вклада интерстициального компонента [413]. В ряде исследований установлено, что в случае одновременного пропорционального увеличения мышечного и межклеточного компонентов гипертрофия миокарда носит адаптивный характер, а при оптимизации гемодинамической нагрузки на миокард возможна нормализация его структуры [76,341]. Однако, когда вклад интерстициального компонента преобладает над мышечным, гипертрофия переходит в разряд дезадаптивного патологического процесса, который со временем приводит к трансформации функциональной способности миокарда и развитию сначала диастолической, а затем и систолической дисфункций сердца [5,44,325].

В настоящее время существуют различные подходы к выделению специфических паттернов ремоделирования левого желудочка [20,21,54]. Наибольшее распространение в клинической практике получил принцип A. Ganau, в соответствии с которым существует четыре типа морфометрических изменений левого желудочка, определяющиеся его массой и относительной толщиной стенок: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование [303]. Определение варианта ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) имеет важное практическое значение, так как во многом определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента. Концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка считаются прогностически наиболее неблагоприятными паттернами ремоделирования сердца [231,237,238,317,318].

В то же время даже сохраненная контрактильность миокарда на фоне геометрических изменений может приводить к дисфункции сердца. Так в

экспериментальных инфарктных моделях у крыс была установлена дилатация полости ЛЖ и снижение глобальной систолической функции на фоне достаточной сократительной способности кардиомиоцитов [114]. В модели аортального стеноза почти у 50% животных развивалась дилатация левого желудочка и застой в легких, тогда как у другой половины животных развивалась концентрическая гипертрофия без признаков застоя. Примечательно, что в обеих группах контрактильная способность миокарда не различалась. Таким образом, авторы предполагают, что в некоторых ситуациях изменение геометрии само по себе может повлиять на формирование дисфункции сердца [209].

Собственно изменение геометрии левых камер сердца оказывает влияние на архитектуру сокращения [13,190,326], в частности на процессы ротации и торсии левого желудочка. Нормальная систолическая функция левого желудочка требует координации между электрической и механической активностью. Стенка левого желудочка сначала активизируется в эндокардиальной области межжелудочковой перегородки, а затем на свободной стенке желудочка от вершины желудочка до основания, следуя сети волокон Пуркинье. Механический ответ, однако, характеризуется физиологической диссинхронностью между субэндокардиальной и субэпикардиальной областями [402]. «Ротация» представляет собой круговое движение вокруг продольной оси. Во время изоволюметрического сокращения верхушка сердца совершает короткое вращение по часовой стрелке с последующим продолжением вращения против часовой стрелки. Параллельно этому движению происходит укорочение эндокардиальных волокон и расширение эпикардиальных волокон с последующим одновременным укорочением обоих типов волокон во время систолы. Основание сердца, напротив, вращается против часовой стрелки и по часовой стрелке во время изоволюметрического сокращения и систолы соответственно, хотя и в меньшей степени, чем верхушка. Термин «ротация» характеризует градиент между основанием и верхушкой. В то время как «торсия» описывает степень деформации миокарда, которая восстанавливается во время диастолы [403]. Следствием торсии является

повышение внутрисердечного давления в систолу с минимальным укорочением волокон, что снижает потребность в энергии. Кроме того, скручивание вызывает более равномерное распределение напряжения в волокнах кардиомиоцитов ЛЖ. Одновременное присутствие субэндокардиальных и субэпикардиальных векторов (то есть укорачивающих и удлиняющих векторов) во время диастолического кручения, которое инициируется во время изоволюметрического расслабления, облегчает восстановление архитектуры желудочков. Следовательно, потеря торсионного кручения влияет на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. А ремоделирование сердца может приводить к изменениям в архитектуре сокращений сердца и формированию как систолической, так и диастолической дисфункций левого желудочка сердца [402, 403].

Наряду с изменением формы камер, толщины стенок, систолической функции сердца отражением процесса ремоделирования сердца также принято считать изменение диастолической функции левого желудочка [206,413]. Диастолическая функция сердца зависит от ряда факторов, таких как атриовентрикулярный градиент во время диастолы, площадь митрального отверстия, сила трения и инерция в потоке крови, активная релаксация камер сердца и жесткость миокарда [167,234,308]. Из этого комплекса взаимозависимых условий ведущими в процессе диастолического заполнения ЛЖ являются два последних. Следует отметить, что активная релаксация во многом определяется свойствами самих кардиомиоцитов, способных трансформироваться под влиянием ишемии, катехоламинов и медикаментозной терапии, тогда как ключом к росту жесткости стенок ЛЖ является избыточный синтез межклеточного вещества и фиброзирование миокарда, модулируемые на тканевом уровне преимущественно ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [117,131].

Таким образом, принято считать, что первично процесс ремоделирования сердца носит адаптационный характер, направленный на поддержание контрактильной способности миокарда левого желудочка за счет гипертрофии миокарда и поддержание сердечного выброса за счет роста диастолического

объема на фоне расширения ЛЖ. Однако рост остаточного объема крови приводит к прогрессивной дилатации полости ЛЖ, а по мере исчерпания адаптивных возможностей ремоделирования у значительной части пациентов тоногенная дилатация трансформируется в миогенную. Результирующим эффектом такого процесса является резкая аугментация напряженности стенок ЛЖ, и, как следствие, ограничение насосной функции сердца и развитие хронической сердечной недостаточности [5-7].

Несмотря на определенные успехи в изучении эпидемиологических взаимосвязей между сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями дыхания во сне, вклад СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в ремоделирование сердца изучен недостаточно. Остается открытым вопрос о том, приводит ли синдром обструктивного апноэ сна к ремоделированию сердца независимо от иных факторов или вносит дополнительный вклад в уже имеющиеся гемодинамические нарушения. Литературные данные о паттернах ремоделирования сердца у лиц с нарушениями дыхания во сне носят крайне противоречивый характер. В уже упоминавшемся ранее исследовании Sleep Heart Health Study ведущим вариантом ремоделирования левого желудочка была эксцентрическая гипертрофия [241,366]. Считаю важным отметить, что когорта пациентов, наблюдаемых в данном протоколе была полиморбидной, неоднородной, как по половому составу, этнической принадлежности, а средний возраст изучаемой когорты составил 65 ± 12 лет, что не позволяет исключить возможность физиологических инволютивных изменений сердца. Данные исследования Cioffe, делают возможным предположение о формировании преимущественно концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с апноэ сна [344]. Однако, участие в данном протоколе пациентов с различной сопутствующей апноэ сна патологией, в том числе гипертонической болезнью, сахарным диабетом не позволяет установить вклад изолированных нарушений дыхания во сне на структурно-функциональные изменения сердца. Результаты Yamagushi опровергают влияние дыхательных пауз на рост массы

миокарда левого желудочка [269]. Данные Koga свидетельствуют о нарушении систолической функции у пациентов с апноэ сна [178]. Однако по мнению авторов ремоделирование ЛЖ может носить потенциально обратимый характер при условии инициации СИПАП терапии на ранних стадиях структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с СОАС. Результаты исследования Bodez et al, напротив, указывает на сохраненную систолическую функцию левого желудочка сердца и свидетельствуют о развитии гипертрофии ЛЖ с нарушением его диастолической релаксации на фоне СОАС [236]. При этом следует отметить, что у 78,7% участников данного исследования была диагностирована артериальная гипертензия, что существенно ограничивает понимание вклада изолированного течения нарушений дыхания во сне в процессы ремоделирования сердца. Попытка обобщить накопленные данные в недавно проведенном мета-анализе Yu L. et al. продемонстрировала крайнюю гетерогенность вариантов структурно-функциональной перестройки сердца [242].

В литературе имеются сведения о негативном влиянии ожирения на морфофункциональное состояние сердца. Вместе с тем, данные о процессе ремоделирования камер сердца у пациентов с сочетанием СОАС с ожирением носят ограниченный и нередко противоречивый характер. Так в ранее обсуждавшемся исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study убедительно продемонстрированы взаимосвязи между ремоделированием ЛЖ и степенью тяжести СОАС, гипоксией, однако отсутствуют какие-либо доказательства того, что наличие ожирения у пациентов с данной патологией может отрицательно повлиять на структурно-функциональное состояние камер сердца [344]. В исследовании Sleep Heart Health Study степень тяжести СОАС определяла массу ЛЖ только после корректировки на традиционные факторы риска, включая индекс массы тела [272]. В исследовании на 1645 участниках из протоколов Atherosclerosis Risk in Communities study и the Sleep Heart Health изучалась связь между СОАС и эхокардиографическими данными в течение 13 лет наблюдений [378]. Их основной находкой явилась положительная связь между СОАС и массой

миокарда левого желудочка, но только у женщин. В то же время в другом проспективном протоколе СОАС совместно с ИМТ предсказывали увеличение массы ЛЖ независимо от пола пациентов [181]. Сведения о влиянии сочетания СОАС с ожирением на формирование тех или иных типов ремоделирования левых камер сердца также носят крайне противоречивый характер. Так, рядом исследователей получены данные о преимущественно дилатационном варианте ремоделирования левых камер сердца у пациентов с СОАС и ожирением [107,239]. Другие ученые напротив приводят доказательства того, что наиболее частым вариантом структурно-функциональной перестройки левых камер сердца является формирование концентрических, нежели эксцентрических вариантов ремоделирования [176,179,392].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования посвященные изучению процессов структурно-функциональной перестройки сердца при синдроме обструктивного апноэ сна и метаболических нарушениях, анализ литературных данных не позволяет сделать однозначный вывод об особенностях ремоделирования камер сердца у пациентов с нарушением дыхания во сне, в том числе с его коморбидной ассоциацией с ожирением. Гетерогенность накопленных к настоящему времени литературных данных связана, главным образом, с частой ассоциацией СОАС с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вместе с тем, доказанное влияние СОАС на кардиоваскулярные риски служит основанием для исследования влияния изолированного апноэ сна на процесс ремоделирования сердца, а частая ассоциация СОАС с ожирением диктует необходимость изучить структурно-функциональное состояние камер сердца и выявить предикторы развития раннего старения при данной коморбидности с целью разработки таргетированных подходов к первичной профилактике кардиоваскулярных осложнений.

1.3 Электрофизиологическое ремоделирование сердца при синдроме обструктивного апноэ сна и ожирении

Около 10 лет назад в клиническую практику было внедрено понятие «электрического ремоделирования», которое к настоящему времени преобразовалось в понятие «электрофизиологического ремоделирования миокарда». По мнению Л.А. Бокерия электрофизиологическое ремоделирование миокарда это «комплекс молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомицитов рабочего и проводящего миокарда и внеклеточного матрикса, которые влияют на нарушение электрофизиологических свойств и ассоциируются с патологическими электрофизиологическими и электрокардиографическими феноменами» [97]. Одной из самых серьезных проблем электрофизиологического ремоделирования миокарда в настоящее время является внезапная сердечная смерть (ВСС) [101]. Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистая патология ежегодно уносит около 17 миллионов жизней в мире, 25% из которых подходят под определение ВСС [42,142,186,365]. Оценка риска ВСС многогранна и сложна, в особенности среди лиц без установленного сердечно-сосудистого заболевания. Проведённые популяционные исследования позволяют предположить, что помимо традиционных факторов риска ВСС существуют и недостаточно изученные состояния, которые могут оказывать влияние на структурно-функциональные изменения сердца и аритмогенез [373,374]. Одним из таких факторов может быть синдром обструктивного апноэ сна [101,210]. Так Европейское общество кардиологов в рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти 2015 года посвятило влиянию влиянию обструктивного апноэ сна один раздел.

Национальными рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике определены электрокардиографические критерии электрического ремоделирования сердца, нестабильности миокарда и рисков ВСС, к которым относятся удлинение интервала QT, микроальтернация зубца T, поздние желудочковые потенциалы

[42]. Указанные маркеры могут отражать как процессы де- так и реполяризации миокарда.

Литературные данные о влиянии СОАС на процессы деполяризации миокарда носят весьма ограниченный характер. Так, одним из возможных аргументов об изменениях деполяризации у пациентов с СОАС являются результаты исследования Jiang et al. [278]. Исследовав матричную РНК пациентов страдающих СОАС, авторы установили снижение экспрессии генов калиевых каналов *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNJ2* и *KCNA5*, которое находилось в обратной зависимости от ИАГ. При этом экспрессия *KCNQ1*, *KCNH2* и *KCNE1* определялась степенью тяжести гипоксии. После 4 недель лечения СОАС методом СИПАП терапии была установлена положительная динамика экспрессии *KCNQ1* и *KCNJ2*. Sanner et al. выявили у пациентов с СОАС поздние желудочковые потенциалы в 7,8 % случаев, однако различия не были достоверными в сравнении с обследованными без нарушений дыхания во сне [151]. Четыре года спустя этот же коллектив авторов, при длительном наблюдении за пациентами с СОАС, обнаружил пропорциональный рост поздних желудочковых потенциалов при повышении степени тяжести СОАС и росте числе дыхательных пауз по сне. Средний срок наблюдения составил 26,7 месяцев. За это время у части пациентов были диагностированы синкопе, зарегистрирован один случай ВСС [315].

Литературные данные о влиянии СОАС на нарушения реполяризации носят достаточно противоречивый характер. В экспериментальной модели на здоровых добровольцах подвергавшихся влиянию острой гипоксии с применением ингаляции воздушной смеси с пониженным содержанием кислорода (концентрация O_2 составляла 11%) в течение 15 минут, было установлено удлинение абсолютных значений интервала QT, увеличение скорректированного интервала QT во время гипоксии и нормализация показателей реполяризации после прекращения подачи обедненной кислородом воздушной смеси [177]. Влияние степени гипоксии на изменения реполяризации подтвердил Baumert M.

[399], доказав как прямую зависимость между ИАГ и продолжительностью интервала QT, так и обратную корреляцию между сатурацией кислорода и продолжительностью реполяризации. Данные о возможности влияния гипоксии на фазу реполяризации подтверждаются результатами исследования Latshang et.al. [302]. Kilicaslan F. et.al., напротив, не обнаружили существенного удлинения интервала QT, однако выявил увеличение интервала Tr-e1, отношений Tr-e/QT и Tr-e/QTc среди лиц с СОАС [391]. Бородиным Н.В и соавт. была предпринята попытка оценки суточной динамики интервала QT у пациентов с СОАС, в результате чего авторы обнаружили достоверную разницу между показателями реполяризации здоровых лиц и пациентов с апноэ как во время сна, так и в период бодрствования [9]. Интересно, что в дневное время, в отсутствие эпизодов апноэ, пациенты с СОАС также имели повышенный риск ВСС на фоне пролонгированного QT-интервала. Такая особенность может отражать, по мнению Shamsuzzaman A. et.al., напряжение компенсаторных возможностей буферных, электролитных систем [160]. Важно, что прекращение лечения СОАС методом СИПАП терапии приводило к удлинению QT-интервала по данным Rossi V.A. et.al. [381]. Дополнительным аргументом в пользу нарушений процессов реполяризации являются данные Chan A., показавшего увеличение альтернации зубца Т на фоне СОАС [143]. Тенденцию к повышению альтернации зубца Т при повышении частоты сердечных сокращений подтвердил анализ Nematia S. [398]. Имеющиеся данные позволяют рассматривать изменения реполяризации в контексте патогенетической связи с нарушениями дыхания во сне и предположить повышенный риск развития жизнеугрожающих аритмий у пациентов с СОАС.

Между тем данные о совместном воздействии нарушений дыхания и ожирения на электрофизиологическое ремоделирование сердца носят лимитированный характер. В литературе представлены лишь отдельные сообщения о нарушениях процессов де- и реполяризации у пациентов с СОАС и ожирением, которые, однако, позволяют сделать вывод о возможности

рассмотрения коморбидной ассоциации нарушений дыхания и жирового обмена в качестве потенциального фактора риска развития нарушений ритма [104,148,273]. Вместе с тем, считаем важным отметить, что частая коморбидность СОАС и ожирения с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью является существенным ограничением представленных в литературе данных и лимитирует представления о вкладе ожирения в процессы электрофизиологического ремоделирования на фоне СОАС.

Одной из причин электрической нестабильности миокарда у пациентов с СОАС и ожирением может являться изменение автономного контура регуляции сердечного ритма [42,62,101]. Guilleminault et al. описали взаимосвязь между наиболее продолжительными эпизодами апноэ и неоднородностью интервалов RR [159]. Авторы предложили использовать факт альтернации интервалов RR в качестве основания для скрининга СОАС, однако их наблюдения не нашли широкого применения в практике. Le Heuzey et al. описано визуальное расширение интервала RR и значительно более высокая разница между минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений [212]. Shiomu et al. при изучении преимуществ ортогнатической хирургии в лечении пациентов СОАС было установлено снижение мощности низких частот без других спектральных изменений [128]. Такие наблюдения позволили предположить, что гипоксия инициирует активацию симпатической нервной системы. В качестве доказательства можно привести данные ряда исследований [198,297], в которых установлена тенденция к повышению симпатических модуляций и снижению парасимпатического влияния на сердечный ритм во время сна у пациентов с СОАС и ожирением. Montemurro et al. было замечено, что обследованные, которые не жаловались на избыточную дневную сонливость, имели более высокие значения ультранизкочастотных модуляций, чем пациенты, которые испытывали проблемы с избыточной дневной сонливостью [327]. Этот факт сделал возможным предположение о повышенном тоне симпатической нервной системы у такой категории пациентов. Подобные данные о повышенной

симпатической активности ранее также были представлены Somers et al. [376] и Narkiewicz et al. [154]. Применение СИПАП терапии уже в первую ночь способно улучшать автономную регуляцию сердечного ритма [282]. А ингаляция кислорода пациентами с СОАС достоверно снижает вклад симпатических модуляций, артериальное давление, частоту сердечных сокращений [230].

Результирующим эффектом электрической нестабильности миокарда может являться триггерная активность миокарда, которая в условиях сниженного резерва реполяризации и электрической гетерогенности миокарда способна привести к возникновению аритмий, в том числе жизнеугрожающих. По данным литературы существуют доказательства повышения частоты нарушений ритма и проводимости на фоне СОАС и ожирения. Наиболее часто встречающиеся нарушения ритма при СОАС это желудочковая эктопическая активность, атриовентрикулярная блокада II степени, синус-арест [210,230,336,367]. В контексте сочетанного влияния СОАС и ожирения данные литературы в основном свидетельствуют о более частом формировании нарушений ритма по механизму ре-энтри, в том числе фибрилляции предсердий [104,148,273]. Данные Flemons et al. [351] свидетельствуют о том, что при продленном мониторинге ЭКГ частота выявления дисритмий повышается. Becker et al. [331] подтверждают данные, свидетельствующие об исключительной хронологической точности между фактами нарушений ритма и эпизодами остановок дыхания во сне. Аналогичные данные представлены и в ряде других исследований [354]. Важность продолжительной регистрации ЭКГ подтверждается данными Simantirakis et al, установившими значимые нарушения ритма в 48% наблюдений. [342]. Интересно, что тренд к аритмиям у пациентов с СОАС сохранялся даже на фоне лечения. Так у лиц с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором частота событий была в 4,7 раза выше на фоне тяжелой СОАС, чем у пациентов с нормальным дыханием во время сна [335]. А возвратные желудочковые нарушения ритма после радиочастотной аблации встречались достоверно чаще среди пациентов с СОАС [354].

Представленные доказательства электрической нестабильности миокарда у пациентов с нарушениями дыхания и ожирением позволяют предположить существование комплекса патофизиологических механизмов, лежащих в основе аритмогенеза. К ним можно отнести интермиттирующую гипоксию [142] и связанное с ней гипознергетическое состояние кардиомиоцитов специализированного миокарда и ограничение трансмембранных токов [35,58,75,79]. Существенный вклад в электрофизиологическое ремоделирование ЛЖ могут вносить прооксиданты [193], активные формы кислорода, представленные кислородными радикалами и нерадикальными производными кислорода, активация воспалительного каскада. Дополнительным проаритмогенным эффектом, по всей видимости, обладает повышение внутригрудного давления. Форсирование респираторных усилий на фоне апноэ создает отрицательное давление, стимулируя кардиальные механорецепторы и, таким образом приводит к драматическим изменениям геометрии камер сердца и может predispose к аритмиям посредством механизмов электрической обратной связи [194].

Таким образом, представленные в литературе данные подчеркивают связь между синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением с нарушениями ритма и проводимости, дают некоторое представление о патофизиологических механизмах, потенциально участвующих в этой ассоциации. Накопленные доказательства выступают в пользу поиска СОАС и метаболических нарушений в дифференциально-диагностическом алгоритме аритмий, а наличие апноэ сна и снижение кислородной сатурации, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, можно расценивать в качестве фактора риска ВСС у лиц с нарушениями дыхания во сне. Дальнейшие исследовательские усилия могут быть направлены на разработку алгоритмов профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с СОАС и ожирением.

1.4 Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением - фактор риска развития сосудистой патологии головного мозга

Цереброваскулярная патология остается важнейшей клинической и социально-экономической проблемой, как в нашей стране, так и во всем мире в силу значительной распространенности и неблагоприятных последствий – потери трудоспособности, инвалидизации, нарушений функций высшей нервной системы включая развитие дементных нарушений [188]. Ежегодно в мире около 10 млн. человек, а в России более 450 тыс. пациентов переносят острые нарушения мозгового кровообращения. При этом наблюдается "омоложение" инсультов головного мозга с ростом распространенности среди лиц трудоспособного возраста [164,395,396]. Мозговой инсульт удерживает печальное первенство в структуре смертности в России, так ранняя 30-дневная летальность после мозгового инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают около 50% больных [99,100]. Нарушения мозгового кровообращения являются лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра, 31% пациентов, перенесших сосудистую катастрофу головного мозга, требуют посторонней помощи для ухода за собой, а 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь каждый пятый выживший пациент способен вернуться к трудовой деятельности. Мозговой инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество.

В настоящее время наиболее значительными факторами риска развития сосудистых церебральных нарушений принято считать возраст, курение, дислипидемию, нарушения ритма сердца, в частности фибрилляцию предсердий, гипертрофию миокарда ЛЖ, сердечную недостаточность, нарушения углеводного обмена, бессимптомный стеноз и гемодинамически значимое поражение сонных артерий [93,208,258]. В исследованиях последних лет установлена тесная корреляция между кардиальной и церебральной патологией. Тщательное обследование больных, страдающих сосудистой патологией головного мозга,

позволяет установить определенные кардиальные изменения у 75–80% обследованных [12,93,238].

Ведущим фактором, лимитирующим перфузию головного мозга, является ангиопатия, характеризующаяся ремоделированием стенок брахицефальных артерий на различных уровнях с преимущественной выраженностью изменений в сосудах микроусла – терминальных артериях и артериолах [168,201,296,300,304]. Одними из ранних маркеров ремоделирования артерий принято считать увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), повышение жесткости и снижение упругости стенок артерий, считающиеся, в настоящее время, показателями сердечно-сосудистого риска [129,244,288,299,385]. Показатели сердечного выброса, артериальной жесткости предоставляют возможность точной оценки гемодинамической нагрузки как на коронарные, так и церебральные артерии, а также аорту, и, в свою очередь, общего сосудистого повреждения и прогноза [1,119,129,184,294,298]. Главными патофизиологическими последствиями избыточной жесткости церебральных артерий являются снижение способности сосудистой системы адекватно реагировать на быстро изменяющиеся условия гемоциркуляции [1,12,129,201] и ограничения ауторегуляции мозгового кровотока. Функционирование системы ауторегуляции направлено на поддержание постоянства перфузии головного мозга, достигающихся констрикцией и дилатацией церебральных артерий [1,65,91,95]. Постоянство мозгового кровотока реализуется преимущественно миогенными механизмами (эффект Остроумова-Бейлиса), то есть сократительной или дилатационной реакцией гладких мышц мозговых сосудов, регулируемых нейрогенными, химическими, метаболическими механизмами. Химическая регуляция обеспечивает постоянство содержания газов (кислорода и углекислого газа) в мозговой ткани. Стабильность церебральной гемодинамики достигается усилением мозгового кровотока при гипоксии и гиперкапнии и ограничением при гипокапнии и гипероксии при помощи соответствующих изменений цереброваскулярного сопротивления. Метаболический контур регуляции тесно

связан с функциональной активностью головного мозга, такой как чтение, речь, счет, действием световых раздражителей и т.п. Нейрогенный контроль за кровоснабжением мозга играет существенную роль при различных видах регуляции (ауторегуляции, химической, метаболической) и осуществляется с помощью стимуляции баро- и хеморецепторов [64,95].

Таким образом, цереброваскулярная система представляет собой постоянно модифицирующуюся систему эластичных «трубок» с непрерывно изменяющейся эффективной длиной и внутрисосудистым перфузионным давлением, находящейся в постоянном активном взаимодействии с комплексом регуляторных факторов и неразрывной связи с центральной гемодинамикой. При ряде патологических состояний значительно нарушается реактивность мозговых сосудов, снижается способность артериол к вазодилатации и вазоконстрикции. Просвет мозговых сосудов сокращается на ранних стадиях цереброваскулярных нарушений сначала функционально тонически, а позднее органически вследствие морфоструктурных трансформаций, с последующим нарушением процессов микроциркуляции, что создает предпосылки для развития микроаневризм и может приводить к развитию ишемии и когнитивных нарушений. Продолжительная вазодилатация, например на фоне гипоксии, ограничивает сосудистый резерв, снижает чувствительность к стимулирующим влияниям хемо- и барорецепторов и может приводить к критическому ишемическому повреждению головного мозга [135,65,95].

Ультразвуковое исследование позволяет оценить состояние сосудистой стенки и величину просвета, измерить толщину комплекса интима-медиа, с помощью функциональных тестов определить адаптационный резерв церебральной гемодинамики, улучшает возможность диагностики ранних сосудистых изменений у пациентов с СОАС [33,50,64,95]. Определение адаптационного гомеостаза мозговой гемодинамики следует проводить с применением метода транскраниальной доплерографии при помощи функциональных тестов, в частности апноической и гипервентиляционных проб

[50,65,91,95]. По мнению ряда исследователей, линейные характеристики доплеровского спектра не позволяют точно оценить перфузию головного мозга [48,65,95]. В связи с чем, наряду с объемными показателями церебральной гемодинамики следует рассчитывать такие интегральные параметры как показатель гидродинамического сопротивления, индекс мозгового кровотока, церебральное перфузионное давление и индекс церебрального кровотока [123,229,246,329].

Литературные данные о взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна с ремоделированием сосудов головного мозга носят крайне противоречивый характер. Рядом исследователей получены доказательства повышения толщины КИМ экстрацеребральных артерий у пациентов с нарушениями дыхания во сне, что может рассматриваться в качестве маркера повышенного кардиоваскулярного риска [140,277]. В исследовании Gorzewska A. на группе пациентов мужского пола с СОАС без установленных сердечно-сосудистых заболеваний не было выявлено различий по толщине КИМ, что позволило авторам сделать вывод о том, что КИМ не отражает риски сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с изолированным СОАС. В то же время, заслуживает внимания тот факт, что, несмотря на отсутствие коморбидных состояний более чем у половины обследуемых были выявлены признаки нарушений центральной гемодинамики [225]. Результаты исследования Tsioufis et al., показали достоверное повышение жесткости артерий у пациентов СОАС в сравнении с контрольной группой [384]. Исследования Drager et al. не только подтвердили такие данные [385], но и позволили убедиться в пропорциональном вкладе степени тяжести СОАС в изменения упруго-эластических свойств артерий. Chung et al., напротив, не выявил различий в скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между пациентами с легкой и средней степенью СОАС и здоровыми лицами, однако отметил повышение СРПВ только у пациентов с тяжелым апноэ сна в сравнении с контрольной группой [379]. Вклад СОАС в артериальную жесткость и рост СРПВ

установлен в исследовании Seetho et.al. [286], авторами отмечен рост ригидности сосудов пропорционально степени тяжести апноэ.

Влияние некоморбидного ожирения у здоровых лиц на артериальную упругость изучалось в мета-анализе Li, в котором был выявлен 50% прирост СПВ у изучаемой категории лиц [298]. Результаты исследования влияния ожирения коморбидного с СОАС немногочисленны и предоставляют неоднородные результаты. Так, одними авторами показано повышение жесткости сосудов, СРПВ у пациентов с крайней степенью ожирения (ИМТ 40 ± 5 кг/м²) [298]. Показатели жесткости положительно коррелировали как со степенью тяжести СОАС, так и массой тела. Существуют указания на снижение упруго-эластических свойств артерий у лиц с СОАС и с ожирением. Strasse V. et al. была доказана взаимосвязь между абдоминальным ожирением и повышением сосудистой жесткости [105]. На отсутствие вклада метаболических нарушений у пациентов с СОАС указывают данные проспективного шестилетнего исследования Koges, в котором был подтвержден вклад СОАС, как единственного предиктора СРПВ [178]. Данные Tamisier опровергают такую взаимосвязь и указывают на влияние традиционных факторов сосудистой жесткости, среди которых ИМТ, и не подтверждают связь с маркерами тяжести нарушений дыхания во сне [120]. Дополнительным фактом, свидетельствующим о декрементном участии СОАС в сосудистой жесткости, является отсутствие существенного улучшения артериальной упругости на фоне лечения методом СИПАП-терапии в течение 5 лет у лиц с ожирением [119].

Таким образом, существующие в литературе сведения о высоком риске дементных нарушений, острых и хронических форм нарушений церебральной гемодинамики при СОАС и ожирении [265,356,364,377] подтверждают целесообразность дальнейшего изучения состояния мозгового кровотока. Прижизненное исследование церебральных сосудов с помощью современных ультразвуковых методов при СОАС в ассоциации с ожирением остается до настоящего времени практически неизученным. В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений об изменениях церебрального перфузионного давления,

состоянии венозной системы головного мозга. Учитывая тот факт, что цереброваскулярная реактивность является динамической поликомпонентной величиной, на которую оказывают влияние не только изменения артериальной гемодинамики, но и внутричерепное давление, а также состояние венозного оттока, изучение этих параметров представляет несомненный научный и практический интерес. Нарушения церебральной гемодинамики тесно связаны со старением и когнитивной дисфункцией. Вместе с тем, влияние СОАС в ассоциации с ожирением на раннее старение системы мозговой гемодинамики остается до настоящего времени не изученным.

1.5 Когнитивные нарушения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением

Ежегодно в мире регистрируется почти 8 миллионов новых случаев развития деменции. Термином «деменция» принято обозначать синдром, сопровождающийся ограничением когнитивных функций, утратой волевого контроля и мотивации, оскудением эмоционального состояния, а также изменениями бихевиорального статуса. Деменция имеет не только клиническое, но и важное социально-экономическое значение в связи с неблагоприятным влиянием не только на самих пациентов, но и окружающих их лиц, в особенности членов семьи, осуществляющих уход за пациентом [26,412]. Остается нерешенной проблема достижения устойчивого эффекта от терапии многофункциональных когнитивных нарушений. По этой причине особую важность приобретает разработка алгоритмов ранней диагностики когнитивных расстройств на начальных стадиях заболеваний и в более молодом возрасте, когда они еще не достигли степени деменции и сохраняется возможность их успешной коррекции.

В норме когнитивные функции обеспечивают процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним. Основными компонентами процесса познания принято считать мнезис (запоминание, хранение и воспроизведение информации), гнозис (восприятие информации), исполнительные (обработку и анализ информации) и экспрессивные (речь и

праксис) функции. Нарушенные когнитивные функции тесно связаны с ограничением познавательных способностей личности по сравнению с индивидуальной нормой или базовым уровнем. Важное значение в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений имеет анализ характера эмоциональных, мнестических, нейродинамических расстройств.

Умеренные когнитивные расстройства это актуальный термин, который все чаще встречается в современной кардиологической, неврологической и гериатрической литературе. Под умеренными когнитивными нарушениями принято понимать нарушения памяти и других высших мозговых функций, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации, то есть не вызывают деменцию. Данный термин, который в иностранной литературе звучит как “mild cognitive impairment”, не связан с психогенными когнитивными нарушениям в рамках тревоги, депрессии или других психических расстройств [26].

Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) принято рассматривать как ранние додементные расстройства. Так, показано, что у каждого пятого пациента с синдромом УКН в течение одного года развивается деменция. За 4 года наблюдения до 70% случаев УКН трансформируется в деменцию [152]. Интересно, что одним из первых определений додементных когнитивных расстройств было сформулировано Kral V.A., в результате наблюдений за когортой пациентов с синдромом апноэ сна. Характерные для такой категории пациентов деконцентрация внимания, снижение мнестических возможностей, раздражительность и нарушение социальных взаимодействий были названы «доброкачественной старческой забывчивостью» [343]. В настоящее время термин «умеренные когнитивные расстройства» включен в МКБ-10 (F06.7) [32,33].

Для обозначения когнитивных нарушений, которые развиваются у лиц, не достигших 65-летнего возраста, в современной литературе принято использовать

термин «Young Onset Dementia» – «деменция с дебютом в молодом возрасте» (ДДМ). Распространенность ДДМ, как и деменции в старших возрастных группах, повышается с возрастом. По данным Withall A. et al., в возрасте 30–44 лет деменцией страдает 1 из 1500 человек, а в возрасте 45–64 лет – 1 из 750 [388].

Умеренные когнитивные расстройства в молодом возрасте патогенетически связаны с цереброваскулярными нарушениями, дисметаболическими расстройствами, вторичными по отношению к соматическим заболеваниям [32, 175,185,380]. К настоящему времени накоплено достаточное количество литературных данных, доказывающих взаимосвязь между расстройствами сна и когнитивными нарушениями [147,260,334]. Нарушения сна влекут за собой ограничения консолидации памяти и, вследствие этого, снижение когнитивных способностей пациента. С другой стороны, коррекция расстройств сна может приводить к восстановлению когнитивных функций и улучшению качества жизни [295].

По данным Национального института здоровья (США) частота встречаемости нарушений сна составляет 6–10%, и достигает 40–83% у больных с установленной неврологической патологией [103]. К наиболее частым нарушениям сна у пациентов с додементными расстройствами относят бессонницу, избыточную дневную сонливость, циркадные нарушения ритма сна. В то же время данные о взаимосвязи между нарушениями дыхания во сне, включая обструктивное апноэ во сне, и когнитивными нарушениями носят противоречивый характер. Небольшое обсервационное исследование, включавшее 49 пациентов с СОАС показало, что у каждого четвертого наблюдались определенные нейрокогнитивные дисфункции. Пациенты с тяжелой степенью СОАС характеризовались такой же степенью когнитивных нарушений, как и лица с мультиинфарктной деменцией [174]. Исследование большой группы пациентов с СОАС «Apnea Positive Pressure Long Term Efficacy Study» (APPLES) не выявило корреляции между индексом апноэ-гипопноэ и нейрокогнитивной производительностью после корректировки на уровень образования, этническую

принадлежность и пол [378]. Тем не менее, сатурация кислорода была связана с ухудшением некоторых показателей интеллекта, внимания и скорости обработки информации. Это исследование имело свои ограничения, в том числе отсутствие группы сравнения без синдрома обструктивного апноэ сна и высокий уровень образования обследованной когорты пациентов, который мог сделать их относительно устойчивыми к неблагоприятному воздействию СОАС.

Изменчивость когнитивных нарушений у пациентов с СОАС подчеркивается и другими исследователями. Разными авторами рассматривалось влияние СОАС на психомоторное функционирование, а также на когнитивные области, такие как внимание, память, интеллект, исполнительное функционирование [127,262,263,280,287]. Существующие указания на снижение оперативной рабочей памяти делают возможным предположение об ограничении исполнительного функционирования с неблагоприятными последствиями для трудовой и социальной адаптации пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [287]. Снижение способности к продолжительной фиксации внимания (бдительности) сопряжено с повышенным риском дорожно-транспортных происшествий у нелеченных пациентов тяжелыми формами СОАС, что можно рассматривать как потенциальную социальную угрозу [10,264,305,386,404]. Последнее особенно важно, т.к. по данным мета-анализа СИПАП терапия способна значительно улучшать способность к концентрации внимания пациентов с СОАС [268]. Между тем, важно отметить, что на другие когнитивные функции терапия положительным воздушным давлением не оказывает существенного влияния [218]. Результаты оценки глобального интеллекта могут оставаться в пределах индивидуальных нормальных границ продолжительное время, хотя, по мнению некоторых исследователей, этот показатель может оказываться под влиянием как общего стажа нарушений дыхания во сне, так и лечения СОАС [287,291].

Данные о влиянии ожирения в коморбидной ассоциации с синдромом обструктивного апноэ сна на состояния когнитивных функций носит

ограниченный характер. Так, в недавно опубликованном исследовании, включавшем 40 пациентов с СОАС, часть из которых имела нормальную массу тела, а другая страдала ожирением, было показано удлинение времени психомоторных реакций и ограничение возможностей краткосрочной памяти у обследуемых с избыточной массой тела [383]. Вместе с тем, данное исследование имеет свои ограничения, связанные с малой мощностью и отсутствием группы контроля. Однако такие результаты подтверждают ранее выявленные нарушения памяти, визуально-пространственной и исполнительной функции в группе с ожирением у пациентов с СОАС [122]. Поэтапный многомерный регрессионный анализ показал, что показатели когнитивной функции значительно коррелировали с индексом апноэ-гипопноэ, индексом массы тела, возрастом и уровнем образования. В этом же исследовании было установлено, что как ожирение, так и СОАС оказывали независимое влияние на когнитивные нарушения, а сочетанное влияние ожирения и апноэ на когнитивные показатели были незначительными. Такие результаты могут указывать на независимое влияние ожирения на когнитивную функцию, вне связи с выраженностью СОАС. Значительно более низкие показатели в тестах скорости обработки информации и логической памяти показаны в исследовании Kung et al. [215]. Однако следует отметить, что изучаемая авторами когорта пациентов не только характеризовалась избыточной массой тела, но и суточной гиповентиляцией и гиперкапнией. В другом проспективном исследовании различия в когнитивных функциях между пациентами с СОАС и ожирением и без него обнаружены не были как до начала лечения методом СИПАП терапии, так и после него [121].

Таким образом, маркеры ранних додементных нарушений можно считать основными мишенями терапевтического воздействия для профилактики как раннего старения так и деменции, в том числе деменции с дебютом в молодом возрасте. Возможности коррекции синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения открывают перспективу к сохранению когнитивного статуса,

улучшению клинического, трудового и социального прогноза у данной категории пациентов.

1.6 Раннее старение пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Старение является комплексным процессом, вызванным сложными взаимодействиями между генетическими, эпигенетическими, стохастическими и другими факторами [39]. Эти факторы способствуют потере молекулярной стабильности, которая возникает в результате случайного накопления повреждений, особенно ядерной и митохондриальной ДНК, на клеточном, тканевом и органном уровнях и/или во всем теле и согласуются с теорией старения “одноразовой сомы”. Эта теория утверждает, что как структура, так и функционирование физиологических процессов и регуляторных - иммунных и эндокринных систем - модифицируются в процессе старения, что приводит к ухудшению гомеостатических возможностей. В результате физиологической инволюции индуцированные гомеостатические процессы отличаются увеличением амплитуды и занимают больше времени для возвращения к исходному состоянию [26,39]. Соответственно, лица с ускоренным темпом старения более уязвимы перед внутренними и внешними стрессорами, болезнями. В возникновении, скорости и появлении осложнений, а также в возрастной и гендерной специфике проявления процесса старения на клеточном, тканевом и органном уровнях и/или во всем теле наблюдаются широкие вариации как внутри, так и между индивидуумами [39]. В популяции людей существуют как те, кто пребывает в удовлетворительном психическом и физическом состоянии в старшем возрасте, так и те, кто проявляют когнитивные трудности, и/или развитие хронических заболеваний, таких как сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа в молодом возрасте.

Большая неоднородность темпов старения у людей объясняется как генетическими, так и средовыми факторами [61,88,92]. Однако общее впечатление таково, что основными детерминантами как старения, так и

возрастных заболеваний, являются средовые факторы. Генетическая программа, объясняющая процесс старения, по-видимому, отсутствует. Этот вывод основан на исследованиях наследуемости возрастных заболеваний и старения. В частности, отмечается, что наследуемость возрастных заболеваний сходна с текущими оценками наследуемости ожидаемой продолжительности жизни. Популяционные и двойные исследования поздних расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, рак, сердечно-сосудистые заболевания показывают, что наследуемость составляет менее 40%. Изучение продолжительности жизни на экспериментальных моделях предполагают, что наследуемость составляет 10-35% [60-63]. Большинство обзоров литературы по ожидаемой продолжительности жизни человека основаны на скандинавских исследованиях близнецов, где наследуемость оценена примерно в 25-33% [250,382]. Однако этот относительно небольшой генетический вклад не означает, что гены не имеют значения. Напротив, современные генетические методы выявили мутации в семейных формах болезни Альцгеймера, которые помогли уточнить молекулярные механизмы заболевания, такие как токсичность бета-пептида амилоида и потенциальные терапевтические мишени в более распространенных спорадических поздних стадиях болезни [256]. Таким образом, генетический вклад в старение и возрастные заболевания, вероятно, сложен, а эффекты отдельных генов, вероятно, слабы. Кроме того, существует различие между генетикой старения и генетикой долголетия. Генетический анализ генома человека выявил лишь несколько возрастных локусов и полиморфных генов долголетия. Среди них перспективными в настоящее время являются транскрипционные факторы, а также область эпигенетики.

Другой критический момент, вытекающий из вышеизложенных наблюдений, заключается в том, что у человека биологический, а не хронологический возраст, является лучшей детерминантой как скорости старения, так и начала распространенных возрастных заболеваний [397]. Эта концепция открыла важную область исследований, направленных на решение сложного вопроса о том, следует ли считать старение «причиной или следствием болезни»,

и, как результат, устранение влияния болезни на старение. С целью разрешения этой дилеммы за последние несколько десятилетий специалисты сосредоточили свои усилия на измерении биологического старения путем идентификации потенциальных мишеней как биомаркеров старения человека [369]. С одной стороны, это может, наконец, пролить свет на парадигму “старение: причина или следствие болезни”, а с другой стороны, оно может выявить потенциальные стратегии профилактики раннего старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Гипотетическое лечение старения может замедлить или предотвратить заболевания, связанные с возрастом, что приведет к широкому распространению медицинских и социально-экономических выгод. Такие методы лечения могут включать генную инженерию, например генную терапию или эндогенную репарацию генов, фармакологическую терапию или изменение образа жизни [39].

На сегодняшний день, говоря о биомаркерах старения, подразумеваются показатели, направленные на объективное измерение и оценку нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [3,226,39,88]. В случае процесса старения их определение может касаться проявлений, связанных с физическими изменениями, такими как седые волосы, снижение эластичности кожи, морщины, которые, как полагают, являются результатом молекулярных механизмов, происходящих в пожилом возрасте. Однако эти изменения отражают не биологический, а хронологический возраст [369]. Биологический возраст является важнейшим показателем здоровья и потенциальной продолжительности жизни. Следовательно, при рассмотрении таких изменений, как биомаркеры старения, остается проблема измерения реального возраста индивида. Биомаркер реального старения должен предпочтительно отражать процесс, связанный со старением, быть легко воспроизводимым и легко достижимым. Кроме того, следует учитывать более одного биомаркера инволютивных изменений, поскольку старение считается следствием детерминирования более чем одной системы или

одного процесса [349,369]. Такая оценка приводит к решению преимущественного использования нескольких биомаркеров для оценки биологического возраста любого организма.

Важно знать не только, как определяется такой биомаркер, но и критерии его отбора. Истинный биомаркер старения, чтобы быть достоверным, должен оценивать физиологическую, когнитивную и физическую функцию человека в зависимости от возраста [3,24,39,88]. Одновременно он должен быть легко воспроизводимым и безвредным. Например, это может быть анализ крови или метод визуализации, который может быть выполнен точно и воспроизведен без необходимости использования специального оборудования или методов. Большинство исследователей использовали биомаркеры в качестве инструментов для сравнения темпов старения между различными популяциями или между подгруппами одной популяции. В отличие от них, другие искали биомаркеры для выявления индивидуальной предрасположенности к старению. Последнее является гораздо более сложным, главным образом потому, что старение как биологический процесс не имеет четкого определения на индивидуальном уровне. Кроме того, поиск прогностических биомаркеров привел к попытке использования групп диагностических мер, связанных с возрастной (мульти)заболеваемостью, смертностью.

Одним из таких маркеров можно считать состояние сосудистой стенки [28, 29,38,45]. После 20 лет начинаются инволютивные процессы и к 90 годам толщина комплекса интима-медиа может возрасти втрое [111,217]. Считаем важным уточнить, что утолщение интимы должно трактоваться как возрастное изменение, но не в качестве субклинического атеросклероза [87,255]. При этом нельзя не отметить, что оба процесса патофизиологически тесно взаимосвязаны: метаболические, воспалительные, ферментативные и клеточные трансформации внутри диффузно измененной интимы подобны тем, которые встречаются при атеросклерозе. Структурная перестройка внутренней оболочки сосудов приводит к изменению ее функционального диапазона, формированию эндотелиальной

дисфункции. Известно, что утолщение интимы при старении аналогично гиперплазии внутренней оболочки в венозных аортокоронарных шунтах и служит патологическим фоном для дальнейшего развития атеросклероза. В исследовании здоровых волонтеров было выявлено, что у тех, кто характеризовался наибольшей степенью утолщения интимы в течение 7 лет наблюдения в 4 раза чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения, чем у обследованных с меньшей толщиной КИМ [217]. Другими авторами была установлена тенденция к развитию артериальной гипертензии среди здоровых обследованных с наиболее жесткими артериями по сравнению с пациентами, у которых сосуды характеризовались нормальной жесткостью [118,310]. Канадскими учеными на педиатрической популяции было выявлено, что у детей с жесткими сосудами и артериальной гипертензией крайне рано развивается повреждение органов мишеней и возникают сердечно-сосудистые осложнения [400]. Существуют доказательства взаимосвязи роста толщины КИМ с развитием когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста без предшествующего инсульта. При этом влияние КИМ было независимым от других традиционных факторов риска [29]. Другим маркером, связывающим старение и состояние сосудистой стенки является повышение ее жесткости [28,29,38,45]. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне морфо-функциональных трансформаций интимы, приводит к ограничению диапазона ауторегуляторных возможностей. Указанные процессы в совокупности связаны с дезадаптивным нейропатологическим синдромом [4]. Такие данные послужили основой концепции раннего сосудистого старения (early vascular aging - EVA). А рассмотренные параметры состояния сосудистой стенки, полученные при неинвазивной оценке, могут считаться тканевыми маркерами риска раннего старения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Другой группой диагностических мер, направленных на прогнозирование раннего старения, можно считать эпигенетические маркеры. Эпигенетика была впервые описана, чтобы объяснить, «как гены могут взаимодействовать с

окружающей средой, создавая фенотип». Эпигенетика чаще всего определяется как модификации ДНК и упаковки ДНК, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК и потенциально могут передаваться дочерним клеткам [132]. Учитывая его динамическую природу, эпигенетика упоминается как интерфейс между геномом и окружающей средой [192]. В настоящее время этот термин получил развитие как структурная адаптация хромосомных областей для регистрации, фиксации измененных состояний активности генов. Эпигенетические механизмы модулируют интерпретацию генома и воздействуют на экспрессию генов без изменения основной последовательности ДНК [227]. Метилирование ДНК является одним из наиболее изученных эпигенетических механизмов [172,173,217]. У млекопитающих он состоит из добавления метильной группы в 5 положении цитозинов, которые предшествуют гуанинам, называемых CpG-динуклеотидами. Они не распределены случайным образом в геноме; но сосредоточены в так называемых островках CpG. Исследования по распределению CpG и уровням метилирования в геноме продолжаются [232]. Как правило, геномы метилированы глобально, неметилированы лишь некоторые регуляторные CpG, но существуют также тканеспецифичные паттерны метилирования ДНК. Кроме того, недавно была обнаружена еще одна модификация ДНК: 5-гидроксиметил-2-деоксицитидин, в нескольких областях в геномной ДНК человеческого и мышинного мозга и сердца, а также в ДНК эмбриональных стволовых клеток мыши; напротив, он почти не обнаруживается в линиях раковых клеток. ДНК-метилирование осуществляется семейством ферментов, называемых ДНК-метилтрансферазами (DNMT), которые переносят метильную группу, используя S-аденозилметионин в качестве донора. У млекопитающих это семейство ферментов включает DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B и DNMT3(DNMT3L), каждый из которых имеет специфическую функцию, хотя только DNMT1, DNMT3A и DNMT3B продемонстрировали активность ДНК-метилтрансферазы [368]. DNMT1 считается основным ферментом, ответственным за поддержание паттернов метилирования ДНК после

клеточной репликации у млекопитающих. И наоборот, DNMT3A и DNMT3B были связаны с метилированием *de novo* во время эмбрионального развития.

Наибольшее количество 5-метилцитозина наблюдалось у эмбрионов, а затем регистрировалось постепенное снижение. У грызунов было показано, что снижение 5-метилцитозина было обратно пропорционально продолжительности жизни [203]. Связь между глобальным метилированием ДНК и старением может быть еще более усилена экспериментами с культурами фибробластов [410] и наблюдением, что ингибитор метилирования ДНК существенно сократил продолжительность жизни клеток. Сравнение метилом ДНК CD4Т-клеток новорожденных и долгожителей с использованием секвенирования целого генома подтвердило нарушение метилирования как функцию возраста. Метилирование CpG у новорожденных было более гомогенным по сравнению со столетними метиломами, что указывает на рассеянное деметилирование в течение жизни [171]. В широкомасштабном исследовании UCLA было показано, что метилирование ДНК может служить предиктором возраста в нормальных не раковых тканях [214]. В этом исследовании были проанализированы 8000 образцов, представляющих 51 здоровую человеческую ткань и типы клеток, включая клетки печени, почек, иммунной системы и мозга. Было убедительно показано, что метилирование ДНК у 353 CpGs (называемых часовыми CpGs) и отсутствие других эпигенетических модификаций точно предсказывают возраст. В параллельном исследовании изучалась скорость изменения метилирования ДНК путем построения прогностической модели старения метилома из крови людей в возрасте 19–101 лет [202]. Это исследование выявило меньший набор из 71 CpG, которые имеют высокую точность прогнозирования возраста и встречаются вблизи генов, связанных со старением. Прогноз из образцов крови и меньшее количество CpGs для исследования увеличивает диагностическую ценность этого исследования. В недавнем исследовании биомаркеры старения, основанные на данных метилирования ДНК, позволили получить точные оценки возраста любой ткани на протяжении всего жизненного цикла [213]. В дополнение к общим

закономерностям изменения метилирования ДНК с возрастом неоднократно было показано, что уровни метилирования ДНК в определенных участках генома так сильно связаны с возрастом, что в некоторых случаях они используются для точного прогнозирования хронологического возраста [173,213,214]. Эти сайты лежат в основе концепции «эпигенетических часов». Хотя этот термин был первоначально придуман для описания многовариантного предиктора возраста, ясно, что феномен эпигенетических часов также отражен в исследованиях, в которых сообщалось о высоко возрастных CpGs [173,213,214]. Эти эпигенетические часы были обнаружены как в конкретной ткани, так и в разных тканях, и было показано, что они гораздо более согласуются между тканями, чем изменения экспрессии генов в тканях с возрастом. Эти «эпигенетические часы» связывают процессы развития и поддержания с биологическим старением, порождая единую теорию жизненного цикла [59,98]. Еще одной возрастной характеристикой изменений метилирования ДНК является эпигенетический дрейф. Ранние признаки эпигенетического дрейфа были отмечены в исследованиях на клеточных культурах после наблюдения, что клоны одной клеточной линии эпигенетически расходились после нескольких пассажей [214]. Затем эту концепцию использовали для описания увеличения несоответствия метилирования ДНК между монозиготными близнецами с возрастом [204]. Интересно, что хотя эпигенетический возраст и хронологический возраст сильно коррелируют между исследуемой популяцией, существует определенная межиндивидуальная изменчивость [173,213,214].

В целом, проблема исследования биомаркеров старения и возрастных заболеваний для понимания траектории здоровья нации является малоизученной. Важно восполнить этот пробел, учитывая не только постарение населения в целом, но и рост сердечно-сосудистых заболеваний. Прогнозирование темпов старения представляет собой крайне важную задачу, поскольку предоставляет возможность не только персонализировать подходы к профилактике старения и

развития возраст-ассоциированной патологии, но и в глобальном масштабе повлиять на социально-экономическое состояние страны в будущем.

Несмотря на определенную изученность процессов старения в целом в доступной нам литературе не было обнаружено данных о влиянии синдрома обструктивного апноэ сна на биологический возраст. В контексте старения у пациентов с СОАС встречающиеся данные характеризуют исключительно взаимосвязь между возрастной ассоциацией с нарушениями дыхания во сне [257]. Сведения о старении пациентов с ожирением носят крайне ограниченный характер и связаны с данными об особенностях распределения жира и дисфункции жировой ткани, атеросклерозе [108]. Отсутствие информации о биологическом возрасте пациентов с СОАС и ожирением и определило цель настоящего исследования.

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние годы, и свидетельствующие о высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений, в том числе имеющих фатальное значение, при синдроме обструктивного апноэ сна в ассоциации с ожирением нельзя не заметить чрезвычайную редкость изысканий в области изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе раннего старения сердечно-сосудистой системы и, следовательно, развития возраст-ассоциированной патологии. Имеющиеся в литературе данные, посвященные особенностям ремоделирования сердца и частоте формирования различных его вариантов при нарушениях дыхания во сне и метаболических расстройствах носят противоречивый характер. В доступной нам литературе представленные данные о влиянии СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением на церебральную гемодинамику носят в основном фрагментарный характер. Остаются практически не изученной проблема взаимосвязи центральной и церебральной гемодинамики при патологии дыхания и ожирении.

Имеющиеся в литературе сведения, касающиеся особенностей электрофизиологического ремоделирования, развития прогностически неблагоприятных, в том числе фатальных аритмий, риска внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и при его сочетании с ожирением крайне малочисленны и носят явно противоречивый характер. Недостаточно освещены и в основном носят фрагментарный характер, вопросы, касающиеся влияния СОАС в сочетании с ожирением на состояние когнитивной функции и личностного психологического реагирования.

Отсутствие литературных данных касающихся взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением с преждевременным старением делают обоснованным проведение дальнейших научных исследований в данном направлении.

Вместе с тем, знание этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациентов с СОАС и ожирением, усовершенствовать методику диагностики и персонифицировать алгоритмы динамического наблюдения и лечения пациентов с указанной патологией.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (ректор член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Ковтун О.П.), кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Гришина И.Ф.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница №2» (главный врач Руденко К.В.), муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница №14» г. Екатеринбурга (главный врач Кухаркин В.Н.).

Протокол получил одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ №1 от 25.01.2019. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

В ходе выполнения научной программы было обследовано 305 человек. Проведено кросс-секционное исследование, которое продолжалось с 2015 по 2019 годы.

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом синдрома обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степени, ожирением. 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.

В соответствии с поставленной целью в исследование включено 111 человек. 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 1-2	p 2-3	p1-3
Возраст, лет	36 (30; 48)	38 (31; 47)	37.5 (32; 47)	0.9	0.1	0.3
ИМТ, кг/м ²	22.6±1.8	23.6±1.8	34.2±3.8	0.06	<0.000 1	<0.0 001
ИАГ, в час	2 (1; 5)	29 (22; 33)	36 (22; 49)	0.001	0.3	0.001
Средняя SpO ₂ во время сна, %	97 (95; 99)	94 (92; 98)	92 (90; 96)	0.02	0.8	0.01
Курение, %	12 (40%)	16 (39%)	14 (35%)	0.9	0.2	0.1
Отягощенный анамнез по по ССЗ,%	13 (43.3%)	17 (41.5%)	11 (28.2%)	0.9	0.1	0.1

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

В первую клиническую группу вошел 41 мужчина с СОАС в возрасте 38 (31; 47) лет, 16 (39%) курящих, 17 (41.5%) с отягощенной наследственностью, значение ИМТ –23,6±1,8 кг/м², индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) - 29 (22; 33) в час, средняя сатурация кислорода крови во время сна – 94 (92; 98)%. В группу коморбидных пациентов были включены 40 пациентов 37,5 (32; 47) лет (p=0.1), 14 (35%) курящих (p=0.2), 11 (28,2%) с отягощенной наследственностью (p=0.1), ИМТ 34,2±3,8 кг/м² (p<0.0001), ИАГ 36 (22; 49) (p=0.001), средняя SpO₂ во время сна 92 (90; 96) % (p=0.8). Контрольная группа формировалась целенаправленно из

30 здоровых мужчин-добровольцев, в возрасте 36 (30; 48) лет ($p=0.9$). Показатель индекса Кетле в группе контроля составил $22,6 \pm 1,8$ кг/м², ИАГ –2 (1; 5) в час ($p=0.001$), средняя сатурация кислорода крови во время сна – 97 (95; 99) % ($p=0.02$). Все пациенты, вошедшие в клинические группы, были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, как с контролем, так и между собой.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) был диагностирован методом кардиореспираторного мониторинга на аппарате «Кардиотехника -07-АД-3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия). Для анализа результатов применялись Практические клинические рекомендации Американской Академии Медицины Сна (2012г.). Оценивался индекс апноэ/гипопноэ, а также средняя сатурация кислорода крови во время сна. Выраженность нарушений дыхания во сне считалась значимой при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 5 в час, СОАС легкой степени при ИАГ 5-14 в час, СОАС средней степени тяжести при ИАГ 15-29 в час, СОАС тяжелой степени при ИАГ > 30 в час.

Оценка ожирения осуществлялась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Российское кардиологическое общество, 2017г.). Ожирение устанавливалось при показателях индекса массы тела свыше 30 кг/м², при этом ИМТ в диапазоне 30-34,9 кг/м² соответствовало ожирению I степени, 35-39,9 кг/м² – ожирению II степени, а >40 кг/м² – ожирению III степени [165,207]. Окружность талии измерялась сантиметровой лентой, стоя, без обуви, при упоре на обе стопы. Лента располагалась перпендикулярно длинной оси тела, параллельно полу на уровне пупка. Процентное содержание жировой ткани оценивалось с помощью уравнения Deurenberg: процент жировой массы = $1,2$ (ИМТ) + $0,23$ (возраст) – $10,8$ (пол) – $5,4$, где возраст — число полных лет, а пол — коэффициент, равный 1 для мужчин [207].

Оценка морфофункционального состояния левых камер сердца проводилась по стандартному протоколу эхокардиографического исследования сердца в

соответствии с рекомендациями ASE 2010 год и EAE, 2006, 2009, 20015 год [321,322,323,324] 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 ($ОТС = (ТМЖП_{диаст} + ТЗСЛЖ_{диаст}) / КДР_{ЛЖ}$);
- индекс сферичности левого предсердия (ЛП); индекс сферичности (ИС) ЛЖ был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi * D/2$;
- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) $= 0,8 * (1,04 * [(КДР + ТЗС_{д} + ТМЖП_{д})^3 - (КДР)^3]) + 0.6$ грамм.

Выполнялось индексирование показателей к значениям площади поверхности тела, определенной по номограмме Дюбуа, и к росту в степени 2,7. За нормальные значения принимались цифры менее 115 г/м² и 48 г/рост^{2,7} у мужчин. При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная Ganau [21,303]. С учетом значений ИММЛЖ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при $ОТС \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР ЛЖ) – 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 ЛЖ), 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, индексированный к площади тела (КДОи), (мл/м²);

-конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КСОи), (мл/м²);

-фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), рассчитываемая по методу дисков Симпсона; (%);

-конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux[Devereux]
$$КСМС = \{0,98 * (0,334 * КСР * САД) / ТЗСЛЖ_{сист} * (1 + ТЗСЛЖ_{сист} / КСР) - 2\} * 10;$$

-интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $ИСИР = ФВ / ИС ЛЖ \text{ диаст.}$

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного и тканевого 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.)

- e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения (см/с),

- DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (мс),

- конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th. Stork и соавторов [270].

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \cdot \frac{\int A}{\int E}$$

-Показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ (КДНС) оценивался по формуле Лапласа $\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ}$.

Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом в положении пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером Philips HD 15 (Нидерланды) [50,51,91,95] с использованием алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, предложенного Ю. М. Никитиным [41,64,65,91]. 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 магистральные артерии головы, ко второму - интрацеребральные артерии, к четвертому структурно-функциональному уровню – венозную систему 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 [51,91,95] 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 в средней мозговой артерии на третьем-пятом сердечном цикле после окончания пробы. По результатам апноэтического и гипервентиляционного тестов рассчитывались следующие показатели реактивности [48]:

Коэффициент дилатации (КД) = $(\text{TAPV}_{\text{апноэ}} / \text{TAPV}_0 - 1) \cdot 100\%$;

Коэффициент констрикции (КК) = $(1 - \text{TAPV}_{\text{гипер}} / V_0) \cdot 100\%$;

Индекс вазомоторной реактивности (ИВР) = $[(\text{TAPV}_{\text{апноэ}} - \text{TAPV}_{\text{гипер}}) / V_0] \cdot 100\%$;

где TAPV_0 – исходная усредненная по времени скорость кровотока, $\text{TAPV}_{\text{апноэ}}$ - усредненная по времени скорость кровотока после задержки дыхания, $\text{TAPV}_{\text{гипер}}$ - 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).

В настоящее время для оценки церебральной перфузии ультразвуковым методом принято использовать следующие показатели:

-Церебральное перфузионное давление (ЦПД) [329]

ЦПД = $TAPV_0 / (TAPV_0 - EDV) * (A_{дср} - ДАД_t)$; где EDV – конечно-диастолическая скорость кровотока, $A_{дср}$ – среднее артериальное давление ($A_{дср} = (САД - ДАД)/3 + ДАД$), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

- Показатель гидродинамического сопротивления (ГДС) [329] = $A_{дср} / TAPV_0$;

- Индекс церебрального кровотока (ИЦК) [409] = ЦПД/ГДС;

- Показатель внутричерепного давления (ВЧД, индекс Клингельхофера) [229] = $RI * A_{дср} / TAPV_0$, где RI – резистивный индекс Пурсело средней мозговой артерии.

Маркеры электрической нестабильности миокарда принято подразделять на показатели изменения деполяризации, такие как поздние потенциалы желудочков; показатели изменения реполяризации – микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия и вариабельность интервала QT, и показатели функции автономной нервной системы - вариабельность сердечного ритма. [42,101].

Анализ маркеров электрической нестабильности проводился по данным суточного Холтер-мониторирования ЭКГ на оборудовании Кардиотехника 07 АД 3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) оценивалась с помощью статистического метода спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма. Из анализа исключались записи, содержащие артефакты, а также следующие нарушения ритма и проводимости: миграция источника ритма, эктопические ритмы и комплексы с плотностью >1%. Анализировались следующие параметры:

- Total HF – общая мощность спектра в диапазоне от 0.003 до 0.40 Гц
- HF – спектральная мощность высоких частот, мощность в диапазоне 0,15-0,4 Гц

- LF – спектральная мощность низких частот, мощность в диапазонах 0,04-0,15 Гц
- VLF – спектральная мощность очень-низкочастотных колебаний в диапазонах 0.003-0.04 Гц
- HF_{pu} - мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах
- LF_{pu} - мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах
- LF/HF - отношение низкочастотной и высокочастотной составляющих

Вариабельность интервала QT оценивалась по данным автоматического измерения показателя усредненного интервала QT. Известно, что продолжительность интервала QT является частотозависимой величиной, поэтому в исследовании использован не абсолютный, а коррегированный показатель величины интервала QT (QTc), который рассчитывался автоматически по формуле Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$ интервала). Удлинение интервала QT диагностировалось в том случае, если длительность QTc превышала 0,44 с. Большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины QT интервала как маркера негомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала QT также является предиктором развития нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия QT интервала рассчитывалась как разница между максимальными и минимальными значениями QT интервала: $QTd = QT_{max} - QT_{min}$. Нормой показателя QTd считался диапазон от 20 до 50мс [52].

Оценка микровольтажной альтернации зубца T (TWA) проводилась автоматически с использованием временного метода. Нормой TWA считали показатели, не превышающие 65 микровольт [236]. Для анализа поздних желудочковых потенциалов применялась автоматическая статистическая

обработка комплекса QRS с помощью временного (time-domain) анализа по методу Симпсона. В результате регистрации ЭКГ с последующей фильтрацией в частотном диапазоне 40–250 Гц вычислялись следующие параметры:

- Длительность фильтрованного QRS комплекса (totQRS, в мсек);
- Длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ (duration <40mV) — LAS-40 в мсек;
- Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек фильтрованного комплекса QRS (Amplituda of last 40 ms) — RMS-40 в мкВ.

Критерием наличия поздних потенциалов при Холтер мониторинге явились следующие параметры: tot QRS ≥ 120 мсек; rMS40 ≤ 25 мкВ; LAS40 ≥ 39 мсек.

Для оценки особенностей личностного реагирования использовалась психометрическая шкала HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale, разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaith (1983г.), рекомендованная к применению в клинической практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов [84]. Опросник представлен 14 утверждениями, каждому утверждению соответствуют четыре варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Шкала включает 2 группы подшкал:

- подшкала А — «тревога»: пункты шкалы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- подшкала D «депрессия»: четные шкалы 2, 4, 6; 8, 10, 12, 14.

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений:

- 0-7 баллов — норма;

- 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Для оценки когнитивных функций использовалась шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), представленная совокупностью блоков из 11 проб, оценивающих ориентировку во времени и месте, повторение слов, счёт, слухоречевую память, называние предметов по показу, повторение фразы, понимание команды, чтение, письмо и рисунок. Итог теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимальное количество баллов 30, при этом диапазон 28-30 баллов соответствует отсутствию когнитивных функций или лёгким когнитивным нарушениям. При снижении определяется когнитивный дефицит: 25-27 баллов - умеренные когнитивные нарушения 20-24 балла - деменция легкой степени выраженности 11-19 баллов - деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов - тяжелая деменция.

Особенностью краткой шкалы оценки психического статуса является её низкая чувствительность в отношении легких когнитивных нарушений [34]. В этой связи для оценки додементных нарушений всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее в тест В. Dubois, а также оценка объема и концентрации произвольного внимания (таблицы Шульте). Тест Дюбуа, широко используемый в европейской клинической практике, оценивает мнестические возможности непосредственного и отсроченного воспроизведения пяти слов. За каждое правильно воспроизведенное слово сразу после представления слов начисляется один балл (максимально - 5 баллов). Через 3-5 минут дается интерферирующее задание отсроченного воспроизведения. Как и при исследовании непосредственного воспроизведения, за каждое правильно воспроизведенное слово начисляется один балл, максимально - 5 баллов. Суммарный результат теста получается сложением результата суммарных оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения и, таким образом, максимально может составить 10 баллов.

Для оценки нейродинамической составляющей когнитивной деятельности использовался тест Шульте. Пациент получает стандартную таблицу Шульте с цифрами от 1 до 25 и задание найти все цифры по возрастанию. В норме, время выполнения пробы Шульте составляет 25-30 секунд.

Адаптационный потенциал определялся по методу Коневских Л.А. и соавт. [72]. Определялся частота пульса на лучевой артерии за 1 минуту после 15 минут покоя. Адаптационный потенциал рассчитывался по формуле $АП = 1,238 + 0,09 \cdot ЧСС$, где АП - адаптационный потенциал, в условных единицах (баллах), ЧСС - частота сердечных сокращений, ударов в минуту; 1,238 и 0,09 - коэффициенты уравнения. При значении АП менее 7,2 баллов оценивают уровень адаптации как удовлетворительный. При АП от 7,21 до 8,24 баллов - напряжение механизмов адаптации. При АП от 8,25 до 9,85 баллов - неудовлетворительная адаптация. При АП более 9,86 баллов - срыв механизмов адаптации.

Оценка биологического возраста проводилась по методу Нона S. [141], расчетным методом по формуле $КИМ = (0,009 \times \text{возраст, лет}) + 0,116$, которая математически была преобразована в следующую модель: $\text{Возраст} = (КИМ - 0,116) \div 0,009$. Для определения темпа старения данные индивидуального биологического возраста (БВ) сравнивались с должным биологическим возрастом (ДБВ), который рассчитывался с помощью линейной регрессии между биологическим возрастом и индивидуальным календарным возрастом [17,18].

$ДБВ (\text{мужчин}) = 15,245 + (0,696 \cdot КВ \text{ инд})$,

где ДБВ - должный биологический возраст, годы; КВ инд - индивидуальный календарный (паспортный) возраст обследуемого, годы.

По индексу БВ/ДБВ можно судить насколько биологический возраст обследуемого пациента отличается от популяционного стандарта, т.е. соответствует или опережает данный обследуемый своих сверстников.

Нормальная скорость старения (средняя) соответствует популяции, если индекс БВ/ДБВ = 1, индекс БВ/ДБВ < 1 свидетельствует о замедленной скорости старения, БВ/ДБВ > 1 – ускоренное старение.

Оценка уровня метилирования ДНК проводилась в несколько этапов. На первом этапе осуществлялось выделение ДНК из лейкоцитов крови.

- 1) За счет добавления к образцу Лизирующего раствора и Протеиназы К происходило разрушение клеток и клеточных белков (в том числе нуклеаз)
- 2) Далее применялась твердофазная очистка на микроцентрифужных колонках: к клеточному лизату добавляли раствор, способствующий связыванию ДНК с сорбентом колонки
- 3) При прохождении лизата через мембрану колонки происходила сорбция ДНК
- 4) Серия последующих отмывок удаляла посторонние примеси и ингибиторы ПЦР с сорбента
- 5) Очищенную и сконцентрированную ДНК смывали с мембраны колонки элюирующим раствором
- 6) Полученную ДНК переносили в чистые микроцентрифужные пробирки Eppendorf и хранили при температуре -83-85 С.

Для оценки уровней глобального метилирования ДНК применялся количественный метод анализа с использованием 96 луночных микропланшетов (Methylated DNA quantification kit, Sigma Aldrich). Для исследования уровня метилирования ДНК использовались специфические антитела, затем проводилась количественная колориметрия. Измерялось количество метилированной ДНК в образцах, что пропорционально измеренной оптической плотности. В качестве контрольных образцов использовалась тотально метилированная ДНК (Fully methylated DNA, Sigma Aldrich) и отрицательный контроль/ бланк, без какой-либо ДНК. Поскольку уровни глобального

метиляции могут варьироваться от ткани к ткани, а так же при нормальных и болезненных состояниях, образцы были проанализированы в нескольких повторностях, для того, чтобы гарантировать, что генерируемый сигнал идентифицируется в пределах диапазона обнаружения используемого считывателя планшетов. Для детекции сигналов использовался микропланшетный спектрофотометр Multiscan GO, Thermo Fisher Scientific. Считывания проводились при OD=450nm.

Последовательность оценки метилирования ДНК:

- 1) Образец ДНК разводили в “ДНК связывающем растворе”
- 2) Образцы ДНК разведенные до единой концентрации 50 ng/мкл вносились в лунки планшета
- 3) Проводилась инкубация планшета при температуре 37С в течение 60 минут
- 4) Добавлялся блокирующий раствор
- 5) Инкубация в течение 30 минут при 37 С
- 6) ДНК и блокирующий раствор удалялись из каждой лунки
- 7) Лунки планшета отмывались
- 8) В каждую лунку добавляли специфические антитела и инкубировали планшет при комнатной температуре на протяжении 60 минут
- 9) Удаление антител и отмывка планшета
- 10) В каждую лунку добавляли раствор для проявления реакции (Developing solution)
- 11) Инкубировали планшет при комнатной температуре в темной комнате в течение 10 минут, после чего производили мониторинг изменения цвета

12) Добавляли StopSolution и производили спектрофотометрический анализ при длине волны 450 nm.

Математический анализ проведен в программе Statistica 10 (StatSoft, США) [37]. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. Оценка гомоскедастичности выборок проводилась методом Левене. Для анализа количественных данных использовали методы непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни, параметрической статистики - t критерий Стьюдента. При сравнении нескольких групп проводилась поправка Бонферрони на множественные сравнения для параметрических выборок и тест Краскелла-Уоллиса для непараметрически распределенных выборок. 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 множественных связей между одним количественным признаком и подмножеством количественных признаков использовался метод множественной линейной регрессии. Построение прогностических моделей проводилось методом дискриминантного анализа, а оценка качества распознавания выполнялась с помощью ROC анализа с оценкой показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой) в пакете программ SPSS. AUC в диапазоне 0,7-0,8 указывало на хорошее качество, >0.9 на высокое качество распознавания полученной математической модели. 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 (фенотипы) использовался медианный тест. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

ГЛАВА 3

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ

В настоящее время в Российской Федерации в структуре общей смертности сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции. Наиболее ранними маркерами сердечно-сосудистого риска считаются показатели ремоделирования камер сердца. Как известно, ремоделирование сердечно-сосудистой системы происходит синхронно на различных структурно-функциональных уровнях, поэтому закономерно, что в рамках сердечно-сосудистого континуума развитие и прогрессирование поражения сосудистого русла, сердца и головного мозга происходит совместно. Как следует из данных литературы [281,350,355,357,358], одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз в различных когортах больных в связи с высокой вероятностью развития сосудистых катастроф, имеющих нередко фатальное значение, является синдром обструктивного апноэ сна.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования левых камер сердца, (структурно-геометрических, систолических и диастолических параметров левых отделов сердца), как фактора клинического риска развития хронической сердечной недостаточности.

3.1 Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

На первом этапе была проведена оценка структурно-геометрических показателей левых камер сердца (таблица 2), которая установила, что морфометрические параметры характеризовались, в первую очередь изменением

формы левого предсердия и переходом от физиологической эллипсоидной к сферической форме у пациентов с СОАС. Значения индекса сферичности левого предсердия составляли 0,6 (0,4; 0,7) в группе контроля и 0,8 (0,7; 0,9) в клинической группе соответственно ($p=0.04$).

Таблица 2 - Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	p
ИСЛП	0.6 (0.4; 0.7)	0.8 (0.7; 0.9)	0.04
КДР, мм	46 (40; 52)	52 (45; 56)	0.04
КДР _и , мм/м ²	11.2 (10; 12.7)	14.5 (13;18)	0.04
КСР, мм	27 (24; 35)	29 (24; 37)	0.8
ТМЖП, см	0.7 (0.5;0.8)	0.9 (0.74; 1.0)	0.2
ТЗСЛЖ, см	0.8 (0.6; 0.9)	0.9 (0.7; 0.9)	0.1
ИММЛЖ, г/м ²	81 (73;95)	101 (82; 111)	0.01
ИММЛЖ, гр/м ^{2,7}	24 (22; 29)	35 (31; 41)	0.03
ОТС ЛЖ	0.25 (0.2; 0.3)	0.3 (0.2; 0.35)	0.9
ИСЛЖ	0.5 (0.3;0.6)	0.7 (0.6; 0.9)	0.03

Определенные структурно-геометрические особенности выявлены при анализе состояния левого желудочка, которые характеризовались изменением его формы, линейных размеров полости левого желудочка и ростом массы миокарда. Так, значения индекса сферичности левого желудочка возрастали от 0,5 (0,3; 0,6) в группе контроля до 0,7 (0,6; 0,9) в группе СОАС соответственно ($p=0.03$). Достоверно возрастали в исследуемой клинической группе в сравнении с контролем и среднестатистические значения индекса массы миокарда левого желудочка от 24 (22; 29) гр/м^{2,7} в контрольной группе до 35 (31; 41) гр/м^{2,7} у

пациентов с нарушениями дыхания во сне соответственно ($p=0,03$). В то же время формирование гипертрофии миокарда ЛЖ сопровождалось ростом значений показателя размера левого желудочка у пациентов с СОАС. Так, значения величины конечно-диастолического размера у пациентов исследуемой группы составили 52 (45; 56) мм против 46 (40; 52) мм в контрольной группе соответственно ($p=0.04$). Аналогичные данные получены для величин показателя индексированного КДР, который оказался значимо выше у пациентов с СОАС, чем в контрольной группе (11.2 (10; 12.7) и 14.5 (13;18) соответственно ($p=0.04$). Между тем, значения относительной толщины стенок ЛЖ были сопоставимы в исследуемых группах (0,3 (0,2; 0,35) у пациентов с СОАС и 0,25 (0,2; 0,3) в группе контроля ($p>0.05$). Выявленные особенности могут указывать на преобладание процессов эксцентрификации левого желудочка у пациентов с СОАС.

Для подтверждения данного суждения на следующем этапе нами проведен анализ частоты формирования различных типов ремоделирования в исследуемых группах в соответствии с классификацией, предложенной Ganau [303].

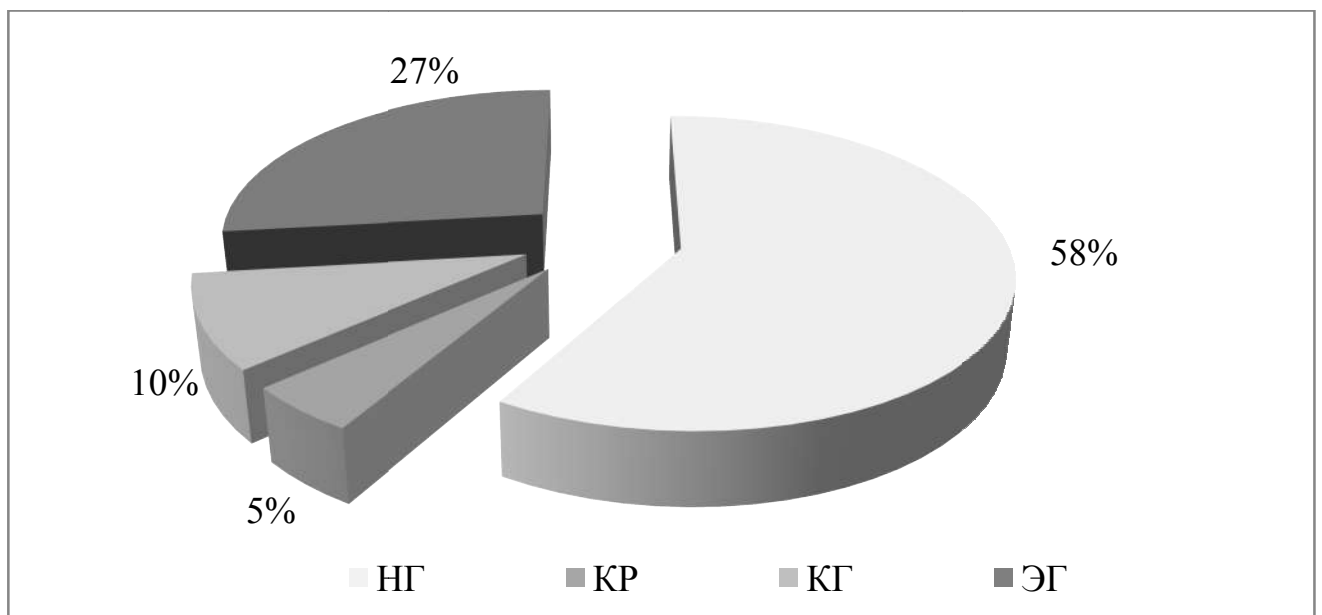


Рисунок 1 - Частота различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, %, где НГ - нормальная геометрия, КР - концентрическое ремоделирование, КГ - концентрическая гипертрофия, ЭГ - эксцентрическая гипертрофия

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganaou (рис.1) установлено, что те или иные паттерны ремоделирования встречались у 17 (41%) пациентов. Признаки гипертрофии левого желудочка отмечены более чем у каждого третьего - у 15 (36,6%) пациентов. Доминирующим типом гипертрофии являлся вариант эксцентрической гипертрофии ЛЖ, который был отмечен у каждого пятого обследованного основной группы - у 11 (27%) пациентов. Реже, у каждого десятого пациента регистрировался вариант концентрической гипертрофии ЛЖ в 4 (10%) случаях, концентрическое ремоделирование отмечалось у 2 (5%) обследованных.

3.2 Анализ показателей систолической функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациентов с СОАС были выявлены определенные нарушения (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	p
КДО, мл	92 (81; 110)	105 (90;137)	0.009
КСО, мл	33 (27; 41)	41 (31; 49)	0.01
КДОи, мл/м ^{2,7}	31 (27; 38)	39 (34.5; 42)	0.04
КСОи, мл/м ^{2,77}	6 (4;7)	9 (7; 9)	0.06
УО, мл	61 (57; 68)	67 (60; 79)	0.07
УОи, мл/м ^{2,7}	19 (17;23)	23(18; 27)	0.05

Продолжение таблицы 3

МО, мл	4293 (3997; 5112)	5162 (4361; 6088)	0.01
ФВ, %	63.7±2.7	64.1±4.8	0.6
Ао пиковая скорость, м/с	0.9 (0.8;1)	0.95 (0.8;1)	0.9

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка у пациентов с СОАС, наблюдался статистически значимый рост значений объемных показателей левого желудочка в сравнении с контролем. Нами установлены статистически значимые различия по таким показателям как КДО ЛЖ (105 (90;137) у пациентов с СОАС, против 92 (81; 110) мл у контроля соответственно, $p=0.009$), и КСО ЛЖ (41 (31; 49) у пациентов с СОАС против 33 (27; 41) у здоровых обследованных соответственно, $p=0.01$).

Кроме того, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна наблюдалась тенденция к увеличению абсолютных значений ударного объема левого желудочка (67 (60; 79) мл против 61 (57; 68) мл в группе контроля соответственно, $p=0.07$) и статистически значимый рост минутного объема крови (5162 (4361; 6088) мл у пациентов с СОАС и 4293 (3997;5112) мл у контрольной группы соответственно, $p=0.01$). Т.е. за 1 минуту левый желудочек пациентов с СОАС прокачивал на 20% больший объем крови, чем левый желудочек здоровых лиц. Полученные результаты могут свидетельствовать об объемной перегрузке левого желудочка, изменении внутрисердечной гемодинамики и возможном прогрессировании эксцентрической гипертрофии ЛЖ на фоне апноэ сна.

Изменения объемных показателей ЛЖ в клинической группе сопровождались нормальными значениями фракции выброса (63.7±2.7 % в группе контроля, 64.1±4.8 % в группе лиц с СОАС, $p=0,6$) и пиковой скорости аортального потока, что указывает на сохраняющуюся адаптивную роль

ремоделирования левого желудочка, и обеспечение сердечного выброса, соответствующего метаболическим потребностям организма.

Для более точной оценки систолической функции ЛЖ в исследуемых группах был проведен анализ значений ИСИР (рис.2). Как видно из представленных данных, значения ИСИР оказались достоверно ниже у пациентов, страдающих СОАС, чем в группе контроля (93,5 (75; 103) ед. в группе лиц с СОАС против 104 (91; 113) ед. в группе контроля соответственно, $p=0.02$). Ввиду того, что данный производный показатель позволяет оценить контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени его структурно-геометрической перестройки, то выявленные различия у пациентов с СОАС и контрольной группы, могут свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики, неблагоприятных тенденциях в плане развития систолической дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования патологического процесса и, следовательно, риске развития хронической сердечной недостаточности.

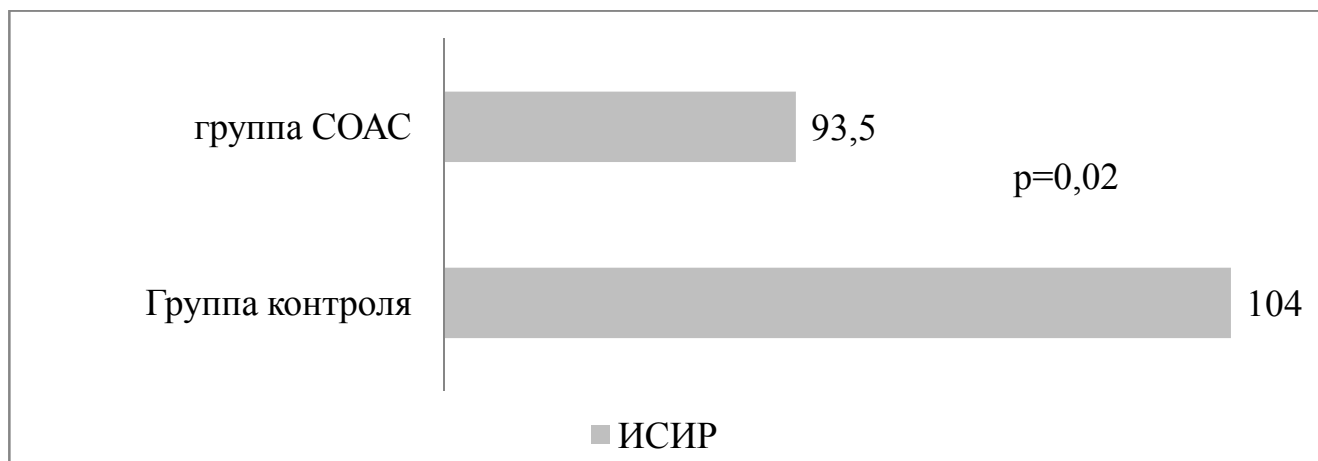


Рисунок 2 - Показатели интегрального систолического индекса ремоделирования в изучаемых группах, ед.

Подтверждением данного суждения могут служить и данные анализа средних значений показателя КСМС в исследуемых клинических группах (рис. 3). Так, установлено, что значения данного показателя оказались статистически значимо выше среди пациентов с СОАС (141 (126; 162) в сравнении с контролем (120 (101; 158) ($p=0,03$).

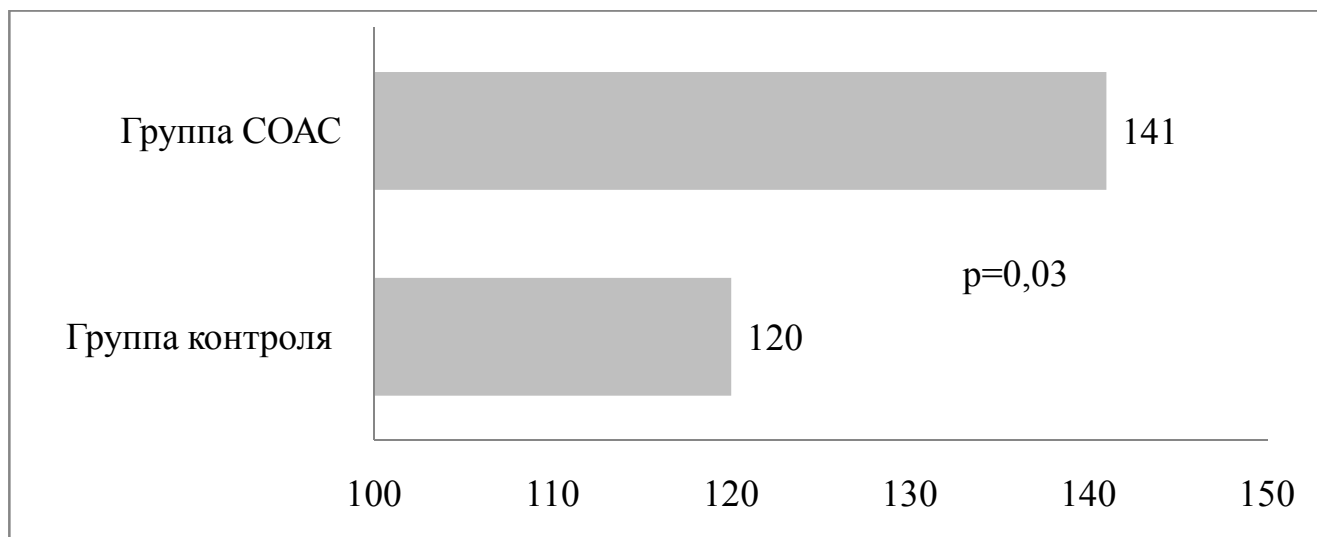


Рис. 3 - Показатели конечно-систолического миокардиального стресса в изучаемых группах, дин/см.

Полученные нами данные, касающиеся структурно-функциональной перестройки левых камер сердца у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне, свидетельствуют о сохраняющемся адаптивном процессе ремоделирования камер сердца. При этом рост значений миокардиального стресса, снижение показателя интегрального систолического индекса ремоделирования на фоне структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца указывают на напряжение адаптивных механизмов и возможность перехода от адаптивного ремоделирования камер сердца к дезадаптивному. Полученные результаты свидетельствуют о наличии тесных патофизиологических взаимосвязей между синдромом обструктивного апноэ сна и ремоделированием левых камер сердца, и позволяют прогнозировать развитие хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией по мере прогрессирования нарушений дыхания во сне.

3.3 Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациентов с СОАС обращали на себя внимание изменения ряда параметров,

свидетельствующих как о нарушении процессов активной релаксации, так и о повышении жесткости миокарда левого желудочка (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	p
Скорость E, м/с	0.97 (0.7; 1.2)	0.6 (0.5;0.7)	0.03
Скорость A, м/с	0.5 (0.4;0.6)	0.5 (0.4;0.55)	0.7
E/A	1.5 (1.1; 1.7)	0.8 (0.6; 0.9)	0.01
DT,мс	170.7 ± 7.2	230.1 ± 8.6	<0.001
e', см/с	15.1 ± 1.3	6.6 ± 0.9	<0.001

Пациенты с СОАС характеризовались нарушением процессов активной релаксации ЛЖ в диастолу, на что указывало статистически значимое снижение показателей скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (0,97 (0,7; 1,2) м/с в группе контроля и 0,6 (0,5;0,7) м/с в клинической группе соответственно, $p=0.03$). Подтверждением нарушения активного расслабления левого желудочка у пациентов с СОАС явилось снижение значений отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка, которое составило в исследуемой группе в среднем 0,8 (0,6; 0,9), тогда как в контрольной группе 1.5 (1.1; 1.7) соответственно ($p=0.01$), наряду с увеличением значений показателя DT от 170.7 ± 7.2 мс в группе контроля до 230.1 ± 8.6 мс в группе СОАС ($p<0.001$).

При сравнительном анализе показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ, были выявлены следующие изменения (рис. 4). Скоростные показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, были сопоставимы в обеих группах. Однако конечное диастолическое давление в полости левого желудочка было статистически значимо выше у пациентов с

СОАС, чем в контрольной группе (13 (11; 16) против 9 (8; 13) в группе контроля соответственно, $p=0.02$). Дополнительным индикатором имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ в группе СОАС, явилось выявленное значимое увеличение показателя динамического напряжения стенок левого желудочка в конце диастолы. Так, показатель КДНС прогрессивно возрастал от 127 (109; 143) в группе контроля до 198 (142; 256) в группе лиц с СОАС соответственно ($p=0.01$), а показатель e' , напротив, снижался от 15.1 ± 1.3 см/с в группе контроля до 6.6 ± 0.9 см/с в группе СОАС ($p<0.001$).

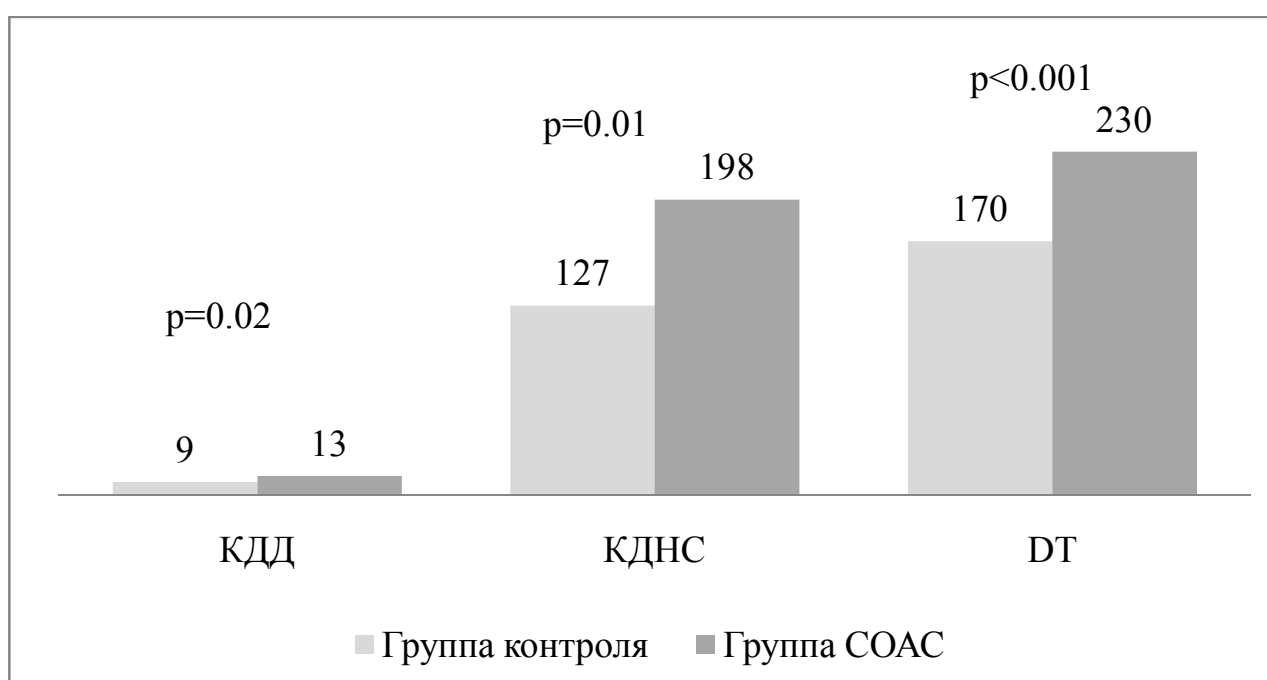


Рисунок 4 - Показатели конечно-диастолического давления и конечно-диастолического напряжения стенок левого желудочка у пациентов исследуемых групп

При сравнительном анализе частоты формирования различных типов диастолической дисфункции в клинической и контрольной группах (рис. 5) установлено, что у 24 (58,6%) пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка, и только у 17 (41,5%) обследованных имела место сохраненная диастолическая функция. Наиболее часто в группе больных с нарушениями дыхания во сне диагностировалась диастолическая дисфункция гипертрофического типа – у 19

(46,3%) обследованных, у каждого восьмого обследованного (5 (12,5%) встречалась «псевдонормализация» трансмитрального потока.

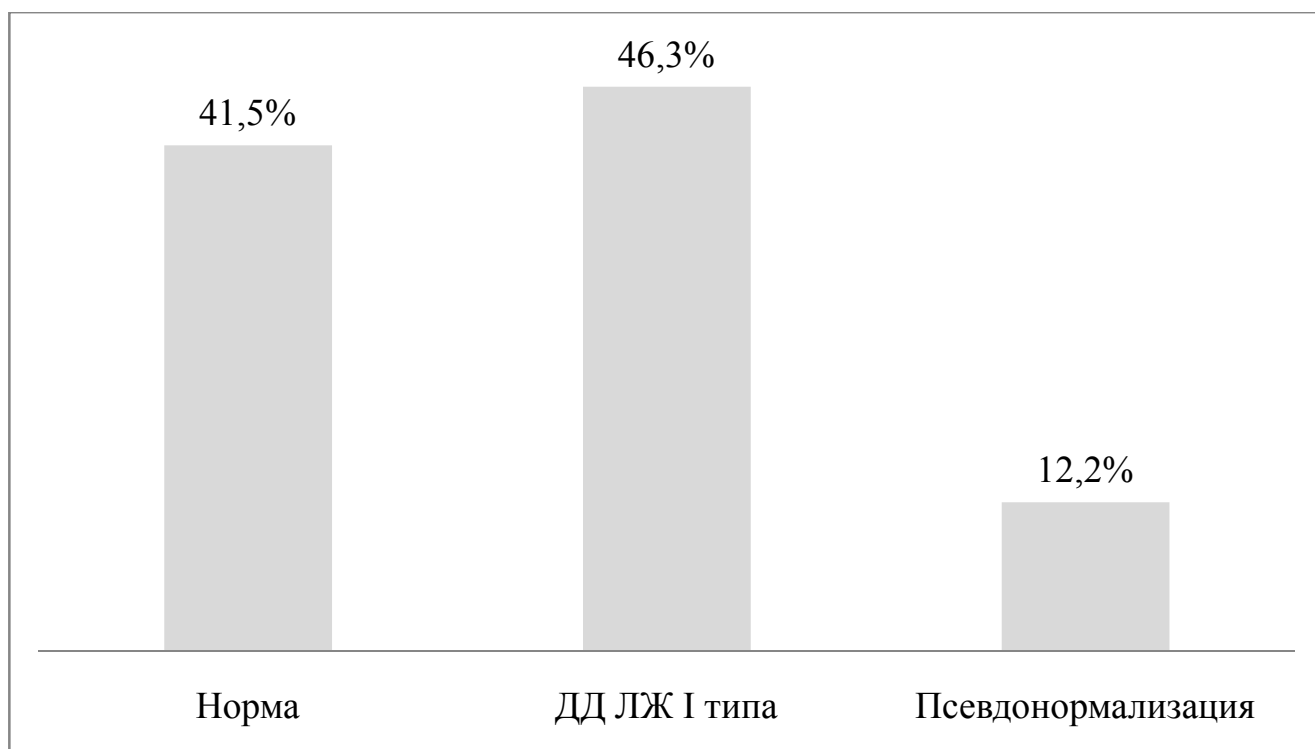


Рисунок 5 - Показатели частоты распределения диастолической дисфункции у пациентов с СОАС, %.

Представленные данные сравнительного анализа диастолической функции левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, свидетельствовали о наличии у них диастолической дисфункции, протекающей как с нарушением активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка.

Резюме

Таким образом, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна выявлены определенные изменения геометрии левых камер сердца, в частности сферизация левого предсердия и левого желудочка, а также формирование гипертрофии последнего. Развитие гипертрофии миокарда сопровождалось ростом значений объемных показателей левого желудочка, обусловленных, по-видимому, повышением преднагрузки. Такие особенности ремоделирования ЛЖ,

направленные на поддержание закона Франка-Старлинга, свидетельствовали о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики и неблагоприятных трендах в плане развития систолической дисфункции ЛЖ. В свою очередь, гипертрофия миокарда ЛЖ и объемная перегрузка левых камер оказывали моделирующее влияние на характер диастолического наполнения, приводили к развитию диастолической дисфункции с нарушением процессов активной релаксации и повышением жесткости миокарда, о чем свидетельствовало формирование, в ряде случаев, псевдонормального типа диастолической дисфункции.

Патогенетической основой выявленных взаимосвязей могут являться несколько механизмов. Механической причиной изменений внутрисердечной гемодинамики может являться перепад внутригрудного давления на фоне форсирования респираторных усилий в конце апноэ или гипопноэ во время сна. Результирующим эффектом указанных патологических процессов могут являться как повышение венозного возврата и объемная перегрузка, так и изменения внутрисердечного давления в систолу. Следствием чего может являться изменение субэпикардальных и субэндокардиальных векторов сокращения и развитие выраженной диссинхронии между указанными областями [403]. Изменение торсионного кручения на фоне диссинхронии может приводить к изменениям в архитектуре сокращений сердца и формированию как систолической дисфункции, так и нарушению диастолической функции левого желудочка сердца [402].

Сдвиг напряжения кислорода приводит к активизации двух контуров регуляции периферической перфузии: быстрому–нейрогенному, реализующемуся через симпатическую модуляцию, и медленному – гуморальному, реализующемуся через систему РААС. Существующие предположения о влиянии гипоксии на симпатическую активацию способны объяснять связанную с особенностями распределения адренорецепторов субэндокардиальную дисфункцию, выраженное субэпикардальное кручение волокон миокарда и

формирование систолической дисфункции левого желудочка [246]. Как нейрогенный, так и гуморальный механизмы в перспективе могут приводить к вторичным изменениям, связанным с экспрессией эндотелина-1, эндотелиального ростового фактора, которые могут способствовать саркомерной гипертрофии миокарда левого желудочка, связанного с преимущественной гипертрофией кардиомиоцитов. Еще одной причиной утолщения стенок и роста массы миокарда ЛЖ у пациентов с СОАС может быть несаркомерная гипертрофия ЛЖ на фоне увеличения экстрацеллюлярного матрикса, связанного с репаративным фиброзированием из-за повреждения кардиомиоцитов активными формами кислорода и воспалительными цитокинами в ответ на повреждающее действие гипоксии.

Таким образом, полученные результаты исследования процесса ремоделирования левых камер сердца у пациентов с СОАС позволяют предполагать, что по мере прогрессирования патологического процесса следует ожидать дальнейшей сферизации левых камер сердца, дилатации полости левого желудочка с развитием миокардиальной недостаточности, а также рост гипертрофии миокарда левого желудочка с повышением его жесткости приводящих в конечном итоге к снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки и как следствие развитию хронической сердечной недостаточности.

3.4 Корреляционные взаимосвязи между ремоделированием левых камер сердца и синдромом обструктивного апноэ сна

На следующем этапе исследования проведен корреляционный анализ с целью выявления имеющихся взаимосвязей между параметрами ЭХО-КГ и показателями нарушений дыхания во сне. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Коррелятивные связи структурно-функциональных параметров левых отделов сердца и показателей синдрома обструктивного апноэ сна (n= 41)

Показатель ЭхоКГ	Показатель СОАС	
	ИАГ, в час	Средняя SpO ₂ , %
ИС ЛП, усл.ед.	0.61*	-0.28
ИС ЛЖ, усл.ед.	0.49*	-0.2
КДР, мм	0.39*	-0.56*
КДР _и	0.48*	-0.7*
КДС, мм	0.36*	-0.37*
ТМЖП, см	0.29	-0.55*
ТЗСЛЖ, см	0.37	-0.58*
ИММЛЖ, г/м ²	0.42*	-0.49*
КДО, мл	0.7*	-0.73*
КСО, мл	0.38*	-0.67*
УО, мл	0.56*	-0.68*
КСМС, дин/см ²	0.77*	-0.72*
ИСИР, усл.ед.	-0.47*	0.2
КДНС, дин/см ²	0.21	-0.53*
КДД, мм.рт.ст.	0.26	-0.63*

*- различия статистически значимы, p<0.05

При анализе зависимости морфофункциональных параметров сердца от наличия синдрома обструктивного апноэ сна были выявлены определенные взаимосвязи. Установлено, что структурно-геометрические параметры левого желудочка тесно коррелировали с такими показателями как количество остановок дыхания во время сна и насыщение крови кислородом. Так, процессы сферизации левых камер сердца находились под воздействием индекса апноэ/гипопноэ (r=0.61 и 0,49 для ЛП и ЛЖ соответственно, p<0.05). Линейные размеры сердца характеризовались прямыми положительными корреляциями умеренной силы с ИАГ и обратными взаимосвязями с SpO₂, максимальную степень силы из

которых имел показатель индексированного конечно-диастолического размера левого желудочка с насыщенностью кислородом ($r=-0.7$, $p<0.05$), что свидетельствует о возможности дальнейшей дилатации левого желудочка при повышении степени тяжести гипоксии при СОАС.

Выявленная нами отрицательная связь между SpO_2 и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=-0.55$, $p<0.05$), а также толщиной задней стенки левого желудочка ($r=-0.58$, $p<0.05$) позволяют нам предполагать, что развитие гипертрофии левого желудочка зависит в большей мере от гипоксии. Вполне закономерной нам представляется отрицательная корреляция между SpO_2 и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=-0.49$, $p<0.05$), положительная корреляция между ИАГ и ИММЛЖ ($r=0.42$, $p<0.05$).

Проведенный нами корреляционный анализ выявил наличие тесной связи между показателями, характеризующими систолическую функцию левого желудочка сердца, с количеством пауз в дыхании, а также гипоксией, при этом сила влияния насыщения крови кислородом по большинству параметров превышала силу воздействия индекса апноэ/гипопноэ. Максимальное влияние гипоксия оказывала на показатель конечно-диастолического объема ($r=-0.73$, $p<0.05$). Вполне ожидаемыми были взаимосвязи несколько более низкой силы КСО и УО с SpO_2 , что свидетельствует, на наш взгляд, о нарастании преднагрузки левого желудочка. Этим, по-видимому, можно объяснить более частое развитие эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ у пациентов с нарушениями дыхания во сне. Подобная взаимосвязь делает возможным предположение о дальнейшей дилатации полостей левых камер сердца при прогрессировании СОАС и развитии хронической сердечной недостаточности. Положительная взаимосвязь между ИАГ и показателем КСМС ($r=0.77$, $p<0.05$) наряду с отрицательной корреляцией между средней SpO_2 и КСМС ($r=-0.72$, $p<0.05$) могут указывать на напряжение стенок левого желудочка, а отрицательная корреляция между ИАГ и ИСИР ($r=-0.47$, $p<0.05$) позволяет

предполагать развитие систолической дисфункции левого желудочка сердца по мере утяжеления степени обструктивного апноэ сна.

Считаем важным отметить, что показатели диастолической функции имели статистически значимую взаимосвязь только с параметрами насыщения крови кислородом. Так, средняя сатурация кислорода крови имела значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи с показателями КДНС ($r=-0,53$ ($r=-0,17$, $p<0,05$) и КДД ($r=-0,63$, $p<0,05$).

Проведенный нами анализ взаимосвязей позволяет судить о том, что морфофункциональные изменения сердца находятся под влиянием как количества остановок дыхания во время сна, так и насыщенности крови кислородом. Представляется важным учет обоих параметров, характеризующих СОАС, с целью определения формирования возможных вариантов ремоделирования левых камер сердца и прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности.

3.5 Преди́кторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

В основе общепринятой классификации степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна находится принцип систематизации на базе количественной характеристики частоты остановок и/или периодов ослабления (апноэ и/или гипопноэ) во время сна. Такой принцип принимается во внимание профессиональными сообществами. Однако существуют и определенные противоречия в оценке влияния степени тяжести СОАС на риски и прогноз осложнений. Претерпела изменения сама классификация тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. До конца XX века границами легкой, средней и тяжелой степени было принято считать показатели 10, 20 и 40 эпизодов апноэ/гипопноэ в час соответственно [10]. В настоящее время в стандартах и клинических рекомендациях приняты величины 5, 15 и 30 соответственно

[10,150]. Отражением противоречий в оценке кардиоваскулярных рисков у пациентов с СОАС можно считать и критерии к инициации СИПАП терапии. Так, в рекомендациях Американского торакального общества 1994 г. предлагалось рассматривать возможность проведения терапии положительным давлением при индексе апноэ/гипопноэ больше 20 в час. Но уже в 1999 г. появились исследования, которые предполагали снижение порога инициации лечения до 5 час при наличии у пациентов сердечно-сосудистых осложнений. До последнего времени Американской ассоциацией медицины сна была рекомендована СИПАП терапия исходя из индекса апноэ/гипопноэ более, чем 30 в час, вне зависимости от наличия у пациента клинической симптоматики и осложнений. Однако с 2019 г. данные стандарты претерпели принципиальные изменения [393]. Показания к лечению, основанные на показателе индекса апноэ/гипопноэ были отозваны. В новых подходах к терапии нашли отражение коморбидность, клиническая симптоматика, качество жизни. Представляется, что возможность прогнозирования рисков осложнений может быть основана не только на учете единственного параметра – количества остановок дыхания во время сна – но и других индикаторов, таких как выраженность снижения содержания кислорода в крови, которая, как и перепады внутригрудного давления, может играть значительную патофизиологическую роль. В этой связи в прогностические модели наряду с показателем индекса апноэ/гипопноэ нами включалась величина сатурации кислорода крови во время сна. Выраженная взаимосвязь между показателями ИАГ и SpO₂ при совместном включении в анализ приводила к ослаблению влияния того или другого оцениваемого параметра. В этой связи в таких случаях с целью оценки выраженности клинического эффекта СОАС в модель включался только один из показателей.

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров синдрома обструктивного апноэ сна и показателей ремоделирования сердца, а также для выделения наиболее значимых детерминант ремоделирования левых камер сердца нами были проанализированы модели множественной линейной регрессии.

Зависимыми переменными являлись эхокардиографические показатели, независимыми – показатели синдрома обструктивного апноэ сна.

При анализе предикторов морфо-функциональных изменений левых камер сердца выявлено влияние комплекса факторов риска, в том числе СОАС. Практически половина (49%) ($p=0.0001$) вариабельности индекса сферичности левого предсердия была связана с совокупным влиянием паспортного возраста, статуса курения, наследственности, СОАС, из которых статистическая значимость была получена для индекса апноэ/гипопноэ (таблица 6).

Поскольку сферизация левого предсердия может быть опосредована нарушением процессов расслабления левого желудочка и повышением давления в ЛП, была проанализирована модель с включением параметров диастолической функции (табл. 7), что не повлияло на силу воздействия ИАГ на индекс сферичности левого предсердия ($p=0.02$).

Таблица 6 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИС ЛП у пациентов с СОАС

N=35	Итоги регрессии: R^2 0.49, $p=0.0001$		
	β	SE	p
Intercept	-1.2	1.16	0.03
ИАГ	0.01	0.003	0.002
SpO2	0.02	0.01	0.17
Курение	0.03	0.04	0.4
Наследственность	-0.001	0.04	0.97
Возраст	0.002	0.002	0.3

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таблица 7 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИС ЛП у пациентов с СОАС

N=26	Итоги регрессии: R ² 0.32, p=0.05		
	β	SE	p
Intercept	-2.2	1.3	0.2
ИАГ	0.01	0.004	0.02
SpO2	0.02	0.02	0.13
Курение	0.02	0.06	0.7
Наследственность	0.006	0.06	0.9
Возраст	0.002	0.002	0.3
КДД	0.01	0.02	0.5
КДНС	-0.0004	0.001	0.7
Е/А	0.09	0.11	0.9

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

В связи с тем, что диастолическая дисфункция является ранним маркером инволютивных изменений сердца, то можно прогнозировать изменение геометрии левого предсердия, связанное с ранним старением у изучаемой категории пациентов. Снижение статистической значимости регрессии (p=0.05) связано с высокой силой корреляции между показателями ИАГ и SpO2 (r=0.66, p<0.05). В этой связи далее из анализа был исключен показатель средней сатурации кислорода в крови во время сна (таблица 8). На следующем этапе при оценке предсказательной ценности факторов риска в отношении ИС ЛП у пациентов с СОАС установлено, что изменение величины ИАГ в 45,4% случаев приводило к росту показателя ИС ЛП (табл. 9). Так повышение значений ИАГ на 1 единицу привело к повышению значения ИС ЛП на 0,01 единицу (p=0.000003).

Таблица 8 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИС ЛП у пациентов с СОАС

N=39	Итоги регрессии: R ² 0.33, p=0.02		
	β	SE	p
Intercept	0.38	0.13	0.008
ИАГ	0.008	0.003	0.03
Курение	0.05	0.05	0.3
Наследственность	0.02	0.05	0.7
Возраст	0.0007	0.002	0.8
КДД	0.009	0.01	0.6
КДНС	-0.0004	0.001	0.7
Е/А	0.1	0.09	0.3

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таблица 9 - Результаты линейной регрессии для оценки предсказательной ценности индекса апноэ/гипопноэ в отношении ИС ЛП у пациентов СОАС

N=37	Итоги регрессии: R ² 0.37, p=0.000003		
	β	SE	p
Intercept	0.48	0.05	0.0000001
ИАГ	0.01	0.001	0.000003

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Увеличение толщины межжелудочковой перегородки на 22% объяснялось совокупным влиянием всех изучаемых нами факторов риска, из которых статистически значимым был показатель средней сатурации кислорода во время сна (табл. 10). При этом важно отметить, что снижение показателя SpO₂ на 1% приводило к утолщению стенки на 0,03 мм, что, позволяет прогнозировать

гипертрофию межжелудочковой перегородки по мере повышения степени тяжести гипоксии во время сна, а также рассматривать параметр SpO2 как детерминанту ремоделирования левых камер сердца у пациентов с СОАС.

Таблица 10 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ТМЖП у пациентов с СОАС

N=38	Итоги регрессии: R ² 0.22, p=0.01		
	β	SE	P
Intercept	4.5	1.1	0.0001
SpO2	-0.03	0.01	0.001
Курение	-0.04	0.05	0.4
Возраст	-0.001	0.002	0.5
Наследственность	-0.0005	0.05	0.9

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Сходные результаты были получены и при оценке влияния факторов риска на толщину задней стенки ЛЖ (табл. 11). Снижение показателя SpO2 на 1% приводило к утолщению задней стенки левого желудочка на 0,03 мм.

Таблица 11 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ТЗСЛЖ у пациентов СОАС

N=38	Итоги регрессии: R ² 0.17, p=0.03		
	β	SE	p
Intercept	3.6	0.9	0.0004
SpO2	-0.03	0.009	0.004
Курение	-0.03	0.04	0.4
Возраст	-0.0006	0.001	0.7

Наследственность	0.0003	0.003	0.9
------------------	--------	-------	-----

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Закономерным представляется влияние изучаемых факторов риска на ИММЛЖ (табл. 12). Так, практически пятая часть вариабельности массы миокарда левого желудочка (21,3%, $p=0.01$) связана с влиянием совокупности факторов риска. При этом снижение средней сатурации кислорода крови во время сна на 1% способно привести к росту величины индекса массы миокарда левого желудочка на 3,5 г/м². С помощью полученных при составлении уравнения коэффициентов было рассчитано, что при уровне сатурации кислорода в крови во время сна равном 95%, значения показателя ИММЛЖ составят 93 г/м² (95% ДИ 88,2-98,4 г/м²). При снижении средней SpO₂ на 1% значения ИММЛЖ составят 97,2 г/м² (95% ДИ 92,3-102,0 г/м²).

Таблица 12 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИММЛЖ у пациентов с СОАС

N=38	Итоги регрессии: R^2 0.21, $p=0.01$		
	β	SE	p
Intercept	427	111	0.0005
SpO₂	-3.5	1.15	0.004
Курение	1.2	5.2	0.8
Возраст	0.1	0.2	0.6
Наследственность	-2.8	5.2	0.6

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, z – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таким образом, представленные выше данные позволяют прогнозировать сферизацию левого предсердия, связанную с ростом показателя ИАГ, и развитие

гипертрофии левого желудочка у пациентов с СОАС по мере повышения степени тяжести гипоксии во время сна, а также рассматривать параметр SpO₂ как детерминанту ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. В целом, у изучаемой категории пациентов гипоксию, наряду с количеством остановок дыхания, можно рассматривать в качестве модифицируемого фактора риска развития гипертрофии левого желудочка, а корректирующие мероприятия, направленные на лечение синдрома обструктивного апноэ сна, способны замедлить процесс ремоделирования камер сердца.

При оценке взаимосвязей показателей насосной функции сердца с факторами риска было установлено, что практически две трети ($R^2=64\%$, $p=0.00002$) величины индексированного конечно-диастолического объема левого желудочка связаны с совокупным влиянием всех изучаемых факторов риска (табл. 13). Статистическая значимость вклада величины SpO₂ ($p=0.00009$) позволяет прогнозировать повышение показателя КДО на 5,7 мл на каждый процент десатурации кислорода крови у пациентов с СОАС. Такая особенность может указывать на возможность развития эксцентрических типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с нарушениями дыхания во сне. Вместе с тем, представляется, что мероприятия, направленные на лечение СОАС, и, в частности, на коррекцию гипоксии, могут замедлять прогрессирование ремоделирования левых камер сердца.

Таблица 13 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КДО у пациентов с СОАС

N=33	Итоги регрессии: R^2 0.64, $p=0.00001$		
	β	SE	p
Intercept	656	156	0.0002
Возраст	0.2	0.28	0.4

SpO2	-5.7	1.5	0.0009
ИАГ	0.6	0.4	0.15
Наследственность	-3	5.5	0.5
Курение	-4.7	5.7	0.4

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Сходные результаты были получены при оценке влияния факторов риска на показатель конечно-систолического объема (табл.14).

Таблица 14 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КСО у пациентов с СОАС

N=33	Итоги регрессии: R^2 0.44, p=0.001		
	β	SE	p
Intercept	309	76.5	0.0004
Возраст	-0.02	0.14	0.9
SpO2	-2.8	0.7	0.0008
ИАГ	-0.03	0.2	0.9
Наследственность	-0.6	2.7	0.8
Курение	-2.7	2.8	0.3

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Как видно из представленных в таблице 15 данных, совокупность всех изучаемых факторов, в том числе уровень средней сатурации крови кислородом во время сна способны объяснить половину случаев ($R^2=50\%$, p=0.003) вариабельности сердечного выброса. А гипоксия может рассматриваться в качестве предиктора изменения насосной функции сердца. Так снижение

показателя сатурации кислорода на 1 % приводит к повышению величины ударного объема левого желудочка на 3.5 мл.

Таблица 15 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении УО у пациентов с СОАС

N=33	Итоги регрессии: R ² 0.50, p=0.003		
	β	SE	p
Intercept	398	94	0.0002
ИАГ	-0.04	0.25	0.9
SpO₂	-3.5	0.9	0.0009
Наследственность	-1.5	3.4	0.7
Курение	2.5	3.5	0.7
Возраст	0.2	0.1	0.2

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Результирующим эффектом гипоксии у пациентов с СОАС является не только изменение сердечного выброса, но и гиперактивация симпатического отдела нервной системы и связанный с ней рост частоты сердечных сокращений, который может рассматриваться, с одной стороны, в качестве адаптивного механизма, направленного на улучшение периферической гемодинамики с целью обеспечения доставки кислорода, реализующегося через повышение минутного объема кровообращения, а с другой стороны позволяет прогнозировать рост минутного объема на 66 мл при увеличении ЧСС на 1 уд в минуту (табл. 16). Такая особенность может явиться предпосылкой для объемной перегрузки левого желудочка, развития эксцентрических вариантов ремоделирования при продолжительной гипоксии, симпатической активации и росте ЧСС.

Таблица 16 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении МО у пациентов с СОАС

N=33	Итоги регрессии: R ² 0.66, p=0.000001		
	B	SE	p
Intercept	22267	6661	0.002
ИАГ	2	18	0.9
SpO2	-237	66.1	0.001
ЧСС	66	16	0.0003
Наследственность	-126	237	0.6
Курение	-221	247	0.4
Возраст	12	12	0.3

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При оценке влияния факторов риска на показатель конечно-систолического миокардиального стресса установлено статистически значимое влияние параметров, характеризующих синдром обструктивного апноэ сна (табл. 17).

Таблица 17 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КСМС у пациентов с СОАС

N=38	Итоги регрессии: R ² 0.72, p=0.000001		
	β	SE	P
Intercept	439	178	0.02
ИАГ	2.5	0.5	0.00003
SpO2	-4.5	1.8	0.03
Наследственность	6.5	6.3	0.3
Курение	6.1	6.3	0.4

Возраст	-0.22	0.34	0.5
---------	-------	------	-----

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

72% вариабельности величины КСМС связано с изменениями совокупности всех факторов риска, из которых статистическая значимость влияния была установлена как для показателя индекса апноэ/гипопноэ ($p=0.00003$), так и для величины средней сатурации кислорода крови во время сна ($p=0.03$). Особый интерес могут представлять результаты многофакторного регрессионного анализа, свидетельствующие о том, что увеличение показателя ИАГ на одну единицу приводят к росту КСМС на 2,5 единицы, в то время как снижение напряжения кислорода в крови на 1 единицу связано с более выраженной элевацией КСМС на 3,9 единиц.

Для более наглядного представления о влиянии СОАС на конечно-систолический миокардиальный стресс у обследованных нами пациентов было определено влияние ИАГ и SpO₂ на КСМС (рис. 6). Так, при уровне сатурации кислорода в крови во время сна равном 90%, а ИАГ 40 в час показатель КСМС составит 166 дин/см² (95% ДИ 153-179 дин/см²). При повышении ИАГ на 10% показатель КСМС составит 175 дин/см² (95% ДИ 162-188 дин/см²). В то время как повышение степени тяжести гипоксии и снижение SpO₂ на 10% приведет к увеличению КСМС до 199 (95% ДИ 157-242 дин/см²). А сочетанное влияние десатурации и повышения ИАГ связано с ростом КСМС до 209 дин/см² (95% ДИ 168-249 дин/см²).

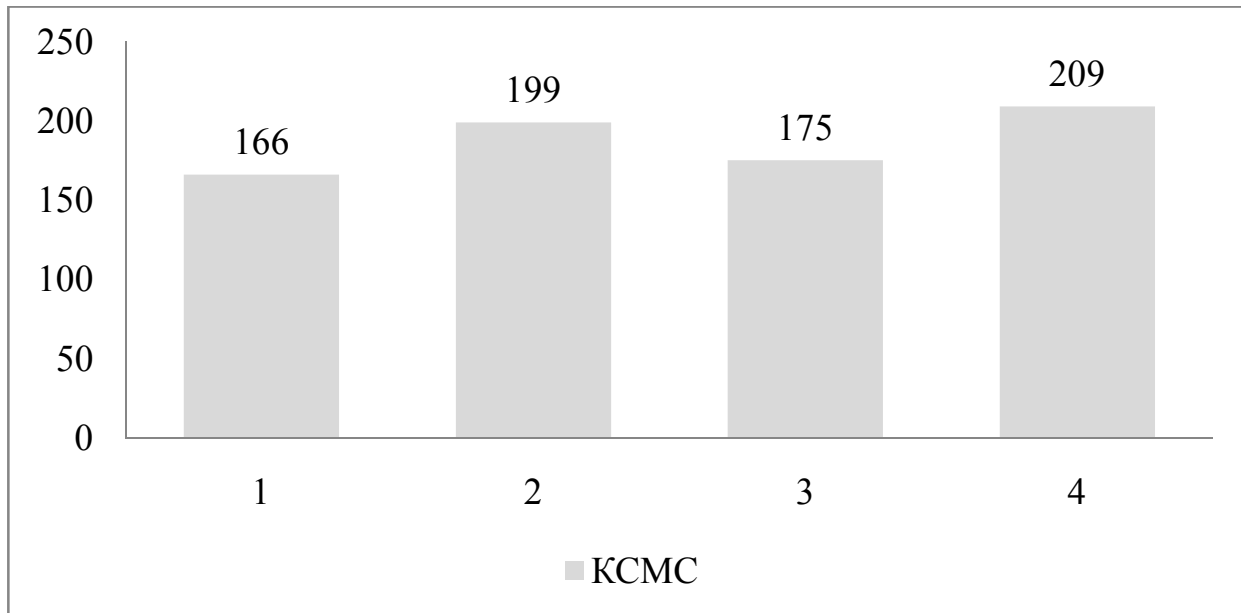


Рисунок 6. Предсказанные значения КСМС у пациентов с СОАС
 1 ИАГ 40 в час, SpO2 90%; 2 ИАГ 40 в час, SpO2 81%;
 3 ИАГ 44 в час, SpO2 90%; 4 ИАГ 44 в час, SpO2 81%

Таким образом наши расчеты указывают на то, что эффект снижения напряженности кислорода в крови во время сна превышает эффект количества остановок дыхания во сне. Таким образом, можно судить о том, что миокардиальный стрейн зависит как от количества остановок дыхания, так и от насыщенности крови кислородом, при этом влияние сатурации носит превалирующий характер.

Другим параметром, позволяющим оценить контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени его структурно-геометрических изменений, является ИСИР (табл. 18). Поскольку данный производный показатель отражает напряжение адаптивных процессов ремоделирования, то полученные нами результаты можно рассматривать в качестве доводов о возможности перехода адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и свидетельствовать о более раннем старении изучаемой категории пациентов ($p=0.004$). Выявленные в результате многофакторного регрессионного анализа взаимосвязи позволяют предположить аддитивный негативный вклад отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям и календарного возраста в плане развития систолической дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования патологического

процесса и, следовательно, риске развития хронической сердечной недостаточности.

Таблица 18 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИСИР у пациентов с СОАС

N=38	Итоги регрессии: R^2 0.28, $p=0.004$		
	β	SE	p
Intercept	5.3	200	0.9
Возраст	-1.4	0.4	0.001
Наследственность	-18.9	9.2	0.04
SpO2	1.6	2.1	0.4
Курение	-5.5	9.3	0.55

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Четверть изменений показателя конечно-диастолического давления ($R^2=25\%$, $p=0.03$) объясняется влиянием комплекса факторов риска, среди которых статистически значимый вклад принадлежит средней сатурации кислорода крови во время сна (табл.19). Поскольку нарушения диастолической функции левого желудочка принято рассматриваться в качестве физиологических возрастных изменений, то выявленные нами особенности могут указывать на более быстрые темпы старения пациентов с СОАС.

Таблица 19 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КДД у пациентов с СОАС

N=29	Итоги регрессии: R^2 0.25, $p=0.03$		
	β	SE	p
Intercept	158	56.6	0.006

Продолжение таблицы 19

Возраст	-0.07	0.12	0.5
Наследственность	0.9	2.2	0.7
SpO2	-1.6	0.5	0.01
Курение	-1.7	2.2	0.7

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таким образом, представленные выше результаты свидетельствуют о том, что имеющиеся у пациентов нарушения дыхания во сне способствуют более раннему развитию ХСН. При этом следует отметить, что установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между индексом апноэ/гипопноэ и содержанием кислорода в крови во время сна с изучаемыми эхокардиографическими параметрами могут указывать на то, что раннее развитие ХСН зависит в большей степени от вклада нарушений дыхания во сне, чем других исследуемых факторов риска таких как возраст, курение, отягощенная наследственность. Этот факт представляет практическую ценность, поскольку ориентирует врача на важность раннего выявления и коррекции СОАС, как потенциально модифицируемого фактора риска ремоделирования сердца, с целью профилактики развития хронической сердечной недостаточности. Считаем важным подчеркнуть, что результаты настоящего исследования указывают на важность учета насыщенности крови кислородом, наряду с принятым критерием степени тяжести нарушений дыхания во сне – индекса апноэ/гипопноэ – который по многим параметрам имеет преобладающее влияние на процессы ремоделирования левого желудочка. Представляется, что синдром обструктивного апноэ сна можно рассматривать в качестве терапевтической мишени, направленной на профилактику раннего старения сердца.

3.6 Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

На следующем этапе нашего исследования проводилось изучение особенностей структурно-геометрических, систолических и диастолических параметров левых отделов сердца у пациентов с СОАС и ожирением с точки зрения оценки прогностической значимости указанной коморбидной ассоциации, как фактора клинического риска развития хронической сердечной недостаточности, ассоциированной со старением.

В результате проведенного анализа структурно-геометрических показателей левых камер сердца (табл. 20) было установлено соразмерное изменение формы левого предсердия и переход от физиологической эллипсоидной к сферической форме как у пациентов с СОАС, так и коморбидных пациентов, статистически значимо отличавшееся только от группы контроля ($p=0.03$).

Таблица 20 - Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
ИСЛП	0.6 (0.4; 0.7)	0.85 (0.8; 1.2)	0.8 (0.7; 0.9)	0.03	0.9
КДР, мм	46 (40; 52)	50 (52; 54)	52 (45; 56)	0.04	0.7
КДРи, мм/м ²	11.2 (10; 12.7)	16.7 (15.2; 19)	14.5 (13; 18)	0.04	0.6
КСР, мм	27 (24; 35)	32 (31; 35)	29 (24; 37)	0.6	0.9
ТМЖП, см	0.7 (0.5; 0.8)	1.1 (0.98; 1.2)	0.9 (0.74; 1.0)	0.001	0.03
ТЗСЛЖ, см	0.8 (0.6; 0.9)	1 (0.9; 1.1)	0.9 (0.7; 0.9)	0.06	0.5
ИММЛЖ, г/м ²	81 (73; 95)	125 (107; 134)	101 (82; 111)	0.01	0.001

ИММЛЖ, гр/м ^{2,7}	24 (22; 29)	41 (35; 45)	35 (31; 41)	0.02	0.01
ОТС ЛЖ	0.25 (0.2; 0.3)	0.4 (0.35; 0.45)	0.3 (0.2; 0.35)	0.9	0.1
ИСЛЖ	0.5 (0.3;0.6)	0.9 (0.9; 1.1)	0.7 (0.6; 0.9)	0.02	0.4

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

Определенные структурно-геометрические особенности выявлены при сравнительном анализе геометрии левого желудочка у пациентов с СОАС в сочетании с ожирением по сравнению с группой здоровых наблюдаемых. Так, значения ИММЛЖ, наряду с индексом сферичности левого желудочка, оказались достоверно выше в группе коморбидных пациентов, чем в контрольной (p=0.01 и p=0.02 соответственно). При этом величина ИММЛЖ у пациентов с сочетанием СОАС и ожирения превышала соответствующий показатель пациентов с изолированным течением СОАС (p=0.001).

Достоверно возрастали у пациентов с коморбидной патологией в сравнении с контрольной группой и с группой с СОАС значения толщины межжелудочковой перегородки при практически не отличающихся значениях толщины задней стенки левого желудочка как в сравнении с контролем, так и с пациентами, страдающими изолированным СОАС. Полученные нами результаты могут свидетельствовать с одной стороны, о более быстром формировании гипертрофии миокарда левого желудочка при коморбидной патологии, а с другой – об ускоренных темпах сердечного старения у этой категории пациентов, поскольку по литературным данным именно гипертрофия межжелудочковой перегородки является ранним маркером инволютивных изменений левого желудочка [80,102].

Сферизация и увеличение массы миокарда левого желудочка у пациентов с коморбидной патологией в сравнении с контролем сопровождались достоверным ростом значений индексированного размера левого желудочка в диастолу от 11.2

(10; 12.7) мм/м² у пациентов контрольной группы до 16.7 (15.2;19) мм/м² в группе пациентов с коморбидной патологией (p=0.04).

Выявленные нами особенности могут указывать на происходящие процессы ремоделирования левого желудочка и позволяют ожидать различных паттернов ремоделирования ЛЖ в изучаемой группе.

Для подтверждения данного суждения на следующем этапе проведен анализ частоты формирования различных типов ремоделирования в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganau (рис. 7).

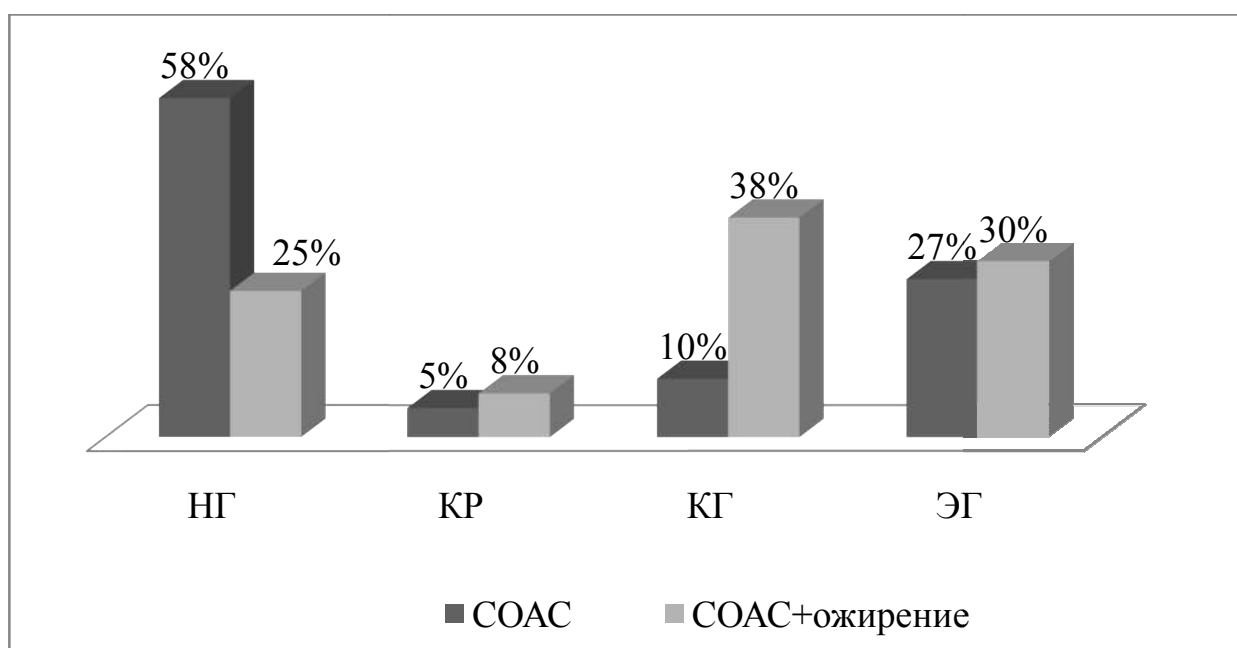


Рисунок 7 - Частота различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, %
 НГ - нормальная геометрия, КР - концентрическое ремоделирование, КГ - концентрическая гипертрофия, ЭГ - эксцентрическая гипертрофия

Проведенное исследование частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах позволило установить более частое развитие ремоделирования левого желудочка у коморбидных пациентов (30 пациентов (75%)), чем у пациентов с изолированным течением СОАС (17 обследованных (41%)) (p=0.002). Лидирующим паттерном в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне

являлось эксцентрическое ремоделирование в 11 (27%) случаях, в то время как у коморбидных пациентов оно занимало второе место и встречалось в 12 (30%) случаях ($p=0.7$). Первое место по частоте формирования у пациентов с ассоциацией нарушений дыхания во сне с ожирением занимал паттерн концентрической гипертрофии левого желудочка, который встречался в 15 (38%) случаях. Среди пациентов с изолированным течением СОАС такой вариант встречался реже – лишь в 4 (10%) случаях ($p=0.003$). Вариант ремоделирования ЛЖ, не связанный со значительным увеличением массы миокарда левого желудочка – концентрическое ремоделирование – встречался у 2 (5%) обследованных в группе СОАС и 3 (8%) в группе СОАС в ассоциации с ожирением ($p=0.6$).

Таким образом, представленные данные, касающиеся структурно-геометрического состояния левых камер сердца у изучаемых пациентов с СОАС и ожирением, свидетельствуют о том, что ведущими паттернами ремоделирования в обеих изучаемых группах являются изменение формы левого предсердия и желудочка от физиологической эллипсоидной к гемодинамически неблагоприятной сферической форме, рост толщины стенок левого желудочка с закономерным повышением массы миокарда и формированием преимущественно гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка. Указанные особенности позволяют судить об инволютивных изменениях сердца и аугментации темпов старения у пациентов с СОАС, имевшее более выраженное неблагоприятное течение на фоне сочетания апноэ сна с ожирением. При этом коморбидная ассоциация нарушений дыхания во сне с ожирением носит аддитивный негативный характер, связанный, с одной стороны, с более частым формированием различных вариантов ремоделирования левого желудочка по классификации Ganaц, которая встречалась у трех из четырех обследованных пациентов указанной категории, в то время как пациентов с изолированным течением СОАС различные варианты ремоделирования встречались менее чем в половине случаев. А с другой стороны, более частое развитие концентрической

гипертрофии у коморбидной группы пациентов связано с риском развития диастолической дисфункции и вторичной коронарной недостаточности левого желудочка.

3.7 Анализ показателей систолической функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Анализ характеристик систолической функции левого желудочка у пациентов с СОАС и ожирением выявил ее нарушение, о чем свидетельствовал рост объемных показателей у пациентов с коморбидным сочетанием нарушений дыхания во сне с ожирением в сравнении, как с контролем, так и пациентами с изолированным течением нарушений дыхания во сне (таблица 21). Так, значения показателя конечно-диастолического объема левого желудочка были максимальными в группе пациентов с СОАС и ожирением и превышали не только контрольные значения -129 (119;147) мл против 92 (81; 110) мл соответственно ($p=0.009$), но и аналогичные параметры в группе пациентов с СОАС (105 (90;137) мл ($p<0.001$)). Сходную динамику продемонстрировал и индексированный показатель КДО (47 (39; 52) мл/м^{2,7} в группе СОАС в ассоциации с ожирением, 39 (34,5; 42) мл/м^{2,7} в группе СОАС ($p=0.007$), 31 (27; 38) мл/м^{2,7} у здоровых лиц ($p=0.001$)). Важно, также отметить, что рост значений конечно-диастолического объема у пациентов с коморбидным сочетанием нарушений дыхания во сне и ожирения сопровождался ростом показателя КСО как в сравнении с контролем, так и пациентами с изолированными нарушениями дыхания во сне (от 33 (27; 41) мл в группе контроля до 49 (41; 53) мл в группе СОАС в ассоциации с ожирением($p=0.009$) и 41 (31; 49) мл в группе СОАС ($p=0.001$)).

Таблица 21- Показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
КДО, мл	92 (81; 110)	129 (119;147)	105 (90;137)	<0.001	0.001
КСО, мл	33 (27; 41)	49 (41; 53)	41 (31; 49)	0.009	0.001
КДОи, мл/м ^{2,7}	31(27; 38)	47 (39; 52)	39 (34.5; 42)	0.001	0.007
КСОи, мл/м ^{2,7}	6 (4;7)	10 (8; 11)	9 (7; 9)	0.7	0.1
УО, мл	61 (57; 68)	82 (77; 90)	67 (60; 79)	<0.001	<0.001
УОи, мл/м ^{2,7}	19 (17;23)	27 (21; 29)	23 (18; 27)	0.006	0.01
МО, мл	4293 (3997; 5112)	6499 (5760; 7384)	5162 (4361; 6088)	0.04	0.001
ФВ, %	63.7±2.7	63.9±4.9	64.1±4.8	0.8	0.8
КСМС, дин/см ²	120 (101; 158)	171 (153; 194)	141 (126; 162)	<0.001	<0.001
ИСИР	104 (91; 113)	72 (62; 101)	93.5 (75; 103)	0.01	0.01
Ао пиковая скорость, м/с	0.9 (0.8;1)	0.95 (0.9;1,5)	0.95 (0.8;1)	0.6	0.6

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

Вполне закономерным у пациентов с коморбидным сочетанием нарушений дыхания во сне и ожирением явился рост значений ударного и минутного объемов как в сравнении с контролем (p<0.001) так и пациентами с СОАС (соответственно p<0.001 и p=0.04). Таким образом, перегрузка объемом левого желудочка у пациентов с нарушениями дыхания во сне была значимо выше, чем у

здоровых лиц, а существование дополнительного фактора – ожирения – приводило к более выраженным изменениям центральной гемодинамики.

Изменения объемных показателей ЛЖ в группе обследованных с СОАС и ожирением сопровождались нормальными значениями фракции выброса ($63,7 \pm 2,7$ % в группе контроля, $64,1 \pm 4,8$ % в группе лиц с СОАС, и $63,9 \pm 4,9$ % в группе СОАС с ожирением ($p > 0.05$) и пиковой скорости аортального потока, что указывает на сохраняющуюся адаптивную роль ремоделирования левого желудочка. В то же время результаты анализа показателя ИСИР, значения которого оказались минимальными в группе коморбидных пациентов 72 (62; 101) и значительно отличались от величин пациентов страдающих изолированным синдромом апноэ сна 93,5 (75; 103) ($p = 0.01$) и контрольных значений (104 (91; 113); $p = 0.01$), могут указывать на снижение адаптационного потенциала ремоделирования сердца, и, следовательно, раннее старение.

Другим фактом, свидетельствующим об истощении регуляторных механизмов и раннем старении, является существенный рост показателя конечно-систолического миокардиального стресса от 120 (101; 158) дин/см² в группе контроля до 141 (126; 162) дин/см² в группе СОАС и 171 (153; 194) дин/см² ($p < 0.001$) в группе СОАС с ожирением. Выявленные особенности позволяют предположить более быстрые темпы сердечного старения у пациентов с нарушениями дыхания во сне и, особенно, в коморбидной комбинации с ожирением, прогнозировать риски развития систолической дисфункции и, следовательно, развития хронической сердечной недостаточности.

3.8 Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациентов с СОАС и ожирением, обращали на себя внимание изменения ряда параметров, свидетельствующих как о нарушении процессов активной релаксации, так и повышении жесткости миокарда левого желудочка (табл. 22).

Таблица 22 - Показатели диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
Скорость E, м/с	0.97 (0.7; 1.2)	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.5; 0.7)	0.03	0.2
Скорость A, м/с	0.5 (0.4; 0.6)	0.5 (0.3; 0.6)	0.5 (0.4; 0.55)	0.5	0.8
E/A	1.5 (1.1; 1.7)	0.8 (0.7; 0.9)	0.8 (0.6; 0.9)	0.01	0.7
DT,мс	170.7 ± 7.2	191.4 ± 10.0	230.1 ± 8.6	<0.001	<0.001
e', см/с	15.1 ± 1.3	6.9 ± 1.0	6.6 ± 0.9	<0.001	0.1
КДД, мм.рт.ст.	9 (8; 13)	15 (13; 19)	13 (11; 16)	0.03	0.5
КДНС, дин/см ²	127 (109; 143)	201 (166; 216)	198 (142; 256)	0.001	0.03

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

Пациенты с СОАС и его коморбидной ассоциацией с ожирением характеризовались соразмерным с группой СОАС нарушением процессов активной релаксации ЛЖ в диастолу, подтверждением чему является статистически значимое снижение показателей скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (от 0,97 (0,7; 1,2) м/с в группе контроля до 0,6 (0,5;0,7) м/с (p=0.02) в группе СОАС и 0,6 (0,5;0,8) в группе СОАС с ожирением, (p=0.03). Подтверждением нарушения активного расслабления левого желудочка является снижение значений отношения пиковой скорости ранне-диастолического

наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка, которое составило в группе СОАС 0,8 (0,6; 0,9), в группе коморбидных пациентов 0,8 (0,7; 0,9) ($p=0.7$), тогда как в контрольной группе 1.5 (1.1; 1.7) ($p=0.01$). При этом значения DT оказались достоверно выше у коморбидных пациентов в сравнении с контролем (191.4 ± 10.0 мс и 170.7 ± 7.2 , соответственно ($p<0.001$), но имели достоверно более низкие значения, чем среди пациентов с изолированным СОАС (230.1 ± 8.6 мс, ($p<0.001$).

При сравнительном анализе показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ, были выявлены следующие изменения. Скоростные показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, были сопоставимы в обеих клинических группах и статистически не отличались от показателей контрольной группы. В то же время конечное диастолическое давление в полости левого желудочка было сопоставимо у пациентов с СОАС (13 (11; 16) мм.рт.ст. и коморбидных пациентов 15 (13; 19) ($p=0.5$), и статистически значимо отличалось от показателей здоровых обследованных 9 (8; 13) мм.рт.ст. в группе контроля ($p=0.03$).

Дополнительным параметром, свидетельствующим об имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ в исследуемых группах, является выявленное статистически значимое увеличение показателя динамического напряжения стенок левого желудочка в конце диастолы. Так, показатель КДНС прогрессивно возрастал от 127 (109; 143) дин/см² в группе контроля до 201 (166; 216) дин/см² в группе СОАС с ожирением ($p=0.001$) и превышал значения группы СОАС 198 (142; 256) дин/см² ($p=0.03$).

При сравнительном анализе частоты встречаемости типов диастолической дисфункции сохраненная диастолическая функция установлена у 17 (41,5%) пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и всего лишь у 3 (7,5%) коморбидных пациентов ($p=0,004$) (рис. 8). При этом следует отметить, что «псевдонормализация» трансмитрального потока встречалась у каждого третьего

пациента с СОАС и ожирением (14 обследованных (35%), тогда как среди пациентов с СОАС лишь у каждого восьмого обследованного (5 (12,5 %) ($p=0.02$), а рестриктивный тип нарушений регистрировался только у коморбидных пациентов (5 обследованных с СОАС и ожирением (12,5%), ($p=0.01$) что может свидетельствовать о более раннем старении при сочетании нарушений метаболизма и дыхания во сне.

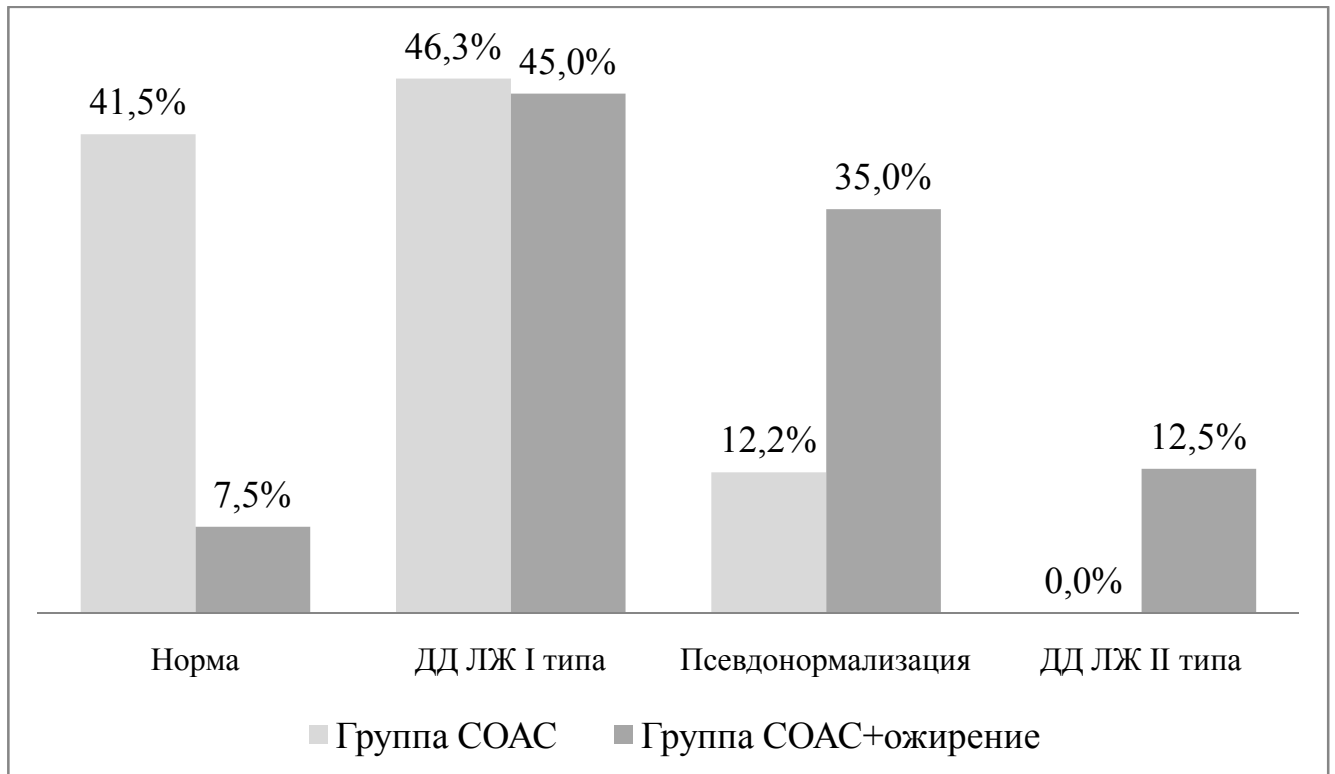


Рисунок 8 - Показатели частоты распределения диастолической дисфункции у пациентов с СОАС и СОАС с ожирением, %

В целом, представленные данные сравнительного анализа свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции, в виде нарушения эластичности и повышения жесткости миокарда левого желудочка у пациентов обеих клинических групп и более частом развитии неблагоприятных вариантов диастолической дисфункции у пациентов с сочетанием нарушений дыхания и жирового обмена.

Резюме

Таким образом, представленные результаты исследования указывают на значимые нарушения центральной гемодинамики у пациентов с СОАС и ожирением, связанные с объемной перегрузкой левого предсердия и левого желудочка приводящей к их сферизации и дилатации левого желудочка, что позволяет нам прогнозировать развитие его систолической дисфункции по мере прогрессирования патологического процесса и, следовательно, повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с СОАС и его коморбидной ассоциацией с ожирением. Известно о двухфазности действия закона Франка-Старлинга, связанной с первоначальным ростом силы сердечных сокращений в ответ на повышенную нагрузку с последующей дилатацией камер сердца. Истощение первичного механизма приводит к реализации второй фазы адаптации, с ростом конечного диастолического объема крови. Длительное напряжение компенсаторного механизма способно приводить к патологической дилатации, которая сопровождается повышением конечного диастолического давления в полости левого желудочка. Выявленные в настоящем исследовании отсутствие прироста силы сокращений, дилатация и рост не только диастолического, но и остаточного систолического объема крови в полости левого желудочка в сочетании с низкими значениями ИСИР и ростом КСМС свидетельствуют об истощении компенсаторных механизмов и более быстрых темпах развития патологической дилатации и старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СОАС и ожирением.

Патофизиологическими механизмами, находящимися в основе объемной перегрузки левого желудочка сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением, являются, по видимому, повышенный венозный возврат на фоне высокого внутригрудного давления в результате форсирования респираторных усилий в конце эпизодов апноэ или гипопноэ, нейрогуморальная гиперактивация, возникающая в ответ на интермиттирующую гипоксию, рост циркулирующих гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение секреции антидиуретического гормона в ответ на гипоксию почек.

Результатом является повышение реабсорбции жидкости и рост преднагрузки, которая, в свою очередь, в совокупности с ростом частоты сердечных сокращений в результате симпатической активации, приводит к увеличению минутного объема. Кроме того, причиной более выраженных нарушений центральной гемодинамики у коморбидных пациентов в отличие от больных СОАС является, по нашему мнению, задержка жидкости самими адипоцитами, а также аддитивный паракринный синтез альдостерона висцеральным жиром, что также определяет дополнительные патофизиологические условия для объемной перегрузки ЛЖ.

Обращала на себя внимание и высокая частота формирования гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка у пациентов с СОАС и ожирением, возможно связанная, с одной стороны, с гиперактивацией симпатической нервной системы, хроническим низкоактивным воспалением, приводящим к росту общего периферического сопротивления и повышению постнагрузки на миокард левого желудочка. С другой стороны, формирование гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ у коморбидных пациентов может быть связано с гормонами и фактором роста, продуцируемыми жировой тканью (лептин, тумор-некротизирующий фактор, ангиотезин II, альдостерон, эндотелин). Известно, что лептин, ангиотензин II, альдостерон активируют пролиферацию гладкомышечных клеток миокарда. Фактор некроза опухоли увеличивает синтез эндотелина 1, который связан как с гипертрофией кардиомиоцитов, так и с развитием вазоконстрикции артерий, создающих условия для дальнейшего повышения периферического сопротивления и развития гипертрофии ЛЖ. Кроме того, причиной роста толщины межжелудочковой перегородки, имеющей место в нашем исследовании, может быть несаркомерная гипертрофия миокарда, связанная с избыточной продукцией межклеточного матрикса. Так, известно, что лептин индуцирует продукцию коллагена 1-го типа и потенцирует развитие фиброза [191].

Результаты проведенного нами исследования позволили диагностировать у пациентов с СОАС и ожирением более выраженное, чем среди больных СОАС нарушение диастолической функции левого желудочка и, прежде всего, в виде повышения жесткости миокарда. Об этом свидетельствовало статистически значимое увеличение показателя динамического напряжения стенок левого желудочка в конце диастолы и высокая частота формирования его псевдонормального варианта. Имеющая место у коморбидных пациентов гипоксия, способная приводить к повышению объема экстрацеллюлярного матрикса, связанного с репаративным фиброзированием на фоне повреждения кардиомицитов в связи с действием воспалительных цитокинов и активных форм кислорода, по видимому, способствовала развитию диастолической дисфункции. Кроме того, аддитивный негативный эффект на диастолическую функцию могли оказывать хемокины, интерлейкин-17, фактор роста, тканевой ингибитор металлопротеиназ, источниками которых являются адипоциты висцеральной жировой ткани, в том числе эпикардального жирового компартмента. Дополнительное неблагоприятное влияние жировой ткани на нарушение диастолической функции может быть реализовано посредством гликирования коллагена и эластина, связанного с инсулинорезистентностью, часто сопутствующей ожирению. Гликирование белков межклеточного матрикса приводит не только к нарушению их молекулярной композиции, образованию «сшивок» между протеиновыми структурами интерстиция, но и изменению осевой упаковки фибрилл коллагена и, как следствие снижению упругих свойств миокарда и изменению архитектуры релаксации продольных и циркулярных слоев миокарда левого желудочка.

В целом, выявленные в настоящем исследовании особенности состояния сердца у коморбидных пациентов с СОАС и ожирением позволяют предполагать более быстрый темп сердечно-сосудистого старения, чем при изолированном течении нарушений дыхания во сне, а также прогнозировать раннее развитие хронической сердечной недостаточности.

3.9 Корреляционные взаимосвязи между ремоделированием левых камер сердца и синдромом обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением

На следующем этапе исследования проводилось изучение взаимосвязей центральной гемодинамики с показателями нарушений дыхания во сне и жирового обмена. Проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Взаимосвязи между показателями центральной гемодинамики и сочетанием нарушений дыхания и жирового обмена (n= 40)

Показатель ЭхоКГ	Параметры ожирения			Показатель СОАС	
	ИМТ, кг/м ²	Окружность талии, см	Содержание жировой ткани, %	ИАГ, в час	Средняя SpO ₂ , %
ИС ЛП, усл.ед.	-0.34	-0.28	-0.43*	0.64*	-0.64*
КДРи	0.16	0.13	0.29	0.33*	-0.25
ТМЖП, см	0.21	0.23	0.5*	0.5*	-0.49*
ТЗСЛЖ, см	0.2	0.2	0.5*	0.45*	-0.49*
ИММЛЖ, г/м ²	0.3	0.2	0.53*	0.84*	-0.72*
КДО, мл	0.32*	0.39*	0.3	0.6*	-0.4*
КСО, мл	0.2	0.3*	0.2	0.52*	-0.44**
УО, мл	0.37	0.3	0.2	0.32*	-0.19
ФВ,%	-0.05	0.13	0.2	-0.38*	0.29
КСМС, дин/см ²	0.14	0.01	0.4*	0.38*	-0.29
ИСИР, усл.ед.	-0.46*	-0.43*	-0.48*	-0.7*	0.5*
Е/А, усл.ед.	-0.1	-0.09	-0.34*	-0.52*	0.43*
КДНС, дин/см ²	-0.07	0.05	0.08	0.64*	-0.53*
КДД, мм.рт.ст.	0.1	0.004	0.38*	0.64*	-0.52*

*- различия статистически значимы, p<0.05

При анализе зависимости морфофункциональных параметров сердца от коморбидной ассоциации синдрома обструктивного апноэ сна с ожирением были

выявлены определенные взаимосвязи. При оценке влияния изучаемых параметров на структурно-геометрические характеристики левых камер сердца была установлена связь между показателями степени тяжести СОАС – ИАГ ($r=0.64$, $p<0.05$) и SpO₂ ($r=-0.64$, $p<0.05$), а также содержанием жировой ткани ($r=0.43$, $p<0.05$) с индексом сферичности левого предсердия. Сила влияния ожирения была несколько ниже, чем выраженность воздействия СОАС, однако такие особенности позволяют рассматривать изучаемую коморбидность в качестве фактора риска нарушения геометрии левого предсердия. Рост линейных размеров полости левого желудочка определялся влиянием количества дыхательных пауз во время сна ($r=0.33$, $p<0.05$). А развитие гипертрофии ЛЖ находилось под совокупным воздействием как ожирения, так и нарушений дыхания во сне. Считаем важным отметить сопоставимый вклад гипоксии в формирование гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ, на что указывают связи между SpO₂ и ТМЖП ($r=-0.49$, $p<0.05$), ТЗСЛЖ ($r=-0.49$, $p<0.05$), ИММЛЖ ($r=-0.79$, $p<0.05$).

Данные о влиянии ожирения и СОАС на насосную функцию ЛЖ позволяют рассматривать изучаемую коморбидность в качестве модифицируемого фактора риска. При этом сила воздействия индекса апноэ/гипопноэ превышала по выраженности влияние насыщенности крови кислородом, что может указывать на преобладание механической роли присасывающего влияния диафрагмы в момент форсирования респираторных усилий и увеличение преднагрузки, над нейрогуморальным эффектом гипоксии, которое, в свою очередь, было выше вклада ожирения. Такие результаты позволяют прогнозировать рост объемной перегрузки как по мере утяжеления нарушений дыхания во сне, так и ожирения. Рост внутрисердечного давления у коморбидных пациентов может приводить к изменению напряжения стенки левого желудочка, о чем свидетельствует умеренная сила связи между ИАГ и КСМС ($r=0.38$, $p<0.05$), а также процентом содержания жировой ткани и КСМС ($r=0.4$, $p<0.05$). Результирующим эффектом объемной перегрузки и роста напряжения стенок ЛЖ может являться ограничение

компенсаторных возможностей, о чем свидетельствует влияние всех изучаемых факторов на показатель ИСИР, что позволяет прогнозировать развитие систолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности.

Показатели диастолической функции продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь как с параметрами, характеризующими нарушения дыхания во сне, так и с метаболическими нарушениями.

Выявленные нами особенности позволяют рассматривать коморбидную ассоциацию нарушений дыхания и жирового обмена в качестве факторов риска ускоренного старения сердца и развития хронической сердечной недостаточности со снижением как систолической, так и диастолической функций. Полученные нами данные о влиянии сатурации крови кислородом указывают на необходимость дополнительного учета этого показателя при прогнозировании ремоделирования сердца. Вместе с тем, совокупное влияние метаболических расстройств и СОАС на большинство изучаемых эхокардиографических показателей ориентирует врача на важность одновременного целенаправленного терапевтического воздействия как на ожирение, так и нарушения дыхания во сне.

3.10 Предикторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с коморбидной ассоциацией синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения с показателями ремоделирования сердца, а также для выделения наиболее значимых детерминант ремоделирования нами были проанализированы модели множественной регрессии.

Совместное включение в прогностические модели всех показателей жирового обмена способно десенсибилизировать статистическую значимость каждого показателя в отдельности. В этой связи в модели регрессионного анализа каждый показатель ожирения включался сначала совместно с другими, а затем - сегрегированно. Параметры, характеризующие нарушения дыхания во сне также включались совместно, а затем парциально. Результаты представлены только для

моделей, показавших статистическую значимость. Зависимыми переменными являлись показатели центральной гемодинамики, независимыми – показатели нарушений дыхания и жирового обмена, паспортный возраст, отягощенный семейный анамнез, статус курения.

При оценке возможности прогнозирования геометрии левого предсердия нами установлено, что практически треть величины индекса сферичности левого предсердия объясняется совокупным влиянием таких факторов, как возраст, курение, наследственность, нарушения дыхания и жирового обмена, из которых наиболее высокую предсказательную ценность продемонстрировал показатель ИАГ (табл. 24).

Таблица 24 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИС ЛП

N=36	Итоги регрессии: R ² 0.31, p=0.01		
	β	SE	p
Intercept	1.16	0.5	0.02
Возраст	0.003	0.003	0.3
Наследственность	-0.03	0.07	0.6
Курение	-0.03	0.07	0.6
ИАГ	0.006	0.002	0.002
Окружность талии	-0.005	0.004	0.2

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

В связи с тем, что архитектура левого предсердия может определяться состоянием диастолической функции, на следующем этапе нашего анализа в модель были включены показатели конечно-диастолического давления, конечно-диастолического напряжения стенок левого желудочка и соотношение скоростей трансмитрального потока (табл. 25).

Таблица 25 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИС ЛЖ

N=29	Итоги регрессии: R ² 0.21, p=0.3		
	β	SE	p
Intercept	3.5	3.4	0.3
Наследственность	-0.04	0.1	0.6
Курение	-0.04	0.1	0.6
Возраст	-0.003	0.003	0.3
ИАГ	-0.02	0.03	0.3
Окружность талии	-0.003	0.004	0.6
КДД	0.06	0.02	0.01
КДНС	-0.003	0.002	0.07
Е/А	0.1	0.2	0.4

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Включение параметров, характеризующих упругость миокарда левого желудочка, привело к тому, что влияние всей совокупности изучаемых факторов приобрело характер тенденции (p=0.3).

Среди статистически значимых результатов оценки взаимосвязей между структурными характеристиками левого желудочка сердца и параметрами СОАС и ожирения заслуживает внимания влияние изучаемых факторов на толщину межжелудочковой перегородки (табл. 26). В целом вся совокупность изучаемых параметров определяла больше половины вариабельности показателя толщины межжелудочковой перегородки (R²=57%, p=0.000001). Считаем важным отметить, что именно рост ТМЖП принято считать одним из наиболее ранних маркеров старения [102]. А выявленные нами предикативные факторы позволяют рассматривать изучаемую коморбидность в качестве детерминанты ускоренного темпа старения. Наиболее значимыми предсказательными величинами являлись

показатель паспортного возраста и индекса апноэ/гипопноэ. Такие результаты позволяют судить о том, что помимо изученных факторов риска ремоделирования левого желудочка – курения, наследственной предрасположенности, возраста, ожирения – нам удалось выявить дополнительный параметр – индекс апноэ/гипопноэ – который оказывает существенное влияние на изучаемую предикативную величину.

Таблица 26 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ТМЖП

N=38	Итоги регрессии: R^2 0.57, $p=0.000001$		
	β	SE	p
Intercept	0.5	0.1	0.00007
Курение	0.03	0.03	0.3
Возраст	0.006	0.001	0.0002
Наследственность	0.03	0.03	0.3
% жировой ткани	0.003	0.004	0.4
ИАГ	0.003	0.0009	0.003

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Вполне закономерно, что показатель толщины задней стенки левого желудочка также оказался чувствительным к совокупности изучаемых факторов риска ($R^2=50\%$, $p=0.00003$), из которых статистическую значимость продемонстрировал показатель паспортного возраста пациентов с СОАС и ожирением (табл. 27). Влияние показателя возраста может указывать на более ранние инволютивные изменения левого желудочка у изучаемой категории пациентов.

Таблица 27 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ТЗСЛЖ

N=38	Итоги регрессии: R ² 0.50, p=0.00003		
	β	SE	p
Intercept	0.5	0.1	0.00003
ИАГ	0.001	0.0009	0.1
Наследственность	0.006	0.03	0.8
Курение	0.05	0.3	0.1
% жировой ткани	0.004	0.003	0.2
Паспортный возраст	0.005	0.001	0.0008

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Изменения массы миокарда левого желудочка на 71% объяснялись влиянием совокупности изучаемых факторов риска (табл. 28). Статистическая значимость была получена для показателей календарного возраста, наследственности, что согласуется с литературными данными. Вместе с тем представляется, что значимость влияния насыщенности крови кислородом во время ночного сна у пациентов с СОАС и ожирением, полученная в настоящем исследовании, делает возможным вывод о том, что перечень классических факторов риска ремоделирования левого желудочка – курения, наследственной предрасположенности, ожирения, возраста, может быть дополнен сатурацией крови кислородом. Поскольку рост массы миокарда ЛЖ принято рассматривать в качестве маркера инволютивных изменений сердца, то полученные нами результаты могут указывать на раннее старение сердца пациентов с СОАС и ожирением.

Таблица 28 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИММЛЖ

N=37	Итоги регрессии: R ² 0.71, p=0.000001		
	β	SE	p
Intercept	68.8	12.2	0.000004
Возраст	0.4	0.2	0.02
Наследственность	8	3.9	0.04
Курение	1.9	0.8	0.6
% жировой ткани	0.2	0.4	0.6
SpO2	0.7	0.09	0.000001

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Насосная функция сердца левого желудочка является чувствительной к комплексу изучаемых факторов. Так, 33% показателя конечно-диастолического объема определялось совокупностью исследуемых параметров (табл. 29), из которых наиболее значимыми оказались отягощенный семейный анамнез (p=0.01), календарный возраст (p=0.03), окружность талии (p=0.04) и содержание кислорода в крови (p=0.007). Такие результаты позволяют рассматривать коррекцию жирового обмена и СОАС в качестве основной терапевтической мишени, направленной на профилактику дальнейшей дилатации полости левого желудочка и развитие хронической сердечной недостаточности.

Таблица 29 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КДО

N=37	Итоги регрессии: R ² 0.33, p=0.003		
	β	SE	p
Intercept	396	116	0.01
Возраст	-0.4	0.2	0.03

Курение	-4.6	4.8	0.3
Наследственность	12.2	4.7	0.01
Окружность талии	0.4	0.2	0.04
ИАГ	-3.2	1.1	0.007

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Вероятность развития систолической дисфункции левого желудочка может быть связана с быстрым истощением адаптационно-приспособительных механизмов у пациентов с ожирением и СОАС, на что указывает связь изучаемых предикторов с 33% вариабельности показателя интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка (табл. 30). Высокую сенситивность продемонстрировал параметр количества остановок дыхания в час ($p=0.03$). Рост индекса апноэ гипопноэ на 1 единицу в час приводил к снижению адаптированности ремоделирования к изменениям внутрисердечной гемодинамики на 0,8 единиц. Таким образом, коморбидная ассоциация СОАС с ожирением предрасполагает к более быстрому развитию дезадаптации и, следовательно, к развитию хронической сердечной недостаточности и требует безотлагательной инициации терапии нарушений дыхания во сне для достижения устойчивого эффекта профилактики сердечно-сосудистых осложнений при коморбидном сочетании СОАС с ожирением.

Таблица 30 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении ИСИР

N=33	Итоги регрессии: R^2 0.33, $p=0.005$		
	β	SE	p
Intercept	141	32	0.0001
Возраст	0.2	0.4	0.5
Курение	13.9	9.5	0.2

Наследственность	-18	9.8	0.06
% жировой ткани	-1.2	1.1	0.3
ИАГ	-0.8	0.2	0.003

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept –

Возможность развития диастолической дисфункции у пациентов с СОАС и ожирением определяет необходимость контроля такого эхокардиографического показателя как конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, который находится под влиянием совокупности изучаемых факторов на две трети ($R^2=67\%$, $p=0.000001$), из которых наиболее значимыми являлись окружность талии и индекс апноэ/гипопноэ (табл. 31). В целом, нарушения диастолической функции принято считать маркерами старения, в этой связи, выявленные нами особенности можно рассматривать с одной стороны в качестве фактических доводов более быстрых темпов старения у пациентов с изучаемой коморбидностью, а с другой – считать метаболические нарушения и патологию дыхания во сне детерминантами раннего старения.

Таблица 31 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении КДД

N=37	Итоги регрессии: R^2 0.67, $p=0.000001$		
	β	SE	p
Intercept	19.2	4	0.00004
Паспортный возраст	0.04	0.02	0.8
Курение	0.4	0.7	0.5
Наследственность	-1	0.7	0.2
Окружность талии	-0,08	0,03	0,02
ИАГ	0.1	0.01	0,000001

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что коморбидная ассоциация СОАС с ожирением может способствовать раннему развитию хронической сердечной недостаточности. При этом считаем важным отметить, что установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между нарушениями дыхания и метаболическими расстройствами с изучаемыми эхокардиографическими параметрами могут указывать на то, что раннее развитие ХСН зависит в большей степени от вклада СОАС и ожирения, чем других исследуемых факторов риска таких как возраст, курение, отягощенная наследственность. Сенситивность ряда параметров, характеризующих ремоделирование левых камер сердца, к уровню сатурации крови кислородом во время сна обосновывает необходимость учета степени тяжести гипоксии при прогнозировании ХСН. А совместное влияние СОАС и ожирения на ряд параметров, характеризующих ремоделирование левых камер сердца, может являться фактическим доводом в пользу необходимости одновременного лечебного воздействия как на метаболические нарушения, так и на патологию дыхания во сне с целью профилактики раннего старения сердца и развития сердечной недостаточности.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ

Учитывая клиническую значимость ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений у пациентов с нарушениями дыхания во сне, исходя из имеющихся литературных данных, а также с целью выявления возможной связи между ремоделированием сосудистой стенки, особенностями ремоделирования левых камер сердца и церебральной гемодинамикой у пациентов с СОАС на следующем этапе нашего исследования проведена оценка гемодинамики церебрального кровотока методом дуплексного сканирования.

4.1 Особенности мозговой гемодинамики у пациентов с СОАС

В настоящей главе представлены результаты комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга у пациентов с СОАС с использованием алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга предложенного Ю. М. Никитиным [64,65]. На основании концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях проведен анализ церебрального артериального и венозного кровотока у пациентов с СОАС. К первому структурно-функциональному уровню отнесены магистральные артерии головы, ко второму – интрацеребральные артерии, к третьему – определение цереброваскулярной реактивности по средней мозговой артерии (СМА) и реактивности вен Розенталя, к четвертому структурно-функциональному уровню – венозная система головы (вены Розенталя и прямой синус) и пятому уровню – яремные и позвоночные вены.

Результаты оценки структурного и функционального состояния первого и второго уровня сосудистой системы головного мозга представлены в таблице 32. Оценивались изменения сосудов каротидного бассейна: общая сонная артерия

(ОСА) и внутренняя сонная артерия (ВСА), а также – и вертебро-базиллярного бассейна – позвоночная артерия (ПА).

Сравнительный анализ значений диаметра сонных артерий, толщины КИМ, абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и средней мозговой артерии, составляющих первый и второй структурно-функциональные уровни сосудистой системы головного мозга у пациентов с СОАС и в контрольной группе выявил определенные изменения в ряде исследуемых параметров (табл. 32). При анализе значений диаметра и комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с нарушениями дыхания во сне было выявлено эксцентрически-концентрическое ремоделирование общих сонных артерий. Так, при сравнительном анализе значений диаметра и КИМ ОСА у пациентов с нарушениями дыхания во сне и контрольной группы нами установлены тенденции к дилатации и утолщению стенки ОСА у первых. Значения диаметра ОСА оказались на 10%, а КИМ на 46% больше в клинической группе, чем в группе контроля ($p=0.1$ и $p=0.2$ соответственно). Наблюдаемые структурные изменения сосудистой стенки ОСА сопровождались снижением скоростных показателей кровотока в артериях каротидного бассейна, а также статистически значимой аугментацией пульсационного индекса у пациентов с СОАС. Так, показатель конечно-диастолической скорости кровотока в группе контроля составил 31 (28; 35) см/с, в то время как у пациентов с СОАС снижался до 22 (19; 29) см/с ($p=0.03$). Вполне ожидаемым оказалось и снижение значений усредненной скорости кровотока ОСА у пациентов с СОАС (42 (37; 46) см/с в группе контроля и 31,8 (27; 41) см/с в основной группе соответственно, $p=0.02$). Дилатация и снижение скоростных показателей кровотока в каротидном бассейне сопровождались ростом значений маркеров резистивности ОСА. Так, у пациентов основной группы значения PI ОСА оказались на 27% выше аналогичного показателя в группе контроля ($p=0.04$), что может указывать на имеющееся у пациентов с СОАС снижение упруго-эластических свойств артерий. Вместе с тем, следует отметить, что

снижение кровотока в ОСА, сопровождаемое ростом значений индекса резистивности, может свидетельствовать о сохраняющемся адаптивном характере ремоделирования сосудистой стенки направленного, согласно закону Лапласа, на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока ОСА у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Таблица 32 - Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней у пациентов с СОАС

	Параметр	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	p
ОСА	Диаметр (мм)	5.5 (5.0; 5.8)	6.1 (5.7; 6.4)	0.1
	КИМ (мм)	0.41 (0.3; 0.5)	0.6 (0.4;0.6)	0.2
	PSV(см/с)	81.5 (67.1; 95)	78 (71; 94)	0.9
	EDV(см/с)	31 (28; 35)	22 (19; 29)	0.03
	TAPV(см/с)	42 (37; 46)	31.8 (27; 41)	0.02
	RI	0.6 (0.5; 0.9)	0.65 (0.4; 1)	0.1
	PI	0.5 (0.1; 0.9)	0.8 (0.3; 1.6)	0.04
BCA	PSV(см/с)	66 (57;71)	65 (55;72)	0.2
	EDV(см/с)	28.1 (23;31)	20.3 (19; 27.5)	0.03
	TAPV(см/с)	29 (24;32)	26 (23;31)	0.3
	RI	0.6 (0.5; 0.9)	0.68 (0.5; 1)	0.7
	PI	0.9 (0,7; 1.1)	0.8 (0.4; 1.2)	0.2
ПА	Диаметр (мм)	3.3 (3.1; 3.6)	3.2 (3.0; 3.7)	0.8
	PSV(см/с)	42 (38; 45)	40.1 (27; 48.2)	0.7
	EDV(см/с)	16 (13;18)	13 (11; 16)	0.04

Продолжение таблицы 32

	TAPV(см/с)	22 (18; 25)	17 (11;19)	0.1
	PI	0.8 (1; 1.6)	0.8 (1.1; 1.7)	0.8
СМА	PSV(см/с)	79 (70.5; 82)	74.5 (68; 81)	0.1
	EDV(см/с)	38 (34.5; 42)	33.5 (27.5; 36)	0.03
	TAPV(см/с)	53 (47.5; 55)	40.5 (37; 42)	0.04
	RI	0.55 (0.5; 0.6)	0.58 (0.5; 0.62)	0.1
	PI	0.72 (0.5;0.8)	0.95 (0.82;1)	0.02
ОА	PSV(см/с)	55 (48; 59.5)	54.5 (46.5; 59)	0.7
	EDV(см/с)	31 (27; 33)	27 (25; 31)	0.8
	TAPV(см/с)	47 (41;50)	33 (30; 37)	0.03
	RI	0.6 (0.4; 0.7)	0.6 (0.4; 0.7)	0.4
	PI	0.5 (0.39; 0.7)	0.5 (0.4; 0.7)	0.7

При сканировании ВСА у пациентов исследуемой группы значения EDV оказались статистически значимо ниже, чем в группе контроля (20,3 (19; 27,5) см/с в группе СОАС против 28,1 (23;31) см/с в группе контроля соответственно, $p=0.03$), на фоне практически неизменных значений индекса гидродинамического сопротивления, что может указывать на нарушение контура миогенной ауторегуляции мозгового кровоснабжения на фоне СОАС. При этом на интракраниальном уровне, имеющем более широкий диапазон ауторегуляции, имело место сохранение адекватного кровотока в СМА у лиц с изолированными нарушениями дыхания во сне, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (PI) (0,95 (0,82;1) у пациентов с СОАС против 0.72 (0,5;0,8) в контроле соответственно, $p=0.02$) в ответ на снижение средней скорости кровотока в СМА от 53 (47,5; 55) см/с в группе контроля до 40.5 (37; 42) см/с в группе СОАС соответственно ($p=0.03$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СОАС имеет место ремоделирование сосудистой стенки, нарушение

миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне внутренней сонной артерии. При этом, на интракраниальном уровне каротидного бассейна наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга, что свидетельствует с одной стороны, о более широком диапазоне ауторегуляции средней мозговой артерии, а с другой – об имеющемся ремоделировании, носящем адаптивный характер.

Артерии вертебро-базилярного бассейна в условиях сниженного кровотока по каротидному бассейну могут функционировать в качестве шунта, обеспечивающего сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне. При оценке скоростных характеристик кровотока в ПА установлено статистически значимое снижение EDV от 16 (13;18) в группе контроля до 13 (11; 16) в группе СОАС соответственно ($p=0.04$) при неизменных значениях индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса, что может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции. В то же время на интракраниальном уровне у пациентов с СОАС наблюдалось снижение усредненной скорости кровотока в основной артерии от 47 (41;50) см/с в группе контроля до 33 (30; 37) см/с в исследуемой группе ($p=0.03$) при сопоставимых показателях напряжения сосудистой стенки, что может указывать на истощение резервов ауторегуляции, свидетельствовать об ограничении реактивности церебрального кровотока в бассейне основной артерии.

При оценке скоростных характеристик кровотока в вертебро-базилярном бассейне установлено статистически значимое снижение показателей конечной диастолической скорости на экстракраниальном уровне ($p=0.04$) и интракраниальном сегменте ($p=0.03$) при неизменных значениях индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса у пациентов с СОАС, что может рассматриваться в качестве фактического довода о

шунтирующем характере кровотока в рассматриваем бассейне, обеспечивающего сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.

Таким образом, у пациентов исследуемой группы имело место концентрически-эксцентрическое ремоделирование стенки общей сонной артерии. Установленные нами доказательства роста напряжения стенок артерий свидетельствуют о нарушении эластичности и повышении жесткости сосудистой стенки, что приводит к формированию церебральной ангиопатии, приводящей, в том числе к снижению реактивности мелких пенетрирующих сосудов и как следствие нарушению эффекта Остроумова-Бейлиса и ограничению миогенного контура ауторегуляции. При этом ауторегуляция сосудов каротидного бассейна у пациентов с СОАС была нарушена только на экстракраниальном уровне, а именно на уровне внутренней сонной артерии, в то время как на интракраниальном уровне каротидного бассейна - средней мозговой артерий, имеющей более широкий диапазон ауторегуляции, ремоделирование носило адаптивный характер, направленный на обеспечение стабильности перфузии головного мозга. Кровоток в области вертебро-базилярного бассейна имеет шунтирующий характер и характеризуется сохраненным диапазоном регуляции. Однако, на интракраниальном уровне, в бассейне основной артерии у пациентов с нарушениями дыхания во сне, установлено более значимое истощение компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, возможно обусловленное более выраженным изменением емкости капиллярного русла, уменьшением плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла, а также ареактивностью мелких пенетрирующих сосудов мозга. Указанные особенности могут рассматриваться в качестве доводов, свидетельствующих о напряжении и парциальном срыве адаптационно-приспособительных механизмов у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Выявленные нами особенности состояния сосудов первого и второго уровней церебральной гемодинамики, а именно утолщение толщины комплекса интима-медиа, рост напряжения стенок артерий, дезадаптация регуляторных

систем, может свидетельствовать о раннем сосудистом старении изучаемой категории пациентов. Можно полагать, что дальнейшее прогрессирование степени тяжести СОАС и увеличение стажа нарушений дыхания во сне может приводить к значительному ограничению артериального кровотока и гемодинамики головного мозга, а апноэ сна может рассматриваться в качестве предиктора хронической сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемой категории пациентов.

На следующем этапе исследования оценивался гомеостатический диапазон гуморально-метаболического контура регуляции церебральной гемодинамики с помощью функциональных тестов. При сравнительном анализе резервов регуляции мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности СМА в исследуемых группах (рис. 9) установлена ассоциация между нарушениями дыхания во сне и патологической гипоконстрикторной реакцией в тесте с гипервентиляцией (коэффициент констрикции (КК) составил 34 (20; 48) в группе контроля и 26 (11;31) в группе СОАС соответственно, $p=0.02$) наряду с недостаточной дилатацией при проведении апноического теста (коэффициент дилатации (КД) составил 28 (19; 34) в группе контроля и 15 (11; 41) в группе СОАС соответственно, $p=0.041$). Результирующим эффектом выявленных изменений явился значительный декремент показателя вазомоторной реактивности в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне (ИВР составил 54 (33; 64) в группе контроля и 47 (29; 61) в группе СОАС соответственно, $p=0.02$). Выявленные особенности состояния сосудов третьего уровня свидетельствуют об ограничении функциональной устойчивости цереброваскулярных резервов и срыве механизмов гуморально-метаболического контура ауторегуляции церебральной гемодинамики, возможно, вызванных нарушением чувствительности хеморецепторов, регулирующих вазомоторный тонус в зависимости от напряжения кислорода и угольной кислоты в крови пациентов с нарушениями дыхания во сне.

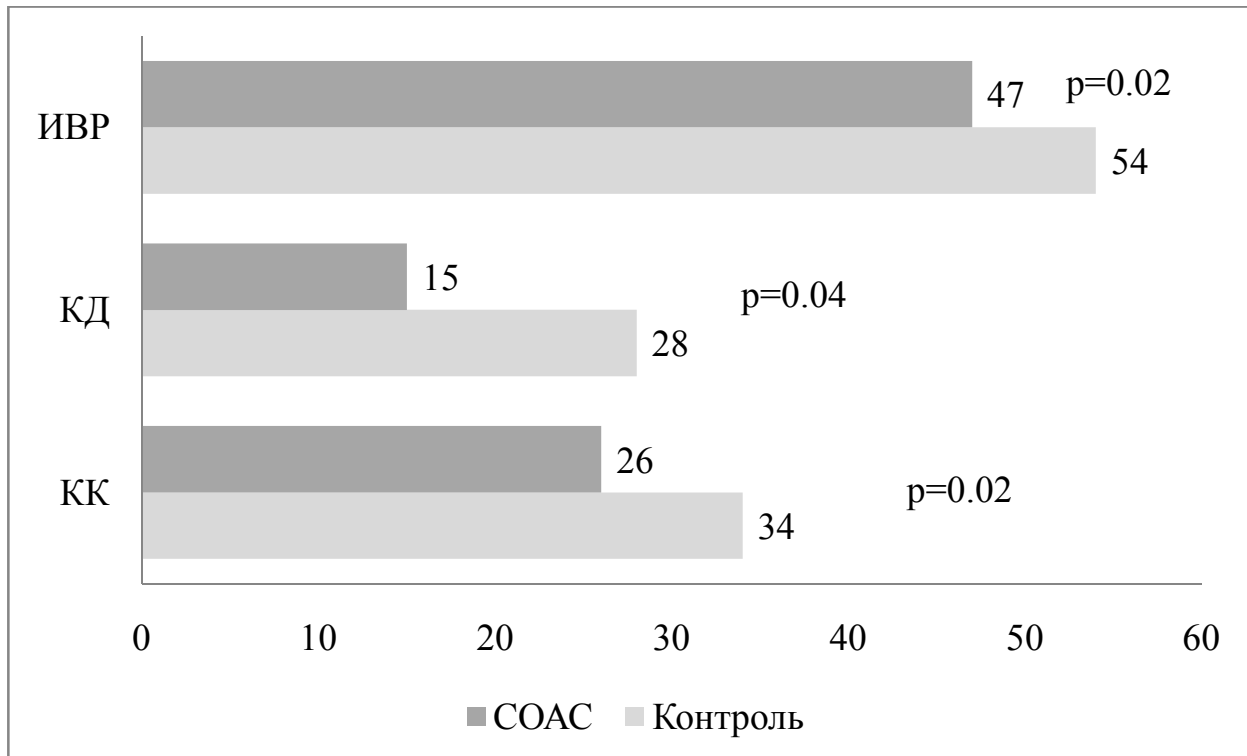


Рисунок 9 - Показатели вазомоторной реактивности средней мозговой артерии,

Цереброваскулярная реактивность является поликомпонентной величиной, на которую оказывают влияние не только изменения артериального кровообращения, но и внутричерепное давление, состояние венозного оттока. В этой связи на следующем этапе исследования нами были рассчитаны интегральные показатели церебральной гемодинамики, такие как внутричерепное давление, церебральное перфузионное давление, гидродинамическое сопротивление и индекс церебрального кровотока (табл. 33).

Таблица 33 - Показатели церебральной перфузии

Показатель	Группа контроля N=30	COAC N=41	p
Церебральное перфузионное давление	87.5 (81; 89)	79.5 (72; 88)	0.04
Показатель гидродинамического сопротивления	1.2 (1; 1.3)	1.6 (1.4; 1.9)	0.02

Показатель давления	внутричерепного	0.49 (0.4; 0.5)	0.76 (0.6; 0.8)	0.01
Индекс церебрального кровотока		53 (49; 59)	46 (44; 57)	0.04

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов клинической группы регистрировалось значимое снижение церебрального перфузионного давления (87.5 (81; 89) в группе контроля и 79,5 (72; 88) в группе СОАС соответственно, $p=0.04$) за счет повышения гидродинамического сопротивления интрацеребральных артерий (1,2 (1;1,3) в группе контроля и 1,6 (1,4;1,9) в группе СОАС соответственно, $p=0.02$) и повышения внутричерепного давления (0.49 (0,4; 0,5) в группе контроля и 0.76 (0,6; 0,8) у пациентов с СОАС соответственно, $p=0.01$). Обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики является индекс церебрального кровотока, который должен оставаться стабильным для обеспечения адекватной церебральной перфузии. Установлено, что у пациентов с СОАС этот показатель оказался статистически значимо ниже, чем в группе контроля (53 (49; 59) в контрольной группе и 46 (44; 57) в группе СОАС соответственно, $p=0.04$). Таким образом, выявленные изменения указывают на напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, существенное ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии, что может рассматриваться в качестве довода о раннем старении системы церебральной гемодинамики и указывать на риски сосудистых нарушений головного мозга у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Особенности венозной гемоциркуляции способны оказывать влияние на состояние функционального цереброваскулярного резерва. В этой связи на следующем этапе исследования нами проведен сравнительный анализ особенностей краниального (рисунок 10) и экстракраниального венозного кровотока у пациентов с СОАС и контрольной группы (таблица 34).

В результате проведенного исследования выявлена тенденция к повышению линейных скоростей в прямом синусе и вене Розенталя. На экстракраниальном уровне венозной системы отмечена тенденция к повышению скоростных показателей кровотока во внутренней яремной вене (ВЯВ), наружной яремной вене (НЯВ) позвоночной вене (ПВ). Выявленные изменения венозного оттока на интракраниальном уровне сочетались с определенными изменениям кровотока во внутренней яремной вене (ВЯВ), наружной яремной вене (НЯВ) позвоночной вене (ПВ). Показатели площади ВЯВ в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне не отличались от группы контроля. Однако, выявленная тенденция к увеличению усредненной скорости кровотока по внутренней яремной вене от 13 (8; 21) в группе контроля до 16 (6; 29) см/с в группе пациентов с СОАС ($p=0.1$), может свидетельствовать об имеющейся объемной перегрузке ВЯВ и рассматриваться в качестве доказательств венозного застоя и формирования артериально-венозного типа ангиопатии у пациентов с данной патологией .

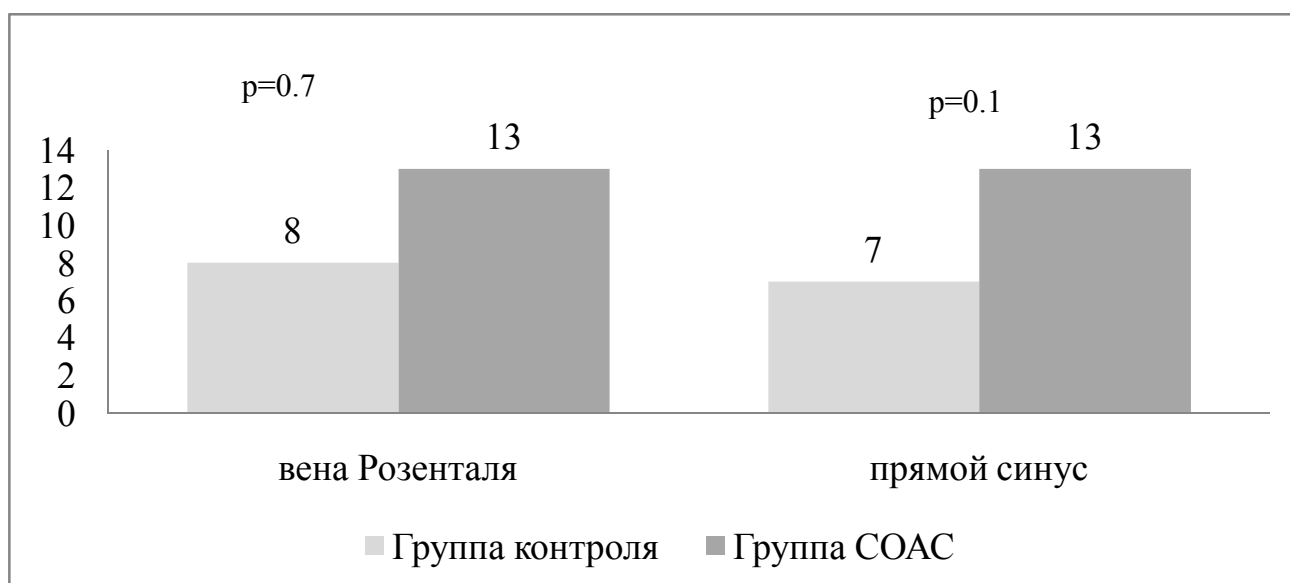


Рисунок 10 - Показатели средней скорости кровотока четвертого структурно-функционального уровня

Вполне закономерными явились изменения кровотока по ПВ в исследуемых группах. Между ПВ и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется обширное анастомозирование, в

связи с чем, ПВ, являясь дополнительным путем оттока от мозга, рассматриваются в качестве разгружающей помпы. Как видно из данных, представленных в таблице 34, у пациентов с СОАС наблюдалось повышение усредненной скорости кровотока в ПВ от 4 (1; 19) см/с в группе контроля до 6 (2; 24) в основной группе ($p=0.1$), свидетельствующее о возможной объемной перегрузке позвоночных вен у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Таблица 34 - Показатели пятого уровня церебрального кровотока

	Показатель	Группа контроля N =30	Группа СОАС N =41	p
ВЯВ	Площадь, см ²	0.7 (0.3;1.1)	0.7(0.3;1.0)	0.8
	TAPV, см/с	13 (8; 21)	16 (6; 29)	0.1
НЯВ	Площадь, см ²	0.3 (0.07; 0.4)	0.2 (0.09; 0.5)	0.7
	TAPV, см/с	4.3 (2; 9.4)	4.4 (2; 11.0)	0.1
ПВ	Диаметр, см	0.22 (0.12; 0.37)	0.22 (0.1; 0.4)	0.1
	TAPV, см/с	4 (1; 19)	6 (2; 24)	0.1

В целом, можно полагать, что выявленные особенности венозного кровообращения головного мозга главным образом отражают затруднение венозного оттока с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы и компенсаторный характер повышения линейных скоростей в глубоких венах. Резюмируя можно предположить, что венозная дисгемия является патофизиологическим сателлитом ранее установленного повышения внутричерепного давления и ухудшения церебральной перфузии и отражает признаки хронической сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемой категории лиц.

Резюме

В целом, нарушения дыхания во сне обструктивного характера связаны с концентрически-эксцентрическим ремоделированием стенки общей сонной артерии, нарушением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, что приводит к формированию гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, и как следствие, нарушению ауторегуляции как по миогенному, так и по гуморально-метаболическому контурам. При этом, миогенная ауторегуляция сосудов каротидного бассейна у пациентов с СОАС была нарушена только на экстракраниальном уровне, а именно внутренней сонной артерии, в то время как на интракраниальном уровне каротидного бассейна ремоделирование носило адаптивный характер, направленный на обеспечение стабильности перфузии головного мозга. Регуляция интракраниального кровотока в области вертебро-базиллярного бассейна характеризовалась нарушенной миогенной регуляцией, а шунтирующий характер кровотока в данной области, направленный на компенсацию мозговой перфузии в условиях ограничений кровотока по каротидному руслу, в условиях сниженного функционального регуляторного резерва, способен создавать патогенетические условия для роста объемного кровотока указанного региона церебральной перфузии [337]. Закономерным следствием может являться компрессия мостиковых вен и формирование венозной дисгемии, что и было установлено в настоящем исследовании. Представляется, что в основе роста гидродинамического сопротивления могут находиться снижение эластичности и рост жесткости, связанные с ранним сосудистым старением магистральных артерий головного мозга, ангиопатия и ареактивность сосудов микроциркуляторного русла, связанные с повреждением рецепторного аппарата капилляров медиаторами воспаления, связанного с гипоксией. Повышение внутричерепного давления может реализовываться через переполнение задней черепной ямки на фоне ареактивности основной артерии и нарушение сброса ликвора, а также нарушение оттока по системе глубоких вен головного мозга. [169,285,353,390,406].

Установленные изменения функциональной устойчивости церебральной гемодинамики как за счет нарушения эффекта Остроумова-Бейлиса и ограничения миогенной ауторегуляции, так и за счет повреждения рецепторного аппарата на микроциркуляторном уровне и нарушении гуморально-метаболического гомеостаза, могут рассматриваться в качестве аргумента о старении системы мозговой гемодинамики. Кроме того, выявленные особенности свидетельствуют о напряжении адаптационно-приспособительных механизмов церебральной гемодинамики, формировании артерио-венозной ангиопатии у пациентов с нарушениями дыхания во сне. Можно полагать, что дальнейшее прогрессирование степени тяжести СОАС и увеличение стажа нарушений дыхания во сне может приводить к значительному ограничению церебральной гемодинамики, а апноэ сна обструктивного характера может рассматриваться в качестве предиктора раннего старения и хронической сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемой категории пациентов.

4.2 Корреляционные взаимосвязи между синдромом обструктивного апноэ сна и церебральной гемодинамикой

На следующем этапе исследования проводился корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязей параметров церебральной гемодинамики с показателями нарушений дыхания во сне, результаты которого представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Зависимость показателей церебральной гемодинамики от синдрома обструктивного апноэ сна (n=41)

Показатель гемодинамики	церебральной	Показатель СОАС	
		ИАГ, в час	Средняя SpO ₂ , %
Д ОСА, мм		0.65*	-0.7*
КИМ, мм		0.57*	-0.73*
Индекс реактивности, ед.	вазомоторной	-0.59*	0.74*

Продолжение таблицы 35

Церебральное перфузионное давление	0.4	0.87*
Гидродинамическое сопротивление	0.58*	-0.82*
Внутричерепное давление	0.59*	-0.83*
Индекс церебрального кровотока	-0.55*	0.85*

*- различия статистически значимы, $p < 0.05$

Результаты анализа взаимосвязей между нарушениями дыхания во сне с параметрами мозгового кровотока свидетельствуют об определенных морфофункциональных сдвигах в системе церебрального кровотока у пациентов с СОАС. Выявленная положительная взаимосвязь между ИАГ и диаметром общей сонной артерии ($r=0,65$, $p < 0,05$), а также толщиной комплекса интима-медиа ($r=0.57$, $p < 0.05$) может указывать на важную патофизиологическую роль количества дыхательных пауз во время сна у пациентов с СОАС в ремоделировании сосудов первого уровня церебрального кровообращения. Вместе с тем, сила влияния средней сатурации кислорода во время сна на диаметр ОСА ($r = -0,7$ $p < 0,05$), а также толщину КИМ ($r = -0,7$ $p < 0,05$), которая превышала эффект воздействия ИАГ, указывает, по нашему мнению, на патофизиологическую взаимосвязь между гипоксией и формированием эксцентрично-концентрического ремоделирования магистральных артерий церебральной гемодинамики, а также акцентирует внимание клинициста на важности учета сатурации кислорода при прогнозировании рисков сосудистой недостаточности головного мозга.

Регуляция интракраниальных сегментов сосудистой сети головного мозга находится под влиянием как индекса апноэ/ гипопноэ, так и насыщенности крови кислородом. При этом выраженность воздействия гипоксии преобладала над эффектами количества респираторных пауз. Ограничение диапазона ауторегуляции на микроциркуляторном уровне может носить необратимый

характер, на что указывают результаты ряда исследований [25,30]. В то же время, наши результаты позволяют сделать предположение о том, что отсутствие эффекта от лечения СОАС может быть связано также с влиянием гипоксии, что указывает на необходимость контроля не только индекса апноэ\гипопноэ, но сатурации крови кислородом у изучаемой категории пациентов. Отметим, что важность мониторинга гипоксии определяется также ее доминирующим влиянием на нарушения венозного оттока и рост внутричерепного давления у пациентов с СОАС. Вместе с тем, согласно литературными данным снижение внутричерепного давления может быть достигнуто как при лечении СОАС хирургическими методами и СИПАП терапией, так и при люмбоперитонеальном шунтировании в случаях тяжелой внутричерепной гипертензии [301,330,353,405].

Таким образом, выявленные в настоящем исследовании корреляционные взаимосвязи указывают на тесные взаимоотношения между синдромом обструктивного апноэ сна и ремоделированием магистральных артерий головного мозга, напряжением механизмов церебральной ауторегуляции, ограничением гемодинамического резерва с сужением «коридора» вариабельности церебральной перфузии, и, следовательно, риски развития сосудистых нарушений головного мозга у пациентов с нарушениями дыхания во сне. Значительная роль гипоксии в нарушениях церебральной гемодинамики, выявленная в настоящем исследовании, свидетельствует о важности контроля сатурации крови кислородом во время сна и позволяет рассматривать гипоксию, наряду с индексом апноэ/гипопноэ, в качестве фактора риска развития нарушений мозговой гемодинамики, хронической сосудистой недостаточности головного мозга и, следовательно, раннего сосудистого старения у пациентов с СОАС.

4.3 Предикторы изменения церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров синдрома обструктивного апноэ сна и показателей церебральной гемодинамики, а также для выделения наиболее значимых детерминант изменений мозгового кровотока нами

были проанализированы модели множественной линейной регрессии. Зависимыми переменными являлись показатели состояний мозгового кровотока, независимыми – совокупность факторов риска, таких как возраст, статус курения, отягощенный семейный анамнез, синдром обструктивного апноэ сна.

Результаты регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности факторов риска, включая СОАС, в отношении диаметра общей сонной артерии (табл. 36) позволили установить, что практически две трети (67%) изменений диаметра ОСА объясняется совокупным вкладом указанных факторов риска. Сенситивность модели к уровню насыщенности крови кислородом ($p=0.001$) позволяет судить о том, что перечень известных факторов риска развития сосудистой недостаточности головного мозга – возраста, наследственности, курения – по-видимому, следует дополнить показателем степени тяжести гипоксии.

Таблица 36 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении диаметра общей сонной артерии

N=38	Итоги регрессии: R^2 0.67, $p=0.000001$		
	β	SE	p
Intercept	13.3	2.4	0.000001
Возраст	0.007	0.005	0.09
Наследственность	0.05	0.08	0.5
Курение	-0.03	0.08	0.7
SpO2	-0.08	0.02	0.001
ИАГ	0.01	0.006	0.06

β – коэффициент регрессии, SE - стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Сходные результаты получены и в отношении прогнозирования толщины комплекса интима-медиа (табл.37). Изменение совокупности величины

изучаемых предикторов определяло 47% вариабельности величины толщины КИМ. Можно судить о том, что весь комплекс исследуемых нами параметров воздействует на риски развития атеросклероза. В то же время считаем важным отметить статистически значимое влияние возраста и сатурации кислорода на изучаемый предикативный показатель, что позволяет прогнозировать аугментацию ремоделирования общих сонных артерий у пациентов с СОАС по мере утяжеления гипоксии. Наши данные о чувствительности модели к параметру календарного возраста, с учетом существующей концепции EVA – раннего сосудистого старения – указывают на преждевременное старение пациентов с СОАС. В этой связи, выявленные нами особенности предсказательной ценности совокупности изучаемых факторов позволяют судить о том, что перечень известных факторов риска сосудистого старения – возраст, курение, наследственность – может быть расширен путем включения синдрома обструктивного апноэ сна.

Таблица 37 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении толщины КИМ

N=38	Итоги регрессии: R^2 0.47, $p=0.00008$		
	β	SE	p
Intercept	1.7	0.5	0.002
Возраст	0.002	0.001	0.01
Наследственность	0.004	0.01	0.8
Курение	-0.03	0.01	0.09
SpO2	-0.01	0.005	0.02
ИАГ	-0.00005	0.001	0.9

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Изменение состояния микроциркуляторного звена церебральной гемодинамики более чем на половину объясняется совокупным влиянием всех изучаемых факторов риска ($R^2=56\%$, $p<0.00001$) (табл. 38). Негативный эффект патологии дыхания патогенетически может быть связан с гипоксией, на что указывает чувствительность модели к уровню сатурации кислорода ($p=0.00004$). Как указывалось ранее, нарушение регуляции резервов мозгового кровотока принято считать одним из ранних инволютивных маркеров. Таким образом, наши данные позволяют рассматривать нарушения дыхания во сне в качестве фактора раннего старения системы церебральной гемодинамики.

Таблица 38 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении индекса вазомоторной реактивности

N=35	Итоги регрессии: $R^2=0.56$, $p<0.00001$		
	β	SE	p
Intercept	-136	41.5	0.002
Возраст	-0.06	0.08	0.4
Наследственность	1.2	1.5	0.4
Курение	-1.8	1.2	0.8
ИАГ	0.03	0.1	0.7
SpO2	2	0.4	0.00004

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Для более наглядного представления влияния совокупности изучаемых факторов были рассчитаны предсказанные величины индекса вазомоторной реактивности. У пациента, в возрасте 40 лет, не курящего, без отягощенной наследственности, с ИАГ 20 в час при средней сатурации кислородом крови во время сна на уровне 95% показатель ИВР составит 53,1 ед. (95% ДИ 50; 56,1). Снижение средней SpO2 на 1 % у этого пациента приведет к декременту

показателя ИВР до 51 ед. (95% ДИ 47,8; 54,3). Если утяжеление степени дыхательной недостаточности на фоне СОАС будет протекать у пациента аналогичного возраста, но с отягощенной наследственностью и курящего, то величина его ИВР сократится до 50,5 (95% ДИ 46,5; 54,5). Таким образом, это позволяет предположить, что негативное влияние гипоксии превышает вклад курения и генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Наши данные о снижении диапазона ауторегуляции у пациентов с СОАС подтверждают результаты исследования Тардова М.В. и соавт., Кунельской Н.Л. и соавт. [25,83]. Авторами отмечается отсутствие восстановления вазомоторной реактивности после одного месяца СИПАП-терапии. Такие особенности могут свидетельствовать о необратимости повреждения механизмов ауторегуляции третьего уровня мозгового кровотока.

Изменение интегральных параметров, отражающих состояние церебральной перфузии тесно связано с воздействием изучаемых факторов риска. Так 65% вариабельности показателя гидродинамического сопротивления связано с влиянием комплекса исследуемых параметров (табл. 39). Известные факторы риска, такие как курение, отягощенная наследственность, возраст, могут способствовать развитию церебральной ангиопатии и росту напряженности стенок мозговых артерий. В то же время статистически значимое влияние гипоксии ($p=0.0002$) может указывать на важную роль недостаточности кислорода в ограничении церебральной перфузии.

Таблица 39 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении гидродинамического сопротивления

N=38	Итоги регрессии: $R^2=0.65$, $p<0.000001$		
	β	SE	p
Intercept	-86	45	0.06
Возраст	-0.2	0.08	0.05

Наследственность	-0.5	1.5	0.8
Курение	-0.8	1.6	0.6
ИАГ	-0.12	0.12	0.3
SpO2	1.9	0.5	0.0002

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Результаты регрессионного анализа позволили установить, что воздействие комплекса изучаемых факторов риска определяют 68% изменений величины внутричерепного давления (табл.40). Статистическая значимость влияния гипоксии на интракраниальное давление ($p=0.0001$) позволяет рассматривать этот параметр в качестве детерминанты нарушений мозговой перфузии.

Таблица 40 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении внутричерепного давления

N=32	Итоги регрессии: $R^2=0.68$, $p<0.000001$		
	β	SE	p
Intercept	5.1	1	0.00007
Возраст	0.003	0.002	0.1
Наследственность	-0.07	0.04	0.09
Курение	0.06	0.04	0.1
ИАГ	0.001	0.003	0.6
SpO2	-0.04	0.01	0.0001

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Ключом к пониманию влияния изучаемых факторов - курения, наследственной предрасположенности, возраста могут являться такие универсальные патофизиологические механизмы как гиперактивация

симпатической нервной системы, активация воспалительного каскада, радикальных и нерадикальных форм кислорода, повреждение гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, реактивное и репаративное фиброзирование, повышение жесткости и снижение эластичности стенок артерий. Указанные процессы могут влиять на повышение давления в сосудах-резисторах, приводить к компенсаторному ремоделированию магистральных артерий головного мозга, нарушению ауторегуляции микроциркуляторного русла. Патология дыхания во сне оказывает аддитивный негативный эффект через ряд гуморальных механизмов: активацию РААС, воспалительного каскада; механических – травматизация сосудистых структур, в т.ч эндотелия, передаточной вибрацией от гортани вследствие усиления дыхательных движений и храпа, повышение венозного давления на фоне изменений внутригрудного давления, которая, в совокупности с гиперволемией, приводит к росту внутричерепного давления и ограничению церебральной перфузии.

Таким образом, результаты проведенного регрессионного анализа указывают на то, что синдром обструктивного апноэ сна способен дополнить перечень факторов риска развития нарушений церебральной гемодинамики. А помимо известных факторов – возраста, курения, неблагоприятной наследственности – следует принимать во внимание индикаторы, отражающие степень тяжести нарушений дыхания во сне, в том числе насыщенность крови кислородом во время сна. Рассматриваемая совокупность факторов риска может отражать не только угрозу развития острых и хронических форм сосудистой недостаточности головного мозга, но и являться детерминантами раннего старения системы церебральной гемодинамики. Полученные нами результаты делают возможным предложение включения исследования состояния церебральной гемодинамики в протоколы динамического мониторинга пациентов с СОАС для оценки рисков развития острых и хронических форм сосудистой недостаточности головного мозга.

4.4 Особенности мозговой гемодинамики у обследованных пациентов с СОАС и ожирением

Необходимость ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений обоснована возможным развитием острых и хронических форм сосудистой недостаточности головного мозга. В этой связи на следующем этапе исследования проводилась оценка состояния системы мозговой гемодинамики у пациентов с нарушениями дыхания во сне, ассоциированными с нарушениями жирового обмена. Результаты оценки структурного и функционального состояния первого и второго уровня сосудистой системы головного мозга представлены в таблице 41.

Таблица 41 - Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней у пациентов с СОАС и ожирением

	Параметр	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
ОСА	Диаметр (мм)	5.5 (5.0; 5.8)	7 (6.2; 8.2)	6.1 (5.7; 6.4)	0.01	0.03
	КИМ (мм)	0.41 (0.3; 0.5)	0.6 (0.5; 0.67)	0.6 (0.4; 0.6)	0.7	0.1
	PSV(см/с)	81.4 (67.1; 95)	74.7(65; 79.4)	78 (71; 94)	0.7	0.4
	EDV(см/с)	31 (28; 35)	23.2 (18; 25)	22 (19; 29)	0.02	0.6
	TAPV(см/с)	42 (37; 46)	33 (31; 39)	31.8 (27; 41)	0.03	0.4
	RI	0.6 (0.5; 0.9)	0.7 (0.7; 1)	0.65 (0.4; 1)	0.4	0.5
	PI	0.5 (0.1; 0.9)	1.4 (0.6; 1.7)	0.8 (0.3; 1.6)	0.001	0.03

BCA	PSV(см/с)	66 (57;71)	56.3 (52;59)	65 (55;72)	0.1	0.5
	EDV(см/с)	28.1 (23;31)	23.4 (21;28)	20.3 (19; 27.5)	0.03	0.4
	TAPV(см/с)	29 (24;32)	32.8 (28;36)	26 (23;31)	0.7	0.2
	RI	0.6 (0.5; 0.9)	0.6 (0.2; 0.9)	0.68 (0.5; 1)	0.9	0.6
	PI	0.9 (0.7; 1.1)	0.6 (0.3; 1.1)	0.8 (0.4; 1.2)	0.5	0.1
ПА	Диаметр (мм)	3.3 (3.1; 3.6)	4.1 (3.6;4.3)	3.2 (3.0; 3.7)	0.01	0.001
	PSV(см/с)	42 (38; 45)	31 (26;39)	40.1 (27; 48.2)	0.06	0.09
	EDV(см/с)	16 (13;18)	12.5 (9;14)	13 (11; 16)	0.01	0.2
	TAPV(см/с)	22 (18; 25)	21 (17;23)	17 (11;19)	0.5	0.4
	RI	0.54(0.3; 0.9)	0.7 (0.2;0.9)	0.52 (0.2;0.9)	0.7	0.5
	PI	0.8 (1; 1.6)	0.7 (0.2; 1.1)	0.8 (1.1; 1.7)	0.9	0.6
CMA	PSV(см/с)	79.1 (70.9; 82.2)	85.5 (79; 88.1)	74.3 (68.9; 81)	0.1	0.5
	EDV(см/с)	38 (34.5; 42)	45.5 (40;47)	33.5 (27.5; 36)	0.04	0.01
	TAPV(см/с)	53 (47.5; 55)	55.5 (51;59)	40.5 (37; 42)	0.04	0.02
	RI	0.55 (0.5; 0.6)	0.5 (0.5;0.7)	0.58 (0.5; 0.62)	0.2	0.4
	PI	0.72 (0.5;0.8)	0.5 (0.4;0.7)	0.95 (0.82;1)	0.03	0.01

Продолжение таблицы 41

ОА	PSV(см/с)	55.1 (48; 59.2)	44.4 (41.2;48)	54.6 (46.8; 59)	0.6	0.4
	EDV(см/с)	31.2 (27; 33)	21.9 (17;24)	27 (25; 31)	0.8	0.6
	TAPV(см/с)	47 (41;50)	30.5 (26;33)	33 (30; 37)	0.02	0.1
	RI	0.6 (0.4; 0.7)	0.5 (0.4;0.5)	0.6 (0.4; 0.7)	0.4	0.4
	PI	0.5 (0.39; 0.7)	0.5 (0.4;0.6)	0.5 (0.4; 0.7)	0.7	0.3

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

При сравнительном анализе значений диаметра и КИМ ОСА у пациентов с СОАС и ожирением выявлен тренд к увеличению просвета и утолщению стенки ОСА как в сравнении с контрольной группой, так и пациентами с изолированным течением СОАС. Так, у тех пациентов, у которых нарушения дыхания во сне протекали на фоне избыточной массы тела, значения диаметра ОСА оказались выше контрольных показателей на 26%, а показателей группы СОАС – на 15%, в то время как толщина КИМ 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 нарушений дыхания во сне.

Дилатация ОСА сопровождалась достоверным снижением конечно-диастолической скорости кровотока от 31 (28; 35) см/с в группе контроля, до 23.2 (18;25) см/с ($p=0.02$) в коморбидной группе и была сопоставима с пациентами с СОАС. Аналогичные данные получены и в отношении снижения усредненной скорости кровотока ОСА в группе коморбидных лиц в сравнении с контролем ($p<0.05$), но не отличающихся от соответствующих значений у пациентов с

изолированным течением СОАС. Декремент EDV и TAPV у пациентов с СОАС и ожирением сопровождался повышением показателей резистивности от 0.5 (0.1; 0.9) в группе здоровых лиц до 1.4 (0.6; 1.7) в группе коморбидных пациентов ($p=0.001$) и оказался достоверно выше, чем у пациентов с СОАС (0,8 (0,3; 1,6) ($p=0.03$). 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 СОАС. Следует отметить, что выявленные изменения носят компенсаторный характер и свидетельствуют о сохранении адаптивного характера миогенного контура ауторегуляции ОСА с 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. При этом, следует отметить, что процесс сосудистого старения будет протекать быстрее, чем среди пациентов с СОАС.

Вместе с тем, в группе пациентов с СОАС и ожирением в каротидном бассейне дистальнее бифуркации ОСА изменения носили однонаправленный характер. Так особенности кровотока ВСА характеризовались снижением EDV от 28,1 (23;31) см/с в группе контроля до 23.4 (21;28) см/с ($p=0.03$) в группе СОАС с ожирением и, наряду с отсутствием роста напряжения стенок, указывали на нарушения миогенной ауторегуляции в группе коморбидных лиц, сопоставимые с группой СОАС. При этом на интракраниальном уровне каротидного бассейна, имеющем более широкий диапазон регуляции, в группе коморбидных лиц в отличие от пациентов с изолированными нарушениями дыхания во сне, 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 ($p=0,04$) на фоне снижения напряжения стенки СМА в сравнении с контролем ($p=0.04$) и

пациентами с изолированным течением СОАС ($p=0.01$). Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что если у пациентов с нарушениями дыхания во сне церебральный кровоток интракраниального отдела каротидного бассейна носит сохраненный 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 ($p=0.01$), так и пациентами с СОАС ($p=0.001$). Вазодилатация магистральной артерии вертебро-базилярного бассейна у пациентов с СОАС и нарушениями жирового обмена была сопряжена со снижением EDV от 16 (13;18) см/с в группе контроля до 12,5 (9; 14) см/с у пациентов с СОАС и ожирением ($p=0.01$), но не отличалась от гемодинамических сдвигов в группе изолированного течения нарушений дыхания во сне. 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 сохраненном резерве регуляции в вертебро-базилярном бассейне на экстракраниальном уровне у пациентов изучаемой группы. В то же время, на интракраниальном уровне, у коморбидных пациентов наблюдались явления дезадаптации, на что указывало снижение TAPV в основной артерии от 47 (41;50) см/с в группе контроля до 30.5 (26; 33) см/с в группе СОАС с ожирением ($p=0.02$) при сопоставимых с контролем показателях напряжения стенки. Аналогичная динамика ранее была выявлена у пациентов с изолированным течением СОАС.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов при сочетании СОАС с ожирением наблюдалось концентрически-эксцентрическое

ремоделирование стенки общей сонной артерии, имевшее более выраженный характер, чем у лиц с изолированными нарушениями дыхания во сне. Наблюдаемое нами увеличение толщины комплекса интима-медиа, рост напряжения стенок артерий, нарушение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки, носивших более выраженный характер при сочетании нарушений дыхания во сне с ожирением, чем при изолированном течении СОАС, можно рассматривать в качестве доводов, свидетельствующих о значимой роли ожирения в раннем сосудистом старении у коморбидных пациентов. При этом функциональная устойчивость миогенной ауторегуляции сосудов каротидного бассейна у коморбидных пациентов была нарушена как на экстра- так и интракраниальном уровнях, что отличало их от пациентов с изолированным течением СОАС, у которых ауторегуляция была ограничена только на экстракраниальном уровне, а именно в бассейне внутренней сонной артерии.

Кровоток в вертебро-базилярном бассейне у пациентов с СОАС и ожирением, также как и у пациентов с СОАС, характеризовался сохраненным диапазоном регуляции на экстракраниальном уровне, и нарушением гомеостатического диапазона на интракраниальном уровне. Церебральная ангиопатия, выявленная у пациентов с СОАС и ожирением, свидетельствующая о раннем старении системы мозговой гемодинамики, может быть связана с патологией микроциркуляции, для исследования которой на следующем этапе нашего исследования были выполнены функциональные тесты.

При анализе гуморально-метаболических резервов ауторегуляции мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности СМА (рисунок 11) в группе коморбидных пациентов отмечена гиперконстрикторная реакция в ответ на тест с гипервентиляцией, которая оказалась достоверно более значимой, чем у пациентов с СОАС: КК составил 34 (20; 48) в группе контроля, 37 (29; 67.5) в группе СОАС+ожирение и 26 (11; 31) в группе СОАС ($p=0.02$ и $p=0.01$ соответственно). При этом следует отметить, что выраженный дефицит дилатации при проведении апноического теста и сдвига напряжения углекислого газа в

сторону повышения его концентрации у пациентов с СОАС и ожирением также оказался значимо выше, чем у пациентов с СОАС (КД составил 28 (19; 34) в группе контроля, 15 (11; 41) в группе СОАС и 9 (-6; 15) в группе коморбидных пациентов, $p < 0.05$). Результирующим эффектом выявленных изменений явился значительный декремент показателя вазомоторной реактивности у лиц с коморбидной ассоциацией СОАС с ожирением, в отличие от пациентов с СОАС (ИВР составил 54 (33; 64) в группе контроля, 47 (29; 61) в группе СОАС и 38.7 (-1.1; 54) в группе СОАС и ожирении $p < 0.05$).

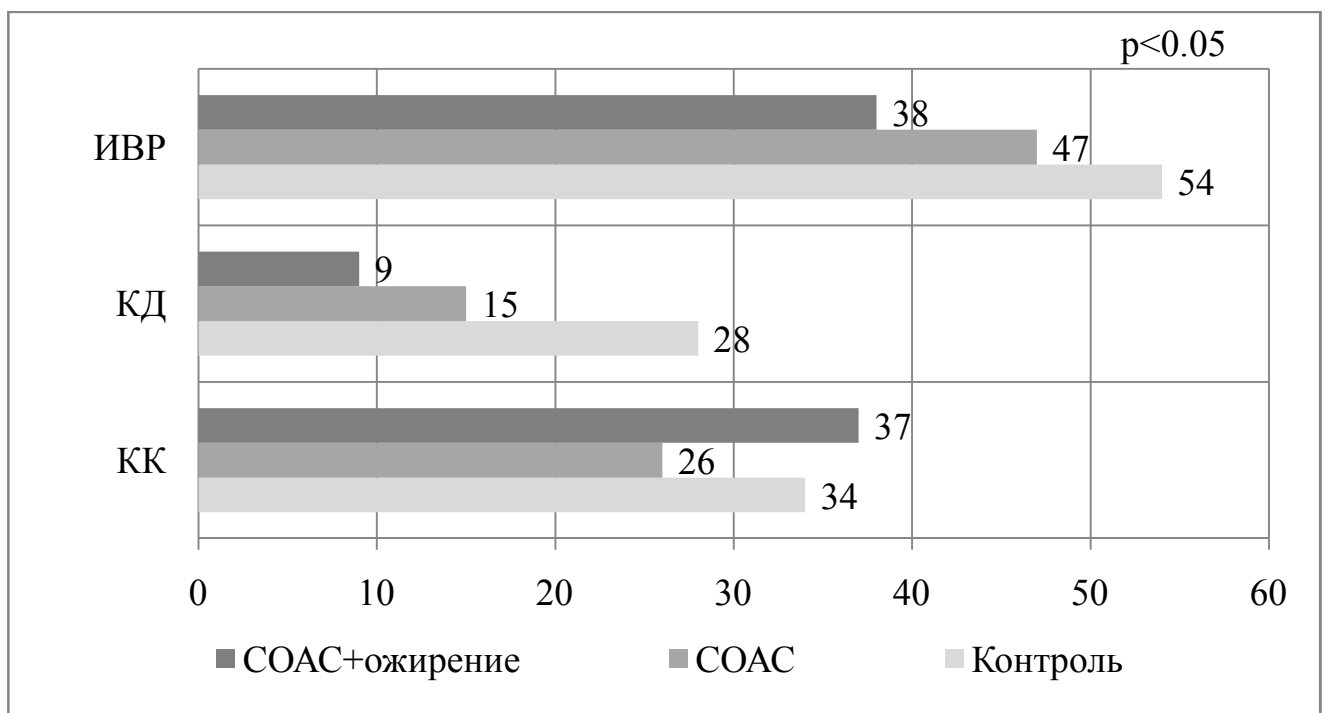


Рисунок 11 - Показатели вазомоторной реактивности средней мозговой артерии

Выявленные особенности состояния цереброваскулярной реактивности указывают на истощение компенсаторных резервов и срыв механизмов ауторегуляции; нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно вызванных нарушением гуморально-метаболических механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, ведущих к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов. Такие изменения указывают на более раннее старение системы мозгового

кровообращения у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации, чем среди лиц с изолированным нарушением дыхания во сне.

На следующем этапе исследования изучались интегральные показатели церебральной гемодинамики (таблица 42). В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с СОАС и ожирением регистрировалось значимое снижение церебрального перфузионного давления как в сравнении с контролем (от 87.5 (81; 89) в группе контроля до 60 (55;61) в группе СОАС с ожирением соответственно; $p=0.04$), так и с пациентами с изолированной формой нарушений дыхания во сне (79,5 (72;88) у пациентов с СОАС и 60 (55;61) в группе СОАС с ожирением соответственно, $p=0.01$). Ограничение мозгового кровотока, более выраженное у пациентов с СОАС и ожирением, чем у лиц с изолированным течением СОАС, может быть связано с более значимым ростом гидродинамического сопротивления интрацеребральных артерий и внутричерепного давления. Обобщающая величина при оценке мозговой гемодинамики – индекс церебрального кровотока – оказался минимальным у пациентов с СОАС и ожирением и значимо отличался как от величины здоровых ($p=0,001$), так и пациентов страдающих изолированным течением СОАС ($p=0,01$).

Таблица 42 – Интегральные показатели церебральной перфузии пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
Церебральное перфузионное давление	87.5 (81; 89)	60 (55;61)	79,5 (72; 88)	0.004	0.01

Продолжение таблицы 42

Показатель гидродинамического сопротивления	1,2 (1; 1,3)	2.1 (1,8; 2,5)	1,6 (1,4; 1,9)	0.01	0.01
Показатель внутричерепного давления	0.49 (0,4; 0,5)	1.2 (0,9; 1,6)	0.76 (0,6; 0,9)	0.01	0.007
Индекс церебрального кровотока	53 (49; 59)	36 (31; 42)	46 (44; 57)	0.001	0.001

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

Таким образом, 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 раннем старении и риске сосудистых нарушений головного мозга, чем среди лиц с изолированным нарушением дыхания во сне.

Особенности венозной гемодинамики способны оказывать влияние на состояние функционального цереброваскулярного резерва. В этой связи на заключительном этапе исследования мозговой гемодинамики оценивался церебральный (рисунок 12) и экстрацеребральный венозный кровоток у пациентов с СОАС и ожирением (таблица 43).

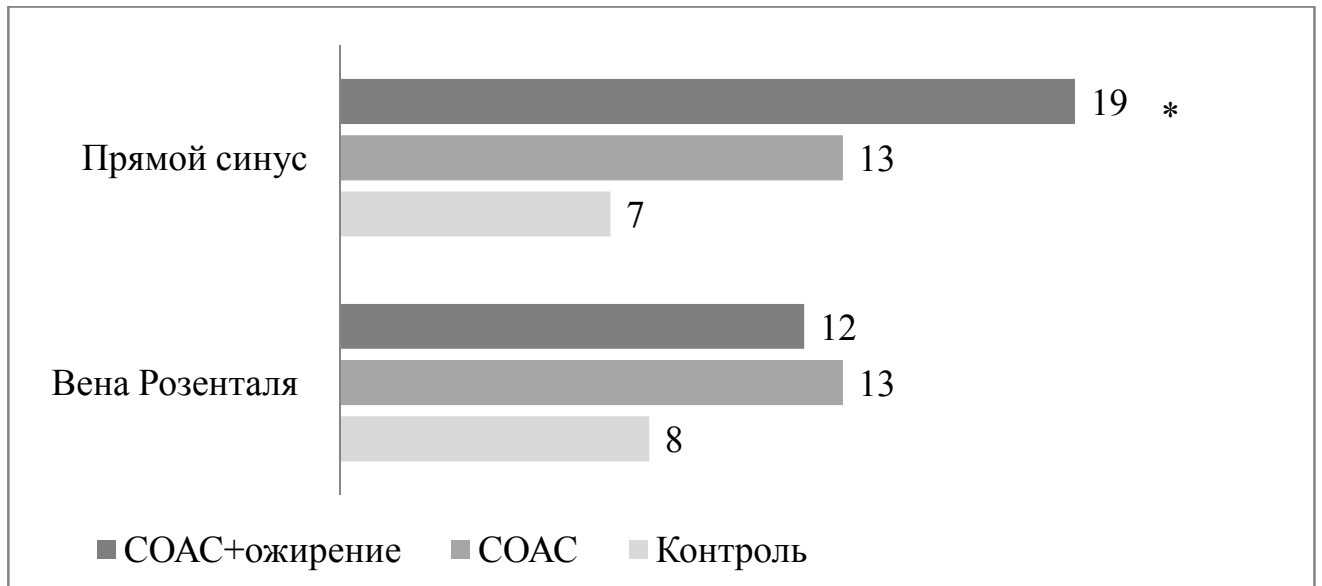


Рисунок 12 - Показатели средней скорости кровотока четвертого структурно-функционального уровня у пациентов с СОАС и ожирением, где * - $p=0.02$ между группой контроля и СОАС +ожирение

Как видно из представленных данных у пациентов с СОАС и ожирением имело место явное повышение линейных скоростей в в глубоких венах головного мозга как в сравнении с контролем ($p=0.02$), так и с пациентами с СОАС.

Выявленные изменения венозного оттока на интрацеребральном уровне у пациентов с СОАС и ожирением сочетались с определенными изменениям кровотока во внутренней яремной вене, наружной яремной вене, позвоночной вене (табл.43).

Таблица 43- Показатели кровотока пятого уровня у пациентов с СОАС и ожирением

	Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N =41	p 1	p 2
ВЯВ	Площадь, см ²	0.7 (0.3;1.1)	1.4 (1.1;1.6)	0.7(0.3;1.0)	0.03	0.01
	ТАРV, см/с	13 (8; 21)	13 (5.5; 27)	16 (6; 29)	0.1	0.1
НЯВ	Площадь, см ²	0.3 (0.07; 0.4)	0.4 (0.1; 0.85)	0.2 (0.09; 0.5)	0.7	0.2

		Продолжение таблицы 43				
	ТАРV, см/с	4.3 (2; 9.4)	3.5 (2; 12.4)	4.4 (2; 11.0)	0.2	0.5
ПВ	Диаметр, см	0.22 (0.12; 0.37)	0.2 (0.14; 1.49)	0.22 (0.1; 0.4)	0.1	0.1
	ТАРV, см/с	4 (1; 19)	8.6 (4; 10)	6 (2; 24)	0.01	0.03

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

Как видно из представленных в таблице данных, скоростные показатели кровотока в системе ВЯВ и НЯВ у пациентов с СОАС и ожирением не отличались от группы контроля и были сопоставимы с пациентами группы с СОАС. Однако, выявленное увеличение площади просвета внутренней яремной вены в группе коморбидных пациентов от 0.7 (0.3;1.1) см² в группе контроля до 1.4 (1,1;1,6) см² в группе коморбидных пациентов (p=0.03), может рассматриваться в качестве доказательств венозного застоя и формирования артериально-венозного типа ангиопатии у пациентов с коморбидной ассоциацией СОАС и ожирения.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по ПВ в группе пациентов с СОАС и ожирением. Между ПВ и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется обширное анастомозирование и в связи с чем позвоночные вены, являясь дополнительным путем оттока от мозга, рассматриваются в качестве разгружающей помпы. Как видно у пациентов исследуемой группы наблюдалось повышение средней скорости кровотока от 4 (1; 19) см/с в группе контроля до 8.6 (4; 10) в группе коморбидных лиц (p=0.01), что отличало пациентов данной группы от пациентов с СОАС, у которых значения этого показателя оказались ниже (6 (2; 24) см/с и 8.6 (4; 10) в группе коморбидных лиц соответственно, p=0.03). Полученные данные могут свидетельствовать о компрессии мостиковых вен, нарушении венозного оттока с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы, компенсаторном повышении линейных скоростей в глубоких венах, что, в целом, отражает затруднение венозного оттока и подтверждает ранее установленное повышение внутричерепного давления и ухудшение церебральной перфузии.

Резюме

Таким образом, результаты проведенного нами исследования состояния церебральной гемодинамики на пяти структурно-функциональных уровнях у пациентов с СОАС и ожирением свидетельствуют о ряде имевших место нарушениях. Так, гемодинамика в сосудах первого уровня характеризовалась формированием эксцентрическо-концентрического ремоделирования общих сонных артерий, имеющего более выраженный характер у коморбидных лиц, чем у пациентов с изолированным течением нарушений дыхания во сне и была сопряжена с нарушением миогенного контура регуляции сосудистого тонуса дистальнее бифуркации, в бассейне внутренней сонной артерии. Кровоток экстракраниального сегмента вертебро-базилярного бассейна у пациентов с сочетанием нарушений дыхания с метаболическими расстройствами характеризовался шунтирующим характером и был сопоставим с данными у пациентов с СОАС. При этом на втором уровне церебральной гемодинамики установлено ограничение ауторегуляции как в средней мозговой артерии, так и основной артерии головного мозга у коморбидных пациентов, в то время как обследованные с изолированным течением СОАС характеризовались лимитированием диапазона допустимых колебаний сосудистого тонуса только в области СМА. Представляется, что возможно патофизиологической основой выявленных изменений у пациентов с СОАС и ожирением является структурная перестройка артерий, рост их жесткости и ригидности в связи с дезорганизацией коллагена и деградацией эластина на фоне активации воспалительного каскада, оксидативного стресса, активации симпатического отдела нервной системы, а также воздействия радикальных и нерадикальных форм кислорода. Результирующим эффектом могут являться развитие артериосклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол. Поражение мелких пенетрирующих сосудов, приводящее к диффузному поражению белого вещества, характеризуется не только их стенозом, но и, что не менее важно, их ареактивностью, в основе, которой может лежать дисфункция эндотелия. Другой возможной причиной нарушений ауторегуляции может являться повреждение

хемо-и барорецепторов, связанных с вибрациями, генерируемыми мягкими тканями верхних дыхательных путей, возникающими в результате форсирования респираторных усилий в конце эпизодов апноэ, передаваемыми на окружающие ткани, в том числе артерии. Амплификация давления вибрации по системе артерий каротидного бассейна может приводить к повреждению рецепторов к кислороду, угольной кислоте на интракраниальном уровне указанного бассейна [124,340,387]. Кроме того, немаловажную роль в нарушении мозговой гемодинамики у вошедших в исследование коморбидных пациентов играет ожирение. Представляется, что воздействие ожирения может реализовываться посредством влияния лептина – полипептида, секретируемого адипоцитами. С одной стороны известно о симпатической стимуляции, опосредованной лептином [63], что может приводить к стойкому спазму сосудов микроциркуляторного русла и ограничивать функциональную устойчивость церебрального кровотока. С другой стороны, существуют доказательства связи лептина с контролем вентиляционной чувствительности к гиперкапнии [36,70]. Повышение продукции лептина у пациентов с ожирением изменяет легочную вентиляцию, что, возможно, позволяет контролировать уровень угольной кислоты [133]. В то же время, Shimura et al. выявили, что более высокая концентрация лептина в сыворотке у пациентов с хронической гиперкапнией не приводит к необходимой аугментации легочной вентиляции [191]. Кроме того, у пациентов с ожирением из-за увеличения висцерального интраабдоминального компартмента жировой ткани наблюдается повышенное внутрибрюшное давление и смещение диафрагмы в краниальном направлении и ограничение легочного дыхательного объема, приводящие к гиперкапнии и гипоксии [15]. Такие данные делают возможным вывод о нарушении чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей к лептину, концентрации угольной кислоты и кислорода у пациентов с СОАС и ожирением и ограничении гуморально-метаболического гомеостаза церебрального кровотока. Указанные особенности приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, обеднению гемодинамического резерва и сужению "коридора" допустимых изменений

перфузии. В результате совокупного влияния СОАС и ожирения мелкие сосуды утрачивают способность расширяться, становится невозможным перераспределение перфузии в пользу активно работающих отделов мозга, а это в свою очередь приводит к их функциональной инактивации, а затем - и к необратимому повреждению и, как следствие, к значимым нарушениям мозгового кровотока, уменьшению церебрального резерва.

Такие изменения могут способствовать регионарному изменению объемного кровотока, переполнению как задней, так и средней черепных ямок у пациентов с СОАС и ожирением и формированием патологических условий для нарушений микроциркуляции и внутричерепной гипертензии, которые и были установлены при исследовании особенностей церебральной гемодинамики третьего уровня. Недостаточность гомеостатического диапазона гуморально-метаболического, наряду с миогенным контуром регуляции интракраниальных сегментов артерий головного мозга, ассоциировалась с ростом гидродинамического сопротивления и снижением церебрального кровотока, более выраженного у коморбидных пациентов. При этом церебральная ангиопатия носила смешанный артерио-венозный характер и характеризовалась повышением внутричерепного давления, переполнением сосудов четверого и пятого уровней мозговой гемодинамики. Поскольку состояния, такие как сердечная недостаточность, хронические болезни легких, опухоли, травмы головного мозга, которые способны приводить к вторичному венозному застою являлись критериями исключения, выявленные нами изменения можно рассматривать в качестве первичной, т.е. дистонической венозной дисгемии. В ее основе находятся нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, приводящие к функциональным расстройствам венозной гемодинамики. По мнению Трошина В.Д. при длительном существовании венозной дистонии существенно изменяется мозговой метаболизм, нарастают явления циркуляторной гипоксии, которые приводят к дальнейшей аугментации венозного застоя и повышению внутричерепного давления [90]. Рост внутрибрюшного давления на

фоне ожирения, потенцируемый утомлением дыхательной мускулатуры, связанным с СОАС, может приводить к повышенному внутригрудному давлению и росту центрального венозного давления и внутричерепного давления [15,16]. Дополнительным механизмом ограничения церебральной перфузии у коморбидных пациентов является, по-видимому, увеличение скорости продукции спинномозговой жидкости, нарушение ее абсорбции, связанное со сдавлением поверхностных венозных пазух вблизи арахноидальных грануляций [274]. С другой стороны, физиологическим ответом на возрастание венозного давления является спазм и закрытие прекапиллярных сфинктеров с целью ограничения капиллярной фильтрации и профилактики отека мозга. Сужение начинается с прекапиллярных артериол и ретроградно распространяется на более крупные артерии. Можно предположить, что продолжительная венозная дисгемия способна замыкать «порочный круг» церебральной ангиопатии, потенцировать ремоделирование сосудов артериального русла головного мозга и нарушение резервов цереброваскулярной реактивности.

Одной из причин нарушений мозговой гемодинамики у коморбидных пациентов могут являться неэффективные дыхательные попытки при СОАС и связанные с ними утомление дыхательной мускулатуры, нарушение чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксии и лимитирование респираторного драйва [163]

В целом, выявленные изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях кровоснабжения мозга указывают на имеющуюся как у пациентов с СОАС и ожирением, так и у пациентов с СОАС артерио-венозную ангиопатию. Однако, большая выраженность при сочетании нарушений дыхания во сне с ожирением, выявленная в нашем исследовании, и литературные данные о необратимости таких нарушений [25,30,83], могут указывать на то, что коморбидные пациенты находятся в зоне повышенного риска развития как абсолютной, так и относительной церебральной недостаточности и указывать на преждевременное сосудистое старение системы церебральной гемодинамики.

4.5 Корреляционные взаимосвязи между параметрами церебральной гемодинамики с нарушениями дыхания и жирового обмена

На следующем этапе исследования проводилось изучение взаимосвязей параметров церебральной гемодинамики с показателями нарушений дыхания во сне и ожирения. Проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 44.

Таблица 44 - Зависимость показателей церебральной гемодинамики от синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения (n=40)

Показатель церебральной гемодинамики	Параметры ожирения			Показатель СОАС	
	ИМТ	ОТ	% жировой ткани	ИАГ, в час	Средняя SpO ₂ , %
КИМ, мм	-0.13	-0.15	-0.29	0.18	-0.43*
Индекс вазомоторной реактивности, ед.	-0.22	-0.22	-0.37*	-0.44*	0.31
Гидродинамическое сопротивление	0.5	0.1	0.43*	0.37*	-0.47*
Церебральное перфузионное давление	-0.15	-0.06	-0.33*	-0.34*	0.4*
Внутричерепное давление	0.1	0.04	0.5*	0.29	-0.37*
Индекс церебрального кровотока	-0.1	-0.1	-0.51*	-0.46*	0.52*

*- различия статистически значимы, $p < 0.05$

Результаты анализа взаимосвязей свидетельствуют об определенном влиянии нарушений дыхания с метаболическими расстройствами на морфо-функциональные сдвиги системы церебрального кровотока у изучаемой категории пациентов. Так, отрицательная корреляция между средней сатурацией

кислорода и толщиной комплекса интима-медиа ($r = -0.43$, $p < 0.05$) может свидетельствовать, во первых о том, что процесс ремоделирования сосудов первого уровня преимущественно связан с нарушениями дыхания во сне, а во вторых, о необходимости учета фактора гипоксии при прогнозировании ремоделирования магистральных артерий головного мозга у пациентов с СОАС и ожирением.

При анализе влияния изучаемых факторов риска на состояние интракраниального сегмента мозговых сосудов получены доказательства воздействия как нарушений дыхания, так и ожирения. Изучение влияния коморбидной патологии позволило определить практически сопоставимое влияние СОАС и ожирения на нарушения ауторегуляции. 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 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 замечен 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 процента 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 ($r = -0.51$) ($p < 0.05$). Представляется, что выявленные нами особенности позволяют рассматривать изучаемую коморбидность в качестве детерминанты раннего сосудистого старения системы мозговой гемодинамики у изучаемых групп пациентов.

Таким образом, выявленные нами взаимосвязи делают возможным прогнозирование повышения риска развития острых и хронических форм недостаточности церебрального кровотока, развития когнитивных нарушений и риска ранней инвалидизации и смертности у изучаемой категории пациентов, а ассоциация СОАС с ожирением может рассматриваться в качестве детерминанты преждевременного сосудистого старения системы мозговой гемодинамики.

4.6 Предикторы изменения церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

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. Зависимыми переменными являлись показатели состояний мозгового кровотока, независимыми – совокупность изучаемых факторов риска, таких как возраст, статус курения, отягощенный семейный анамнез, синдром обструктивного апноэ сна и ожирение.

В результате проведенного анализа установлено, ремоделирование артерий экстракраниального сегмента в каротидном бассейне, а именно общей сонной артерии, связано с влиянием совокупности изучаемых факторов риска. Так третья вариабельности показателя диаметра ОСА и толщины КИМ объясняется влиянием комплекса изучаемых факторов риска (таблица 45, 46). При этом обращает внимание тот факт, что чувствительность в модели диаметра ОСА продемонстрировали как показатель количества остановок дыхания за каждый час

сна ($p=0.04$), так и степень насыщенности крови кислородом ($p=0.02$). Такие результаты делают возможным предположение о том, что помимо известных факторов риска – возраста, отягощенного семейного анамнеза, курения, ожирения – в перечень потенциально модифицируемых факторов риска нарушений церебральной гемодинамики могут быть включены параметры, характеризующие нарушения дыхания во сне.

Таблица 45 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении диаметра общей сонной артерии

N=36	Итоги регрессии: R^2 0.30, $p=0.009$		
	β	SE	p
Intercept	-25.5	12.7	0.05
Возраст	0.007	0.02	0.002
Наследственность	-0.4	0.4	0.4
Курение	0.7	0.4	0.07
ИАГ	0.02	0.02	0.04
SpO2	0.3	0.1	0.02
% жировой ткани	-0.02	0.04	0.9

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Представляется, что ИАГ и средняя сатурация кислорода во время сна могут рассматриваться в качестве детерминант ремоделирования сосудов первого уровня церебральной гемодинамики у коморбидных пациентов с СОАС и ожирением.

Таблица 46 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении толщины комплекса интима-медиа

N=39	Итоги регрессии: R ² 0.33, p=0.004		
	β	SE	p
Intercept	1.2	1.9	0.3
Возраст	0.006	0.003	0.06
Наследственность	0.06	0.06	0.3
Курение	0.05	0.05	0.3
ИАГ	-0.001	0.001	0.4
SpO2	-0.01	0.01	0.4
% жировой ткани	-0.002	0.009	0.9

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R² – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Вариативность величины гидродинамического сопротивления на одну пятую определялось совокупностью сочетанного влияния всех изучаемых факторов, риска, в том числе нарушений дыхания и ожирения (p=0.048) (табл. 47). Возраст пациента, единственный показатель, для которого обнаружена статистическая значимость, может указывать на ограничение ауторегуляторного диапазона и, следовательно, ускоренные темпы сосудистого старения системы церебральной гемодинамики у изучаемой категории пациентов.

Таблица 47 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении показателя гидродинамического сопротивления

N=36	Итоги регрессии: R ² 0.18, p=0.048		
	β	SE	p
Intercept	0.4	0.8	0.6

Возраст	0.02	0.01	0.006
Наследственность	-0.4	0.2	0.1
Курение	0.2	0.2	0.6
ИАГ	0.0002	0.006	0.9
% жировой ткани	0.008	0.02	0.7

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При оценке влияния совокупности изучаемых факторов на показатель индекса вазомоторной реактивности церебрального кровотока нами не было получено статистически значимых моделей. В этой связи была проведена оценка воздействия СОАС и ожирения на изучаемые параметры церебральной гемодинамики методом пошаговой множественной регрессии в которую включались индекс апноэ/гипопноэ, средняя сатурация кислорода, индекс массы тела, окружность талии и процентное содержание жировой ткани. В результате пошагового включения изучаемых предикторов в модель величина индекса церебрального кровотока практически на половину была связана с вариабельностью параметров ожирения и СОАС, из которых наиболее значимыми оказались воздействие гипоксии и процент содержания жировой ткани (табл. 48).

Таблица 48 - Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении индекса церебрального кровотока

N=36	Итоги регрессии: R^2 0.49, p=0.0004		
	β	SE	p
Intercept	-247	98	0.01
SpO2	3.1	0.9	0.003
% жировой ткани	-1.6	0.7	0.02

Окружность талии	0.4	0.2	0.08
------------------	-----	-----	------

β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Для более наглядного представления проведенных расчетов были изучены предикативные величины индекса церебрального кровотока при изменении содержания жировой ткани и насыщения крови кислородом (рис. 13). Так, при окружности талии 100 см, степени сатурации кислорода 95% и содержании жировой ткани 30% прогнозируемая величина индекса церебрального кровотока составит 44 (95% ДИ 37;52) единицы. При снижении сатурации на 5% и сохраняющемся содержании жировой ткани ИЦК составит 29 (95% ДИ 20;38). Тогда как рост содержания жира на 5% при исходном уровне сатурации кислорода 95% приведет к менее выраженному декременту индекса церебрального кровотока до 36 (95% ДИ 25;48) единиц. Суммарное влияние десатурации на 5 % и рост содержания жировых компартментов на 5% приведет к снижению ИЦК до 20 (95% ДИ 11;29) единиц. Такие результаты делают возможным вывод о преобладающем влиянии гипоксии над воздействием жировой ткани на нарушения церебральной гемодинамики.

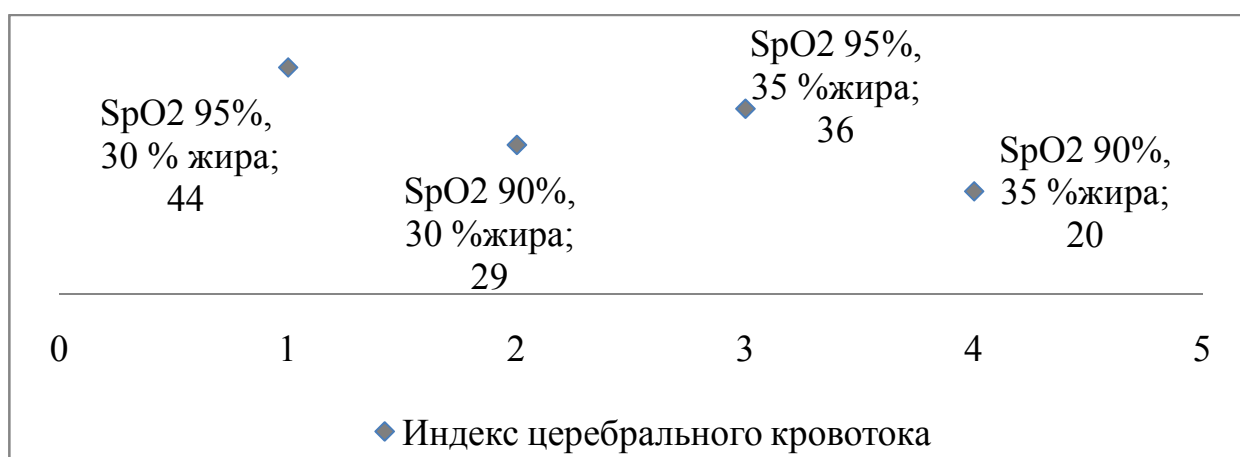


Рисунок 13 - Предсказанные показатели индекса церебрального кровотока у пациентов с СОАС и ожирением

Таким образом, представленные выше результаты свидетельствуют о том, что сочетание нарушений дыхания во сне с ожирением способствует более раннему развитию острых и хронических форм сосудистой недостаточности головного мозга. При этом считаем важным отметить, что установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между дыхательными паузами, сатурацией кислорода, ожирением с изучаемыми параметрами церебральной гемодинамики могут указывать на то, что нарушения церебральной гемоциркуляции зависят в большей степени от вклада нарушений дыхания во сне и ожирения, чем других исследуемых факторов риска таких как возраст, курение, отягощенная наследственность. Клиническая ценность данного факта определяет необходимость совместного терапевтического воздействия на СОАС и ожирение с целью профилактики развития осложнений сосудистой недостаточности головного мозга. Между тем, литературные данные о возможности снижения ИАГ на 50% при снижении массы тела на 10% [10] могут являться предпосылкой к приоритету лечения ожирения над коррекцией нарушений дыхания во сне. Однако, наши данные, указывающие на преобладающее влияние гипоксии на нарушения церебральной гемодинамики, указывают на необходимость изменения парадигмы лечения коморбидных пациентов и важность внимания клинициста к коррекции СОАС, одновременно с лечением ожирения. Достижение целевого показателя массы тела часто имеет долгосрочный характер, а продолжительное лечение ожирения задерживает нормализацию дыхательной функции у коморбидных пациентов. В этой связи, представляется, что синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением можно рассматривать в качестве терапевтической мишени, направленной на профилактику осложнений сосудистой недостаточности головного мозга и раннего васкулярного старения.

4.8 Взаимосвязи центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

4.8.1 Корреляционные взаимосвязи между параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

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 (табл.49).

Таблица 49 - Анализ корреляционных взаимосвязей между параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС (n=41)

Показатель	Д ОСА	КИМ	ИВР	ЦПД	ГДС	ВЧД	ИЦК
ИС ЛП	0.44	0.36	-0.29	-0.41	0.28	0.46*	-0.39
ИС ЛЖ	0.33	0.31	-0.28	-0.22	0.27	0.35	-0.27
КДРи	0.44*	0.46*	-0.7*	-0.66*	0.53*	0.77*	-0.69*
ТМЖП	0.49*	0.43	-0.53*	-0.62*	0.48*	0.64*	-0.59*
ТЗСЛЖ	0.63*	0.5*	-0.55*	-0.65*	0.46*	0.58*	-0.61*
ИММЛЖ	0.31	0.31	-0.64*	-0.44	0.36	0.55*	-0.27
КДОи	0.44*	0.46*	-0.7*	-0.66*	0.53*	0.77*	-0.69*
УО	0.52*	0.46*	-0.68*	-0.8*	0.74*	0.7*	-0.81*
МО	0.49*	0.31	-0.7*	-0.82*	0.78*	0.67*	-0.78*
ФВ	0.09	0.09	0.4	0.06	-0.06	-0.47*	0.03
КСМС	0.54*	0.51*	-0.62*	-0.7*	0.64*	0.59*	-0.61*
ИСИР	-0.49*	-0.45*	0.43	0.34	-0.44	-0.49*	0.38
КДД	0.3	0.31	-0.56*	-0.58*	0.62*	0.68*	-0.66*
КДНС	0.2	0.25	-0.55*	-0.5*	0.57*	0.65*	-0.61*
Е/А	-0.12	-0.12	0.09	0.25	-0.34	-0.29	-0.13

*- различия статистически значимы, $p < 0.05$

В результате проведенного анализа установлены тесные взаимосвязи между структурно-геометрическим, функциональным состоянием сердца и особенностями мозгового кровотока. Так, диаметр общей сонной артерии коррелировал как со структурными изменениями сердца, такими как увеличением толщины межжелудочковой перегородки ($r=0,49$, $p<0.05$), задней стенки ЛЖ ($r=0,63$, $p<0.05$), линейным размером ЛЖ в диастолу ($r=0,44$, $p<0.05$), так и показателями насосной функции сердца, такими как КДО и ($r=0,44$, $p<0.05$), УО ($r=0,52$, $p<0.05$), МО ($r=0,49$, $p<0.05$). Возможно, что увеличение просвета общей сонной артерии может не только носить адаптивный характер, как указывалось ранее, связанный с повышением сопротивления на третьем уровне мозгового кровообращения, направленный на компенсаторную дилатацию ОСА с целью обеспечения постоянства объемного кровотока на интракраниальном уровне, но и, по всей видимости, может быть связан с объемной перегрузкой левых камер сердца, обусловленных с одной стороны постоянными сдвигами внутригрудного давления на фоне эпизодов коллапса верхних дыхательных путей и следующих за ними форсированных респираторных событий, повышением венозного возврата, а с другой стороны – гиперактивацией симпатического отдела нервной системы на фоне гипоксии, ростом частоты сердечных сокращений и повышением минутного объема кровообращения.

Процессы ремоделирования сердца и церебральных сосудов протекающие синхронно, по всей видимости, способны потенцировать друг друга. Так рост толщины КИМ, в основе которого могут находиться сходные с гипертрофией ЛЖ (ТЗСЛЖ $r=0,5$, $p<0.05$) патофизиологические механизмы, такие как повреждение гладкомышечных клеток свободными радикалами, активация воспалительного каскада, реактивное и репаративное фиброзирование, может приводить к сужению просвета сосудов, повышению периферического сосудистого сопротивления и повышению конечно-систолического миокардиального стресса ($r=0,51$, $p<0.05$). Таким образом, ремоделирование сосудов может оказывать аддитивное негативное влияние на ремоделирование левых камер сердца (ИСИР

($r=0,-045$, $p<0.05$), и способствовать более быстрому развитию хронической сердечной недостаточности.

Важно отметить, что сократительная способность миокарда связана обратной корреляцией с показателем внутричерепного давления (ФВ и ВЧД ($r=-0,47$, $p<0.05$)). Такая особенность делает возможным прогнозирование ухудшения перфузии головного мозга при срыве адаптации и развитии хронической сердечной недостаточности.

В свою очередь показатель индекса вазомоторной реактивности тесно связан с показателями гипертрофии ЛЖ (ТМЖП ($r=-0,53$, $p<0.05$), ТЗСЛЖ ($r=-0,55$, $p<0.05$), ИММЛЖ ($r=-0,64$, $p<0.05$), наряду со значениями насосной функции сердца (КДОи ($r=-0,7$, $p<0.05$), УО ($r=-0,68$, $p<0.05$), МО ($r=-0,7$, $p<0.05$)). Выявленные особенности позволяют судить о том, что гипертрофия миокарда левого желудочка и изменения насосной функции сердца способны потенцировать нарушения мозговой гемодинамики на микроциркуляторном уровне. Патолофизиологически сужение диапазона ауторегуляции церебрального резерва может быть связано как с повышенной нагрузкой объемом, так и повышенной ригидностью сосудов-резисторов. Рост жесткости стенок камер сердца, по видимому, происходит коллинеарно с повышением ригидности сосудов мозга, о чем свидетельствуют корреляции ИВР с показателями диастолической дисфункции (КДД ($r=-0,56$, $p<0.05$), КДНС ($r=-0,55$, $p<0.05$)).

Снижение эластичности и повышение жесткости стенок камер сердца и сосудов приводит к повышению гидродинамического сопротивления, росту внутричерепного давления и снижению церебральной перфузии, о чем свидетельствуют показатели корреляции между показателями диастолической функции и указанными интегральными параметрами церебральной гемодинамики.

Выявленные корреляции позволяют судить о тесных взаимосвязях между центральной и церебральной гемодинамикой. Протекающие одновременно

процессы ремоделирования сердца и сосудов могут носить как компенсаторно-приспособительный характер, например дилатация общей сонной артерии в ответ на повышенный объемный кровоток, так и отягощающий характер. Так повышение толщины комплекса интима-медиа, жесткость сосудов может приводить к росту периферического сосудистого сопротивления, повышению конечно-систолического миокардиального стресса и более быстрому развитию хронической сердечной недостаточности. Снижение фракции выброса, в свою очередь, приводит к повышению внутричерепного давления, снижению церебральной перфузии и, таким образом, замыкает порочный круг.

4.8.2 Корреляционные взаимосвязи между системами центральной и церебральной гемодинамики при коморбидном сочетании СОАС с 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 (табл.50).

Таблица 50 - Анализ корреляционных взаимосвязей между параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС и ожирением(n=40)

Показатель	Д ОСА	КИМ	ИВР	ЦПД	ГДС	ВЧД	ИЦК
ИС ЛП	-0.2	-0.3	0.4	0.2	-0.4	-0.2	0.3
ИС ЛЖ	-0.1	-0.3	-0.1	-0.1	0.07	0.05	-0.1
КДРи	0.3*	0.4*	0.06	-0.4*	0.1	0.5*	-0.3
ТМЖП	0.5*	0.4*	-0.1	-0.2	0.4*	0.4*	-0.4*
ТЗСЛЖ	0.4*	0.4*	-0.2	-0.2	0.5*	0.4*	-0.5*
ИММЛЖ	0.3	0.3*	-0.4*	-0.3	0.5*	0.3	-0.5*
КДОи	0.03	0.3	-0.3	-0.4*	0.4*	0.2	0.5*

УО	0.05	0.2	-0.4*	-0.5*	-0.2	0.3*	-0.2
МО	-0.1	0.1	0.2	-0.2	-0.006	-0.02	0.3
ФВ	-0.07	-0.2	0.08	-0.14	-0.56*	0.0009	0.3
КСМС	0.5*	0.5*	0.3	-0.2	0.3	0.5*	-0.3
ИСИР	-0.09	-0.2	0.5*	0.25	-0.5*	-0.3	0.4*
КДД	0.4*	0.3	-0.4*	-0.5*	0.4*	0.4*	-0.5*
КДНС	0.2	0.008	-0.2	-0.4*	0.09	0.2	-0.3*
Е/А	-0.4*	-0.5*	0.5*	0.4*	-0.3	-0.4*	0.4

*- различия статистически значимы, $p < 0.05$

В результате проведенного анализа были установлены определенные взаимосвязи между нарушениями центральной и церебральной гемодинамики. Так положительные корреляции между толщиной комплекса интима-медиа и параметрами, характеризующими развитие гипертрофии левого желудочка – ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ ($r=0.4$, $p<0.05$) – могут указывать на общность патогенетических механизмов. С одной стороны ремоделирование артерий, артериосклероз приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, повышению постнагрузки, следствием чего является развитие гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка. С другой стороны, универсальные патогенетические механизмы – симпатoadренальная гиперактивация, экспрессия цитокинов воспалительного каскада, оксидативный стресс, гликирование белков – могут приводить как в 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 ПГДС.

Существующая на фоне коморбидной ассоциации СОАС с ожирением объемная перегрузка вносит, по нашему мнению, аддитивный негативный эффект в нарушения церебральной гемодинамики, о чем явствует взаимосвязь между УО и ИВР ($r=0.4$, $p<0.05$), что может свидетельствовать о формировании церебральной ангиопатии на фоне ареактивности мозговых артериол. В то же время, повышение ударного объема у пациентов с ожирением и СОАС связано с повышением внутричерепного давления ($r=0.3$, $p<0.05$) и 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 из-за увеличения висцерального интраабдоминального компартмента жировой ткани, которое препятствует венозному возврату из мозга [274]. Истощение допустимых ауторегуляторных механизмов, нарушение венозного оттока, рост гидродинамического сопротивления закономерно сопряжены со снижением интегрального показателя эффективности мозговой перфузии – индекса церебрального кровотока, который находился в прямых взаимосвязях с развитием гипертрофии стенок ЛЖ и его объемной перегрузкой.

Напряжение компенсаторно-адаптационных механизмов сердца взаимосвязано с ростом гидродинамического сопротивления, о чем свидетельствуют взаимосвязи между ИСИР и ГДС ($r=0.5$, $p<0.05$), повышением внутричерепного давления (корреляции между КСМС и ВЧД ($r=0.5$, $p<0.05$), и ареактивности мелких сосудов (корреляции между КСМС и ИВР $r=0.5$, $p<0.05$). 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 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 ($r=0.5$, $p<0.05$). 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 и конечно-диастолического давления с величинами гидродинамического сопротивления, внутричерепного давления, индекса вазомоторной реактивности и церебрального кровотока, и, таким образом, замыкать порочный круг развития нарушений церебральной гемодинамики.

Таким образом, выявленные нами тесные взаимосвязи между системой центральной и церебральной гемодинамики у коморбидных пациентов с СОАС и ожирением свидетельствуют о патогенетической общности происходящих процессов ремоделирования миокарда левого желудочка и сосудов мозга и позволяют прогнозировать развитие острых и хронических форм недостаточности церебральной гемодинамики у пациентов со структурно-геометрической перестройкой левых камер сердца, признаками систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

ГЛАВА 5

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ

Одной из причин сердечно-сосудистой смертности по мере старения являются нарушения ритма и проводимости. Очевидными патофизиологическими причинами дисритмий являются хроническое наизкоактивное асептическое воспаление, сопряженное со старением, фиброзирование рабочего и проводящего миокарда. Хотя нарушения ритма, ассоциированные с возрастом, такие как фибрилляция предсердий, суправентрикулярные тахикардии, блокады сердца, желудочковые эктопические ритмы, являлись критериями исключения из исследования, представляется интересным оценить маркеры развития аритмий и сердечной смерти, а именно вариабельности сердечного ритма, электрическую стабильность миокарда у изучаемых групп пациентов.

5.1 Электрофизиологическое ремоделирование миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

С целью оценки электрического состояния миокарда левого желудочка на следующем этапе нашего исследования был проведен анализ показателей электрической нестабильности миокарда, который включал в себя изучение вариабельности сердечного ритма, интервала QT, поздних желудочковых потенциалов и микроальтернации зубца T.

Анализ показателей автономной нервной системы в исследуемых группах (табл. 51) свидетельствует о достоверном повышении общей мощности спектра от 3329 (2081; 4117) в группе контроля до 6513 (3811; 7581) в группе пациентов с СОАС соответственно ($p=0.007$). Выявленная особенность может рассматриваться в качестве свидетельства о повышении суммарной активности вегетативного влияния на сердечный ритм. Снижение показателя HF от 1074 (807; 1211) в группе контроля до 599 (147; 799) у пациентов с СОАС соответственно ($p=0.01$) указывает на сокращение влияния парасимпатического отдела вегетативной

нервной системы, а рост значений LF от 1321 (1093;1588) в группе контроля до 1882 (790; 2140) мс^2 в группе СОАС ($p=0.04$) свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы. Вполне ожидаемым было снижение нормализованных показателей HF п.у. (от 26.1 (17; 31) в контроле до 12.5 (9; 19) у пациентов с СОАС соответственно, $p=0.02$), и рост значений LF п.у. (от 56 (47;61) у контрольной группы до 77 (58;79) у пациентов с СОАС соответственно, $p=0.01$). При этом рост соотношения LF/ HF от 1.7 (0,8; 2.3) в группе здоровых лиц до 6.2 (4.9; 8.5) в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне ($p=0.03$) подтверждает сдвиг баланса влияния автономной нервной системы в сторону симпатической составляющей.

Таблица 51 - Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N=41	p
Total Power, мс^2	3329 (2081; 4117)	6513 (3811; 7581)	0.007
HF, мс^2	1074 (807; 1211)	599 (147; 799)	0.01
LF, мс^2	1321 (1093; 1588)	1882 (790; 2140)	0.04
VLF, мс^2	1897 (983; 2161)	4031 (2919; 5471)	0.02
HF п.у.	26.1 (17; 31)	12.5 (9; 19)	0.02
LF п.у.	56 (47; 61)	77 (58; 79)	0.01
LF/ HF	1.7 (0,8; 2.3)	6.2 (4.9; 8.5)	0.03

В то же время, помимо колебаний модуляций симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у пациентов с СОАС отмечено повышение вклада очень-низкочастотных модуляций (VLF) в повышение общей мощности спектра. Так, колебания в диапазоне частот 0,003-0,04 Гц составили 1897 (983;2161) в группе здоровых лиц, в то время как в группе пациентов с СОАС этот показатель составил 4031 (2919; 5471) ($p=0.02$). Такая особенность свидетельствует о переходе на более низкий уровень регуляции

сердечного ритма и повышении вклада гуморально-метаболических влияний, таких как уровень гормонов, данные хеморецепторов и другие, что свойственно пациентам пожилого и старческого возраста [258].

Таким образом, результаты исследования состояния автономного контура регуляции деятельности сердца свидетельствуют о напряженности механизмов адаптации, при этом рост значений энергетического спектра волн очень медленного периода может рассматриваться не только как аргумент преждевременного старения пациентов с нарушениями дыхания во сне, но и фактор риска истощения вегетативного обеспечения деятельности сердца со сдвигом его регуляции с рефлекторного уровня на более низкий – гуморально-метаболический, который в меньшей степени способен обеспечивать компенсаторные возможности гомеостаза.

При анализе показателей, характеризующих процесс деполяризации – поздних желудочковых потенциалов (табл. 52) - нами не было выявлено статистически значимых различий у пациентов контрольной группы и СОАС. Оценка фазы реполяризации позволила установить изменение variability интервала QT. Так, продолжительность среднего скорректированного интервала QT имела тенденцию к повышению у пациентов с СОАС (401 (390; 427) в группе контроля и 420 (402; 430) в группе СОАС соответственно, $p=0.6$), в совокупности с увеличением показателя дисперсии QT с 27 (11; 65) в группе контроля до 50 (23; 73) в группе СОАС соответственно, $p=0.03$).

Таблица 52 - Показатели электрической нестабильности миокарда у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС N =41	p
TotalQRS	88 (79; 101)	94 (76; 119)	0.7
Las40	22.7 (21; 26)	27.7 (22; 25,6)	0.9

rMS 40	31 (19; 39)	30.3 (19; 38)	0.4
TWA	11 (8;14)	9.4 (6,9; 14)	0.1
QTd	27 (11; 65)	50 (23; 73)	0.03
QTc	401 (390; 427)	420 (402; 430)	0.6

p – различия между группой контроля и группой СОАС

Выявленная особенность указывает на электрическую нестабильность миокарда, связанную с гетерогенностью процессов деполяризации и может рассматриваться в качестве фактора риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма при прогрессировании СОАС.

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

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ состояния вариабельности сердечного ритма и электрической стабильности миокарда у пациентов с СОАС и ожирением (табл.53). При оценке вариабельности сердечного ритма у пациентов с СОАС и ожирением обращает на себя внимание факт повышения общей мощности спектра в обеих клинических группах в сравнении со здоровыми лицами (от 3329 (2081; 4117) мс^2 в группе контроля к 6513 (3811; 7581) мс^2 в группе пациентов с СОАС ($p=0.007$) и 5613 (4882;6722) мс^2 в группе СОАС+ожирение, $p=0.01$).

Таблица 53 - Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС+ ожирение n =40	Группа СОАС n =41	p 1	p 2
LF/HF	1.7 (0.8; 2.3)	13.2 (11.2; 17)	6.2 (4.9; 8.5)	0.02	0.001

Total Power, мс ²	3329 (2081; 4117)	5613(4882;6722)	6513 (3811; 7581)	0.03	0.01
HF, мс ²	1074 (807; 1211)	342 (284; 417)	599 (147; 799)	0.02	0.004
LF, мс ²	1321 (1093; 1588)	2166 (1681; 2991)	1882 (790; 2140)	0.04	0.01
VLF, мс ²	1897 (983; 2161)	3646 (2892; 4233)	4031 (2919; 5471)	0.9	0.02
HF n.u.	26.1 (17; 31)	9 (7; 10)	12.5 (9; 19)	0.1	0.007
LF n.u.	56 (47; 61)	85 (81; 92)	77 (58; 79)	0.04	0.03

p 1 – различия между группой СОАС+ожирениеи группой контроля, p2 –различия между группой СОАС и группой СОАС+ожирение

Рост общей мощности связан с повышением симпато-адреналовых влияний, имеющих максимальную выраженность в группе коморбидных лиц (1321 (1093;1588) мс² в группе контроля до 1882(790; 2140) мс² в группе СОАС и 2166 (1681;2991) мс² в группе СОАС+ожирение, p=0.01), что подтверждается нормализованными показателями (56 (47;61) в группе контроля, 77 (58; 79) в группе СОАС , p=0.04, и 85 (81; 92) в группе коморбидных пациентов, p=0.03), а также увеличением значения энергетического спектра волн очень медленного периода (1897 (983;2161) в группе здоровых лиц, 4031 (2919;5471) в группе СОАС (p=0.01) и 3646 (2892;4233) в группе коморбидных пациентов (p=0.02). Последний показатель указывает на нейрокардиопатию и энергодефицит в обеих клинических группах и свойственен лицам пожилого и старческого возраста [57].

Рост симпатического и нейро-гуморального влияния был сопряжен с декрементом активности парасимпатического воздействия (HF n.u. 26.1 (17; 31), 12.5 (9; 19), и 9 (7;10) соответственно, p=0,007). А в целом, тенденция к сокращению общей мощности спектра у коморбидных лиц, в сравнении с пациентами, у которых нарушения дыхания во сне протекали на фоне нормальной

массы тела, по видимому, связана с ослаблением вегетативного влияния на сердечный ритм при ассоциации СОАС с ожирением и аугментацией воздействия церебральных эрготропных модуляций, о чем свидетельствует показатель LF/HF (1.7 (0,8; 2.3) в группе контроля, 6.2 (4.9; 8.5) в группе СОАС и 13.2 (11.2; 17) в группе СОАС+ ожирение, $p=0.009$ и $0,001$ соответственно).

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.

При оценке состояния электрической стабильности миокарда у пациентов с коморбидной ассоциацией СОАС и ожирения были установлены определенные особенности (табл.54)

Таблица 54 - Показатели нестабильности миокарда у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N=30	Группа СОАС+ ожирение N=40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
TotalQRS	88 (79; 101)	91 (82; 96)	94 (76; 119)	0.7	0.1
Las 40	22.7 (21; 26)	29.3 (22; 34)	27.7 (22; 25,6)	0.9	0.1
RMS 40	31 (19; 39)	47 (41; 57)	30.3 (19; 38)	0.04	0.03
TWA	11 (8; 14)	16 (12; 21)	9.4 (6,9; 14)	0.01	0.04

Продолжение таблицы 54

QTd	27 (11; 65)	6 (3; 11)	50 (23; 73)	0.001	0.003
QTc	401 (390; 427)	424 (401; 435)	420 (402; 430)	0.3	0.1

p 1 – различия между группой СОАС+ожирениеи группой контроля, p2 –различия между группой СОАС и группой СОАС+ожирение

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 (31 (19; 39) у здоровых, 30.3 (19; 38) у пациентов с СОАС и 47 (41; 57) в группе СОАС+ожирение, $p=0.04$) может рассматриваться в качестве возможного фактора риска развития кардиального синдрома X.

Маркеры электрической нестабильности миокарда характеризовались преимущественными сдвигами реполяризации миокарда. Так показатель микровольтной альтернации зубца Т не различался между группой здоровых и пациентов с СОАС (11 (8;14) мкВ и 9.4 (6,9; 14) мкВ соответственно, $p=0.1$), в то время как 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 от 401 (390; 427) мс в группе здоровых к 420 (402; 430) мс в группе СОАС и 424 (401; 435) мс в группе коморбидных лиц ($p>0.05$) и сопровождалась ростом дисперсии QT в группе СОАС (от 27 (11;65) в группе здоровых к 50 (23;73) в группе СОАС, $p=0.03$). В то время как коморбидность СОАС с ожирением была связана, напротив, с ограничением вариабельности интервала QT (6 (3; 11), $p=0.001$). Удлинение интервала QT наряду с сокращением его вариабельности может являться результатом сдвига ВСР в сторону метаболических модуляций и ограничением

адаптации источника ритма к изменениям гомеостаза. Рассмотренные ранее литературные данные о взаимосвязи между описываемыми особенностями и нарушениями функции синусового узла могут указывать на возможность развития синдрома слабости синусового узла в виде брадикардии и ригидности ритма у коморбидных пациентов.

Таким образом, маркеры электрической нестабильности свидетельствуют об аддитивном негативном вкладе ожирения в коморбидной ассоциации с СОАС, заключающемся в преимущественной гетерогенности процессов реполяризации, а ассоциация нарушений дыхания во сне с избыточной массой тела может являться фактором риска развития кардиального синдрома Х и дисфункции синусового узла.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТНОГО РЕАГИРОВАНИЯ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ

С учетом выявленных ранее нарушений церебральной гемодинамики оценка когнитивного статуса и изучение особенностей личностного реагирования пациентов изучаемых клинических групп может стать источником новых данных о ранних маркерах дементных нарушений на фоне СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением. В этой связи на следующем этапе нашего исследования проведен анализ состояния когнитивного и психологического статусов.

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

При оценке особенностей состояния когнитивной сферы и личностного реагирования (табл.55) в исследуемой группе пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна не выявлено грубых тревожно-депрессивных акцентуаций в эмоциональной сфере.

Таблица 55 - Особенности когнитивного состояния и личностного реагирования у пациентов с СОАС

Показатель	Группа контроля N=30	Группа с СОАС N =41	p
Тревожность, баллы	6 (5;7)	6.5 (5; 7)	0.8
Депрессия, баллы	5 (4; 6)	5.5 (5;7)	0.6
MMSE, баллы	28 (27,5; 29)	28 (27; 29)	0.1
Тест Дюбуа, баллы	10 (9;11)	9 (8;11)	0.09
Тест Шульте, баллы	25.5 (23;27)	38 (29;45)	0.02

При оценке когнитивной продуктивности по шкале MMSE результаты клинической группы статистически не отличались от величин группы контроля

(28 (27,5; 29) и 28 (27; 29), $p > 0.05$). Такие особенности указывают на отсутствие средних и тяжелых дементных нарушений. Однако, с учетом того, что по литературным данным, шкала MMSE может являться недостаточно чувствительной к легким нарушениям, нами была проведена серия тестов для выявления додементных расстройств. В результате анализа установлено сохраненное непосредственное и отсроченное воспроизведение, которое может рассматриваться в качестве аргумента о сохранении краткосрочной и долгосрочной памяти, вследствие чего можно предполагать более позднее присоединение мнестических нарушений. Вместе с тем, в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне был выявлен сниженный уровень концентрации произвольного внимания (25.5 (23;27) и 38 (29;45) в контрольной и группе СОАС соответственно, $p = 0.02$), что может рассматриваться в качестве довода о раннем старении изучаемой категории пациентов.

Таким образом, влияние нарушений дыхания во сне связано с ограничением нейродинамической составляющей когнитивной деятельности, при сохраненных эмоциональной и мнестической функций. Результирующим эффектом выявленного нарушения поддержания внимания может являться снижение бдительности, которое способно приводить к неблагоприятным, в т.ч. летальным последствиям, например автомобильным катастрофам, и, таким образом, носить социальную опасность. А пациенты, занятые на социально опасных видах труда (машинисты поездов, пилоты, водители, авиадиспетчеры) при наличии СОАС должны быть направлены на исследование когнитивной сферы и требуют незамедлительной коррекции нарушений дыхания во сне.

6.2 Особенности личностного реагирования и когнитивный статус у пациентов с СОАС и ожирением

Эмоциональная сфера пациентов с СОАС, протекавшей на фоне избыточной массы тела, характеризовалась субклинической тревожностью как в сравнении со здоровыми лицами, так и с пациентами с СОАС с нормальной массой тела (6 (5;7) в группе контроля, 6.5 (5; 7) в группе СОАС и 8.5 (7;9,5) в

коморбидной группе, $p=0.03$) (табл. 56). По шкале депрессивных состояний группы статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 56 - Особенности когнитивного состояния и личностного реагирования у пациентов с СОАС и ожирением

Показатель	Группа контроля N =30	Группа СОАС+ ожирение N =40	Группа СОАС N=41	p 1	p 2
Тревожность, баллы	6 (5;7)	8.5 (7; 9,5)	6.5 (5; 7)	0.02	0.03
Депрессия, баллы	5 (4; 6)	6.5 (5.5;7.5)	5.5 (5;7)	0.8	0.5
MMSE, баллы	28 (27,5; 29)	28.5 (27; 29)	28 (27; 29)	0.7	0.7
Тест Дюбуа, баллы	10 (9;11)	7 (6; 7.5)	9 (8; 11)	0.04	0.04
Тест Шульте, баллы	25.5 (23; 27)	41.5 (34; 54)	38 (29; 45)	0.03	0.02

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

Склонность к субклинической тревожности не сопровождалась выраженными ограничениями мыслительной сферы по шкале MMSE. При этом мнестические нарушения при ассоциации СОАС с ожирением формируются раньше, чем при изолированном течении СОАС (10 (9;11) в группе контроля, 9 (8;11) в группе СОАС и 7 (6; 7.5) в группе сочетанной патологии соответственно, $p=0.04$), что может указывать на более быстрые темпы старения. При этом, в обеих клинических группах, по сравнению со здоровыми, отмечены утомляемость и истощаемость произвольного внимания (25.5 (23; 27), 38 (29; 45) и 41.5 (34; 54) соответственно, $p=0.02$), при этом коморбидность СОАС с ожирением оказывает

дополнительный неблагоприятный вклад на снижение концентрации внимания ($p=0.03$).

Таким образом, вклад коморбидной ассоциации нарушений дыхания во сне с ожирением в когнитивное состояние и личностное реагирование носит аддитивный негативный характер, характеризующийся развитием субклинической тревожности, ограничением нейродинамической и мнестической составляющей когнитивной деятельности. В целом, пациенты с изучаемой коморбидностью могут находиться не только в зоне социального риска, в связи со снижением возможности длительного поддержания внимания, но и испытывать ограничения в профессиональной и бытовой сферах по причине развития мнестических нарушений.

Резюмируя, можно предполагать, что когнитивные нарушения у пациентов с СОАС, а также при ассоциации с ожирением, могут носить латентный характер и не выявляться при обследовании с помощью рутинных тестов, например MMSE. Вместе с тем, социальные угрозы, профессиональные и бытовые ограничения, к которым способна приводить патология дыхания во сне и ожирение, обосновывают необходимость исследования когнитивного статуса и личностного реагирования. Представляется, что профилактика, своевременная диагностика и ранняя инициация терапии может приводить к улучшению индивидуального прогноза, а с учетом распространенности СОАС и ожирения в масштабе системы здравоохранения страны - к снижению инвалидизации и смертности.

ГЛАВА 7

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕМ**7.1 Биологический возраст и темпы старения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением**

Одним из ранних доклинических признаков старения является нарушение ауторегуляции и ограничение адаптационного гомеостатического диапазона [3,24,39]. В этой связи на следующем этапе исследования нами было проанализировано состояние адаптационного потенциала у пациентов с СОАС и СОАС в ассоциации с ожирением (рис.14).

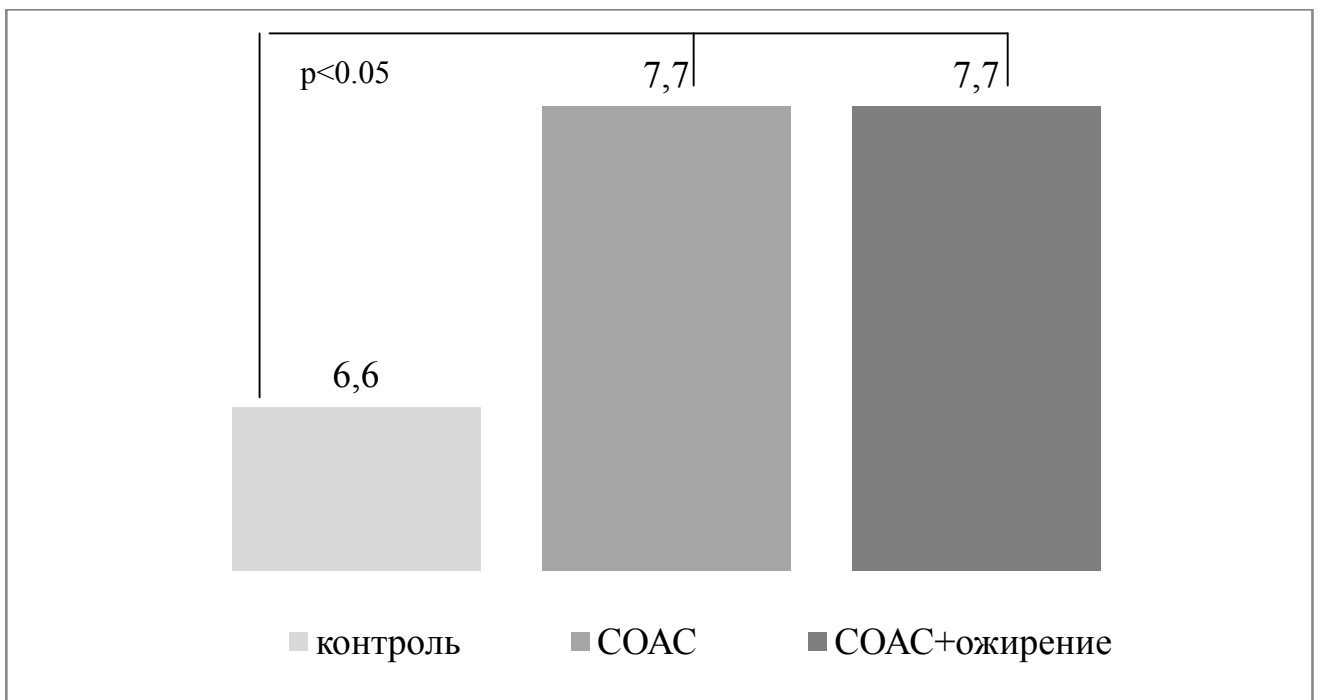


Рисунок 14 - Состояние адаптационного потенциала пациентов исследуемых групп

Медиана показателей адаптационного потенциала группы контроля, которая составляла 6,6 (6,1; 7) единиц и соответствовала сохраненному уровню ауторегуляторных реакций, была статистически значимо ниже медиан обеих

клинических групп, которые составили 7,7 (7,4; 8,2) в группе СОАС ($p=0.02$) и 7,7 (7; 8,3) в группе коморбидных пациентов соответственно, ($p=0.03$) и свидетельствовали о напряжении механизмов адаптации у данной категории больных. При этом мы не выявили различий в состоянии адаптации между пациентами с изолированным течением СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением. Такие результаты могут рассматриваться в качестве фактического довода об ограничении адаптационного гомеостатического диапазона и свидетельствовать о преждевременном старении у пациентов изучаемых групп.

С целью оценки темпов старения у исследуемых категорий пациентов нами был проведен анализ показателя биологического возраста в клинических группах (рис.15).

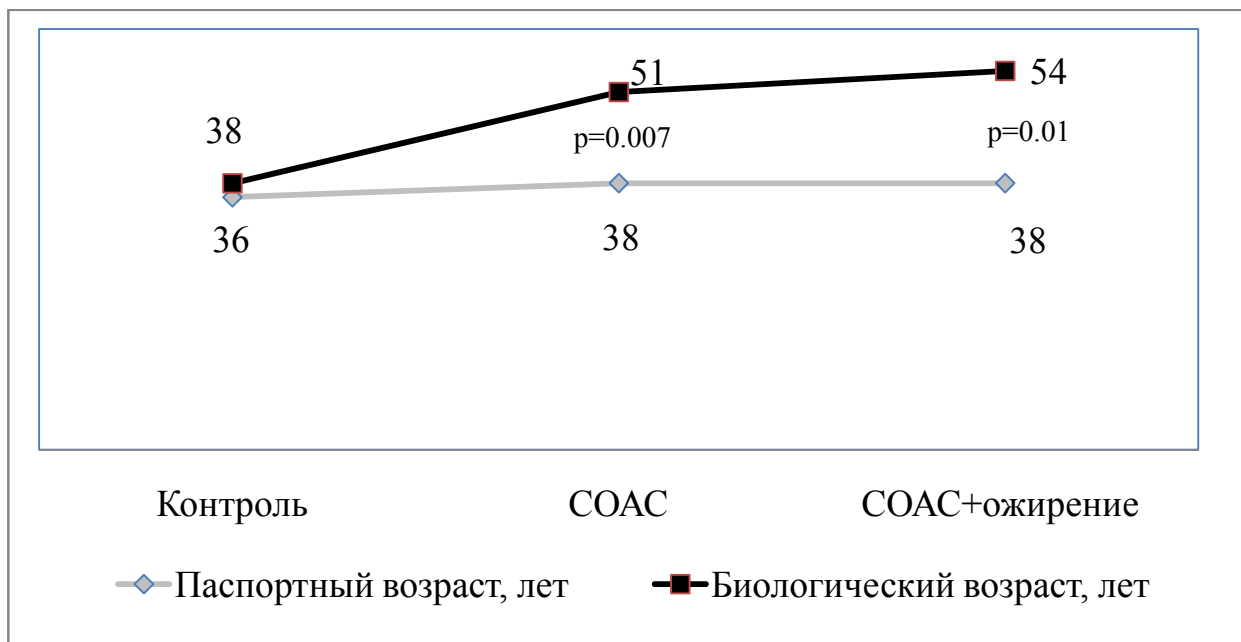


Рисунок 15 - Календарный и биологический возраст пациентов исследуемых клинических групп

Проведенная оценка показателей биологического возраста в исследуемых группах позволила установить, что его значения в группе с СОАС и ожирением оказались достоверно выше, как в сравнении с контрольной группой (38,2 (34; 47) лет и 54 (42;61) лет соответственно, $p=0.01$, так и пациентами с СОАС (51,5 (43,7; 56), $p=0.03$). Показатель биологического возраста пациентов с СОАС превышал

значения паспортного возраста на 32 (14; 69) % ($p=0.007$), в то время как превышение показателя биологического возраста над паспортным в группе коморбидных пациентов оказалась несколько выше - 35 (13;54) % ($p=0.01$). Такие данные позволяют судить об ускоренных темпах старения на фоне нарушений дыхания во сне обструктивного генеза, а также значимой аугментации старения при коморбидной ассоциации СОАС с ожирением.

На следующем этапе исследования нами был проведен сравнительный анализ данных метилирования ДНК у пациентов исследуемых групп (рис. 16).

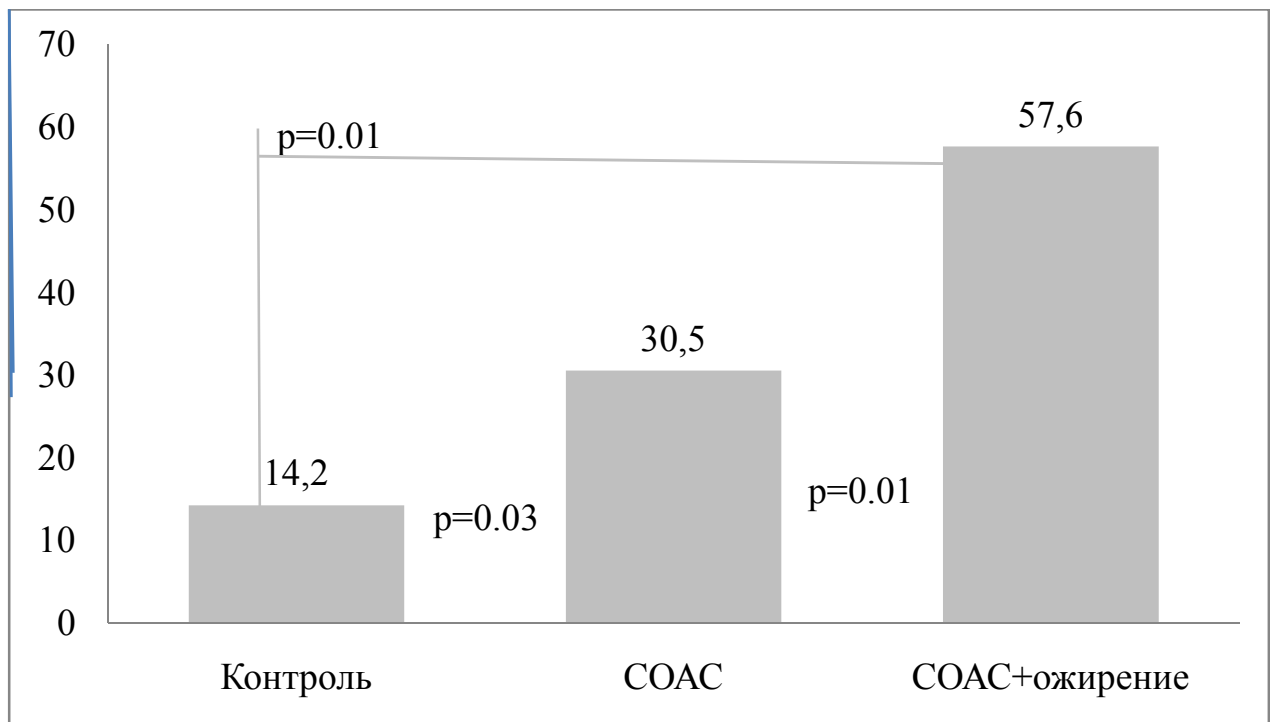


Рисунок 16 - Метилирование ДНК пациентов исследуемых групп

Полученные нами результаты сравнительного анализа свидетельствовали об определенных эпигенетических сдвигах у пациентов с СОАС и ожирением. Показатель метилирования ДНК в группе пациентов с СОАС был значимо выше, чем в контрольной группе (30,5 (13,2; 54) % против 14,2 (11,7; 27,4) % в группе контроля), ($p=0.04$). В то же время элемент ожирения вносил аддитивный негативный вклад в «эпигенетические часы» обследованных пациентов с СОАС и ожирением. Так величина метилирования ДНК была максимальной в

коморбидной группе (57,6 (42,7; 81%) и отличалась как от результатов группы контроля (14,2 (11,7; 27,4)% соответственно, $p=0.001$), так и от показателей группы пациентов с изолированным течением нарушений дыхания во сне (30,5 (13,2; 54), $p=0.01$). Такие результаты свидетельствуют об эпигенетическом дрейфе у пациентов с СОАС, более выраженном при ассоциации апноэ сна с ожирением, а метилирование ДНК можно рассматривать в качестве доказательства преждевременного старения изучаемых категорий пациентов.

Таким образом, повышенные темпы старения в обеих клинических группах характеризовались ограничением адаптационного потенциала, снижением пластичности эпигенетического регуляторного баланса и повышением возраста «эпигенетических часов», более быстрой темпе старения коморбидных пациентов. Такие результаты позволяют рассматривать нарушения дыхания во сне и их коморбидную ассоциацию с ожирением в качестве факторов риска преждевременного старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний.

7.2 Корреляционные взаимосвязи между биологическим возрастом и параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с СОАС и ожирением

Для оценки взаимосвязей между изменениями биологического возраста, центральной и церебральной гемодинамикой на следующем этапе нашего исследования был проведен корреляционный анализ между показателем биологического возраста и ключевыми параметрами морфофункционального состояния левых камер сердца и мозгового кровотока у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением (табл.57).

При оценке влияния изучаемых параметров на величину биологического возраста получена вполне закономерная корреляция между показателями паспортного и биологического возраста ($r=0.5$, $p<0.05$). Изучаемые факторы риска старения – индекс апноэ/гипопноэ, сатурация крови кислородом во время сна, ожирение продемонстрировали статистическую значимость ($r=0.57$, $r=-0.73$ и

$r=0.52$ для ИАГ, SpO₂ и % жировой массы соответственно, $p<0.05$), что может указывать, по нашему мнению, на возможность интеграции указанных параметров в оценку темпов старения и существенные патогенетические взаимосвязи нарушений дыхания во сне с ожирением и старением.

Таблица 57 - Корреляционные взаимосвязи между биологическим возрастом, известными факторами риска, параметрами центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Показатель	Биологический возраст
Паспортный возраст	0.5*
Курение	-0.25
Наследственность	-0.16
ИМТ	0.2
% жировой массы	0.52*
ИАГ	0.57*
Средняя SpO ₂	-0.73*
МО	0.46*
ТМЖП	0.51*
ТЗСЖП	0.66*
КСМС	0.51*
ИСИР	-0.45*
Д ОСА	0.74*
КИМ	0.9*
ИВР	-0.64*
ГДС	0.6*
Внутричерепное давление	0.64*
Индекс церебрального кровотока	-0.63*

*- различия статистически значимы, $p<0.05$

Особенностью раннего старения сердца у изучаемой категории пациентов является гипертрофическое ремоделирование левого желудочка сердца, на что указывает связь биологического возраста с показателями толщины межжелудочковой перегородки ($r=0.51$, $p<0.05$) и задней стенки левого желудочка ($r=0.66$, $p<0.05$). Другим признаком раннего старения может являться объемная перегрузка левого желудочка, в частности показатель минутного объема кровообращения, $r=0.46$, $p<0.05$). Повышение конечно-систолического миокардиального напряжения стенок левого желудочка также может рассматриваться в качестве еще одной детерминанты раннего старения у изучаемой нами категории пациентов ($r=0.51$, $p<0.05$). Другим маркером инволютивных изменений может являться показатель интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка ($r=-0.45$, $p<0.05$) который, по нашему мнению, указывает на ограничения адаптационно-приспособительного потенциала процессов ремоделирования сердца и риски развития сердечной недостаточности на фоне нарушений дыхания во сне и ожирения.

Специфической особенностью раннего сосудистого старения можно считать смешанный эксцентрическо-концентрический паттерн ремоделирования общих сонных артерий, связанный с одновременным ростом диаметра ($r=0.74$, $p<0.05$) и толщины комплекса интима-медиа ($r=0.9$, $p<0.05$). Наряду со структурными изменениями системы мозговой гемодинамики при оценке темпов старения также следует учитывать ряд функциональных ограничений, о чем свидетельствуют корреляционные взаимосвязи между биологическим возрастом и индексом вазомоторной реактивности ($r=-0.64$, $p<0.05$), гидродинамическим сопротивлением ($r=0.6$, $p<0.05$), внутричерепным давлением ($r=0.64$, $p<0.05$) и индексом церебрального кровотока ($r=-0.63$, $p<0.05$), и указывают на возможность развития сосудистой недостаточности головного мозга.

Следует отметить, что и процессы старения могут влиять на сердечно-сосудистую систему и таким образом замыкать порочный круг. Известно, что

старение ассоциируется с формированием сенесцентно-ассоциированного секреторного фенотипа (SASP (senescence-associated secretory phenotype), носящего генерализованный характер [106,170,172,187,226,328]. Эффектами SASP могут являться процессы саркомерной гипертрофии клеток миокарда, роста экстрацеллюлярного матрикса, приводящие к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушению релаксации и росту жесткости его стенок [187]. SASP ассоциированные изменения в сосудистом русле способны приводить к повреждению структур хемо- и барорецепторов, ограничению ауторегуляции системы церебральной гемодинамики и нарушениям церебральной гемодинамики. Кроме того, формирование сенесцентно-ассоциированных изменений в легких, связанных с ростом соединительной ткани, фиброзированием, а также ограничение подвижности грудной клетки на фоне ремоделирования и астении дыхательной мускулатуры, может приводить аддитивному негативному влиянию гипоксии на сердечно-сосудистую систему по мере старения.

Таким образом, выявленные нами корреляционные взаимосвязи указывают на возможность влияния нарушений дыхания и ожирения на преждевременное старение сердечно-сосудистой системы, а комплекс параметров, характеризующих состояние центральной и церебральной гемодинамики, можно рассматривать в качестве возможных предикторов ускоренного старения.

7.3 Прогнозирование темпов старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

Согласно классического определения старение это хронический многофакторный процесс, регулируемый комплексом механизмов. Для определения влияния изучаемой патологии на процесс старения было проведено построение математических прогностических моделей для изучаемых групп пациентов, в результате чего не было выявлено статистически значимого влияния ожирения на биологический возраст. Сложности распознавания медленно-прогрессирующего хронического процесса, а именно ожирения, могут приводить

к ограничениям способности прогностического теста идентифицировать тесно связанные клинические компоненты изучаемого состояния, так называемый «эффект спектра» [88]. В этой связи для изучения эффекта влияния исследуемой патологии на раннее старение для построения прогностической модели нами были интегрированы выборки пациентов с СОАС и ожирением.

Метод прогнозирования темпа старения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СОАС и ожирением предполагает получение математического уравнения, с помощью которого можно предсказать вероятность возникновения изучаемого события. Были выделены два прогнозируемых класса – класс ускоренного темпа старения и класс замедленного темпа старения. Для построения правила прогноза проведен пошаговый дискриминантный анализ и выявлены маркеры прогноза формирования темпа старения у изучаемой категории пациентов. Цель дискриминантного анализа состояла в том, чтобы на основе измерения различных характеристик объекта классифицировать его, то есть отнести к одной из двух групп (классов) некоторым оптимальным способом.

Для построения правила прогноза темпа старения были проанализированы анамнестические, клинические данные. В анализ включены следующие признаки:

- паспортный возраст, лет
- индекс апноэ/гипопноэ, ед/час
- средняя сатурация кислорода во время сна, %
- индекс массы тела, кг/м²
- окружность талии, см
- содержание жировой ткани, %
- индекс сферичности левого желудочка, ед
- индекс сферичности левого предсердия, ед

- индекс массы миокарда левого желудочка, г/м^2
- толщина межжелудочковой перегородки, мм
- толщина задней стенки левого желудочка, мм
- конечно-диастолический размер ЛЖ, мм
- конечно-систолический размер ЛЖ, мм
- конечно-диастолический объем ЛЖ, мл
- конечно-систолический объем ЛЖ, мл
- ударный объем ЛЖ, мл
- минутный объем ЛЖ, мл
- фракций выброса ЛЖ, %
- КСМС, дин/см^2
- ИСИР, ед
- КДНС, дин/см^2
- конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ, мм.рт.ст
- Е/А, ед
- диаметр общей сонной артерии, мм
- толщина комплекса интима-медиа, мм
- ИВР, ед
- гидродинамическое сопротивление, ед
- внутричерепное давление, мм.рт.ст
- индекс церебрального кровотока, ед.

Корректное применение дискриминантного анализа предполагает формирование двух выборок пациентов: обучающей и проверяющей. На обучающей выборке формируется уравнение решающего правила прогноза, позволяющее правильно предсказать вероятность возникновения изучаемого события (темп старения) на данной выборке. Далее уравнение решающего правила проверяется на тестовой выборке и результаты предсказания сравниваются с истинными классами объектов из тестовой выборки. На тестовой выборке рассчитываются чувствительность и специфичность решающего прогностического правила.

В результате проведенного анализа была получена разделяющая функция. В нее вошло 8 предикторов, характеризующих анамнестические и клинические данные.

Полученная функция классификации выглядит следующим образом:

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

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 E/A, ед.;

x_7 – толщина КИМ, мм

x_8 – индекс церебрального кровотока, ед.

Принятие решения осуществляется следующим образом: если для данного пациента полученная взвешенная сумма оказалась положительной ($D > 0$), то прогноз неблагоприятный, соответствует ускоренному темпу старения. Если отрицательной ($D < 0$) – то прогноз благоприятный, соответствует замедленному темпу старения.

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, входящего в состав программы дискриминантного анализа. 88,9% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно.

Проведенный ROC анализ для оценки качества полученной модели (рис. 17) установил высокую прогностическую ценность разделяющей функции. Показатель площади под кривой составил $96,9 \pm 2$ % (95% CI 93;100)% ($p = 2.49 \cdot 10^{-7}$).

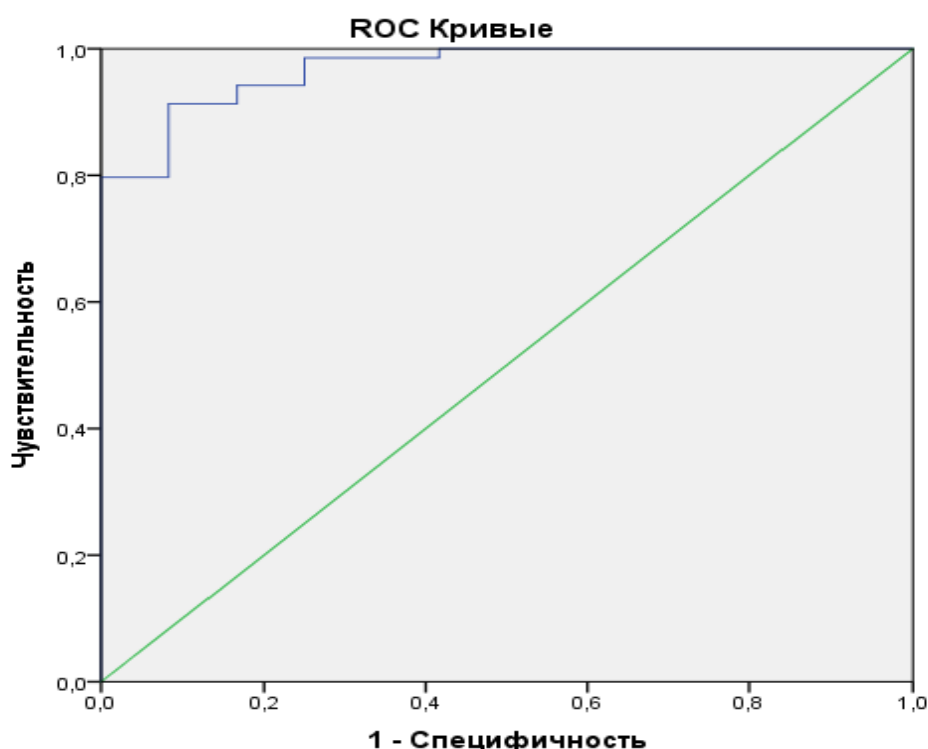


Рисунок 17 - ROC анализ полученной математической модели, AUC 96.9%

На основании полученных данных на платформе программы Microsoft Office Excel нами разработано приложение, позволяющее оценить риск раннего старения пациентов с изучаемой патологией. Врач, внося информацию об анамнестических, клинических признаках пациента в программу, с вероятностью 90,1% может определить риск ускоренного старения. Выявление высокого риска преждевременного старения позволит проводить не только ранние профилактические мероприятия, но также будет мотивировать пациента и членов его семьи более активно соблюдать рекомендации по оптимизации образа жизни, снижению массы тела, лечению нарушений дыхания во сне. Данная модель может использоваться в практике врачей терапевтов, кардиологов, эндокринологов, пульмонологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики. Уравнение прогнозирования раннего старения и, соответственно, кардиоваскулярных осложнений, строилось по данным первичного обследования и клинического наблюдения, а конечным итогом было развитие ХСН, нарушений мозгового кровообращения в течение трех лет последующего наблюдения. Такой подход позволил надеяться, что крайние проявления осложненного течения СОАС, ассоциированного с ожирением, не вызывали сомнений.

Для более наглядного представления полученных результатов рассматриваем примеры реализации работы прогностической модели определения темпа старения пациентов с СОАС и коморбидной ассоциацией СОАС с ожирением.

Пример 1 (рис.18).

Пациент 38 лет, курящий, средняя сатурация кислорода во время сна 93%. По данным ЭхоКГ: показатель минутного объема кровообращения 5846 мл, индекс массы миокарда левого желудочка 117 г/м², соотношение раннего диастолического наполнения к позднему диастолическому наполнению E/A 0,7. По данным ультразвукового исследования церебральной гемодинамики толщина КИМ 0,6 мм, показатель индекса церебрального кровотока 40 единиц.

Пример	возраст	курение	SpO2	МО	иММЛЖ	ЕА	КИМ	ИЦК	Прогноз
N 1	38	1	93	5846	117	0,7	0,6	40	2,739008

Рисунок 18 - Пример 1 реализации прогностической модели оценки темпа старения

Значение разделяющей функции составило 2,74, больше нуля, таким образом, пациент относится к группе ускоренного темпа старения. Таким образом, прогноз пациента по развитию сердечно-сосудистых осложнений, сопряженных с ранним старением, таким как сердечная недостаточность, сосудистая недостаточность головного мозга, неблагоприятный.

Пример 2 (рис.19).

Пациент 38 лет, не курящий, средняя сатурация кислорода во время сна 98%. По данным ЭхоКГ: показатель минутного объема кровообращения 4 750 мл, индекс массы миокарда левого желудочка 88 г/м², соотношение раннего диастолического наполнения к позднему диастолическому наполнению Е/А 1,8. По данным ультразвукового исследования церебральной гемодинамики толщина КИМ 0,4 мм, показатель индекса церебрального кровотока 50 единиц.

Пример	возраст	курение	SpO2	МО	иММЛЖ	Е/А	КИМ	ИЦК	Прогноз
N2	38	0	98	4750	88	1,8	0,4	50	-5,07121

Рисунок 19 - Пример 2 реализации прогностической модели оценки темпа старения

Значение разделяющей функции составило - 5,07, ниже нуля, таким образом, пациент относится к группе замедленного темпа старения. Таким образом, сердечно-сосудистый прогноз пациента благоприятный.

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, значительно 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 ($p=0.007$). 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.

Предложенная нами математическая модель является вариантом стратификации пациентов с ускоренным темпом старения. По нашему мнению, интеграция данного предикативного алгоритма в клиническую практику позволит уже в настоящее время персонализировать стратегии профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нарушениями дыхания во сне и ожирением и придать им более целенаправленный характер.

7.4 Фенотипы старения пациентов изучаемых групп

Несмотря на достигнутые успехи в изучении маркеров развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов СОАС и ожирением до сих пор отсутствуют алгоритмы стратификации групп пациентов с изучаемой патологией с целью персонализированного подхода к профилактике и

лечению. Одним из возможных путей решения проблемы необходимости индивидуализации методов терапии и профилактики является выделение групп пациентов со сходными фенотипическими признаками на основе кластерного анализа. Использование этого метода может способствовать выделению диагностически значимых показателей принадлежности пациента к определенному кластеру (фенотипу), а также может помочь выбрать конкретные патогенетические “точки воздействия” для разработки алгоритмов течения, профилактики и лечения изучаемой патологии.

В этой связи на следующем этапе нашего исследования был проведен кластерный анализ всей совокупности изучаемых данных. Были выделены 24 параметра, вносящих наибольший вклад в разделение пациентов с СОАС и ожирением на фенотипические группы (табл.58).

Таблица 58 - Значение показателей для выделенных кластеров/фенотипов

Признак	I кластер/фенотип	II кластер/фенотип	III кластер/фенотип
Биологический возраст, лет	43 (32; 52)	53(47; 59)	53 (48; 62)
% жировой массы	20 (18; 26)	27 (20; 33)	33 (27; 36)
ИАГ, ед.в час	22 (19; 27)	27 (22; 35)	46 (41; 56)
Средняя SpO ₂ , %	95 (94,4; 97)	93 (91,4; 95)	91 (90; 92)
АП,ед.	7,1 (6,9; 7,5)	7,7 (7,3; 8,1)	8,4 (8,1; 8,6)
Метилирование ДНК,%	27 (19,9; 33,1)	34,7 (28; 42,3)	61,4 (55; 72)
ИС ЛЖ, ед	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,9)	1 (0,9; 1,1)
КДРи, мм/м ²	15,4 (13,2; 16,5)	16,9 (15,5; 18)	17,3 (16; 18,5)
КДО, мл	95 (86; 111)	129 (115; 140)	146 (140; 149)
КСО, мл	33 (29; 41)	44 (38; 51)	51 (45; 54)
УО, мл	60 (56; 66)	85 (71; 92)	94 (91; 99)

МО, мл	4352 (3596; 4648)	5945 (5712; 6141)	7462 (7038; 8008)
ТМЖП, мм	8,4 (0,7; 10)	9,7 (8; 11)	11 (10; 12)
ТЗСЛЖ, мм	8 (7; 9,8)	9 (8; 10)	10 (9; 11)
ИММЛЖ, г/м ²	88 (74; 113)	107 (91; 117)	128 (115; 135)
КСМС, дин/см ²	101 (91; 132)	158 (122; 171)	178 (145; 193)
ИСИР, ед.	95 (90; 114)	91 (76; 103)	76 (59; 79)
КДД, мм.рт.ст	14 (9; 15)	14 (12; 15)	16 (14; 19)
КДНС, дин/см ²	199 (126; 207)	207 (176; 225)	208 (174; 251)
Диаметр ОСА, мм	5,2 (5,2; 5,7)	6,1 (5,7; 6,5)	6,4 (6,1; 7,1)
КИМ, мм	0,5 (0,41; 0,6)	0,6 (0,54; 0,65)	0,6 (0,55; 0,68)
ИВР, ед	55 (49; 59)	51 (49; 59)	44 (38; 49)
ЦПД, ед	85 (78; 91)	70 (62; 79)	61 (51; 70)
ИЦК, ед	55 (43; 58)	43 (40; 48)	37 (29; 44)

Как видно из представленных данных I фенотип отличается от II и III фенотипов более низким показателем биологического возраста, т.е. этот кластер соответствует наименее выраженному темпу ускоренного старения, подтверждением чему является показатель «эпигенетических часов» по данным метилирования ДНК 27 (19,9; 33,1) %. Первому фенотипу соответствовала медиана содержания жира 20 (18; 26) %, указывающая на нормальный жировой обмен. При этом синдром апноэ сна удовлетворял критериям средней степени тяжести 22 (19; 27) ед. в час, сатурация кислорода крови во время сна 95 (94,4; 97) % указывала на отсутствие дыхательной недостаточности, а показатель адаптационного потенциала 7,1 (6,9; 7,5) позволял рассматривать уровень адаптации как удовлетворительный. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы пациентов первого фенотипа старения является преимущественное развитие диастолической дисфункции и концентрическое ремоделирование сонных артерий.

Представляет интерес характеристика клинических признаков, определяющих принадлежность пациентов ко II и III кластерам. Пациентам второго кластера свойственно более быстрое старение, чем обследованным первого кластера (53(47; 59) лет), что подтверждается «эпигенетическими часами» (34,7 (28; 42,3)%). В то же время показатель адаптационного потенциала 7,7 (7,3; 8,1) ед. позволяет рассматривать состояние ауторегуляторных систем как напряженное. Обследованные второго кластера характеризовались более тяжелым течением СОАС (ИАГ 27 (22; 35) в час), чем пациенты первого кластера, сопровождавшимся снижением средней сатурации кислорода (93 (91,4; 95)% и развитием дыхательной недостаточности, а также явными метаболическими нарушениями и ростом содержания жировой ткани до 27 (20; 33)%. 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.

Обследованные третьего кластера характеризовались сопоставимым показателем биологического возраста с пациентами второго кластера (53 (48; 62) лет), однако как показатель эпигенетических часов, так и адаптационного потенциала были выше, чем аналогичные параметры второго кластера (61,4 (55; 72)% и 8,4 (8,1; 8,6) ед. соответственно), что указывает на дезадаптивный тип состояния гомеостаза пациентов данного кластера. Пациенты третьего фенотипа характеризовались тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ сна (ИАГ 46 (41; 56) ед/час), связанной с развитием дыхательной недостаточности (SpO₂ 91 (90; 92)% и степенью выраженности метаболических нарушений (содержание жировой массы 33 (27; 36)%). Особенности старения сердца пациентов данного кластера являлись изменения геометрии ЛЖ, связанные со сферизацией левого желудочка, его гипертрофией с развитием миокардиальной недостаточности, а также диастолической дисфункцией. Сосудистое старение данного фенотипа

пациентов сопровождалось более выраженной эксцентрификацией артерий каротидного бассейна и ограничением мозговой перфузии.

Для более наглядного представления полученных данных был построен график результатов кластерного анализа. Диаграмма, иллюстрирующая стандартизованные величины, представлена на рис. 20. Таким образом, на основании проведенного исследования можно выделить три фенотипа старения, которые были обозначены нами как: первый кластер (19 (23,5%) «респираторно-адаптивный фенотип», второй кластер – (39 (48,2%)) «коморбидный интензионный», третий кластер – (23 (28,3%)) – «коморбидный дезадаптивный». При этом, пациенты первого фенотипа характеризовались среднетяжелым течением СОАС без развития дыхательной недостаточности, протекающим на фоне нормального жирового обмена, а особенностями старения являлись развитие диастолической дисфункции и концентрическое ремоделирование сонных артерий. Пациенты второго и третьего фенотипов, сопоставимые по показателю биологического возраста, клинически различались более тяжелым течением СОАС и ожирения, сопровождавшимися дезадаптацией и эпигенетическим дрейфом при третьем фенотипе старения. При этом структурно-функциональное состояние сердца пациентов третьего фенотипа характеризовалось более выраженной дилатацией полости и утолщением стенок левого желудочка, более высоким систолическим и диастолическим напряжением стенок ЛЖ, чем у пациентов второго кластера. Состояние церебральной гемодинамики пациентов второго и третьего кластера удовлетворяло критериям дезадаптации и ограничения мозговой перфузии, носивших более выраженный характер у наблюдаемых третьего фенотипа.

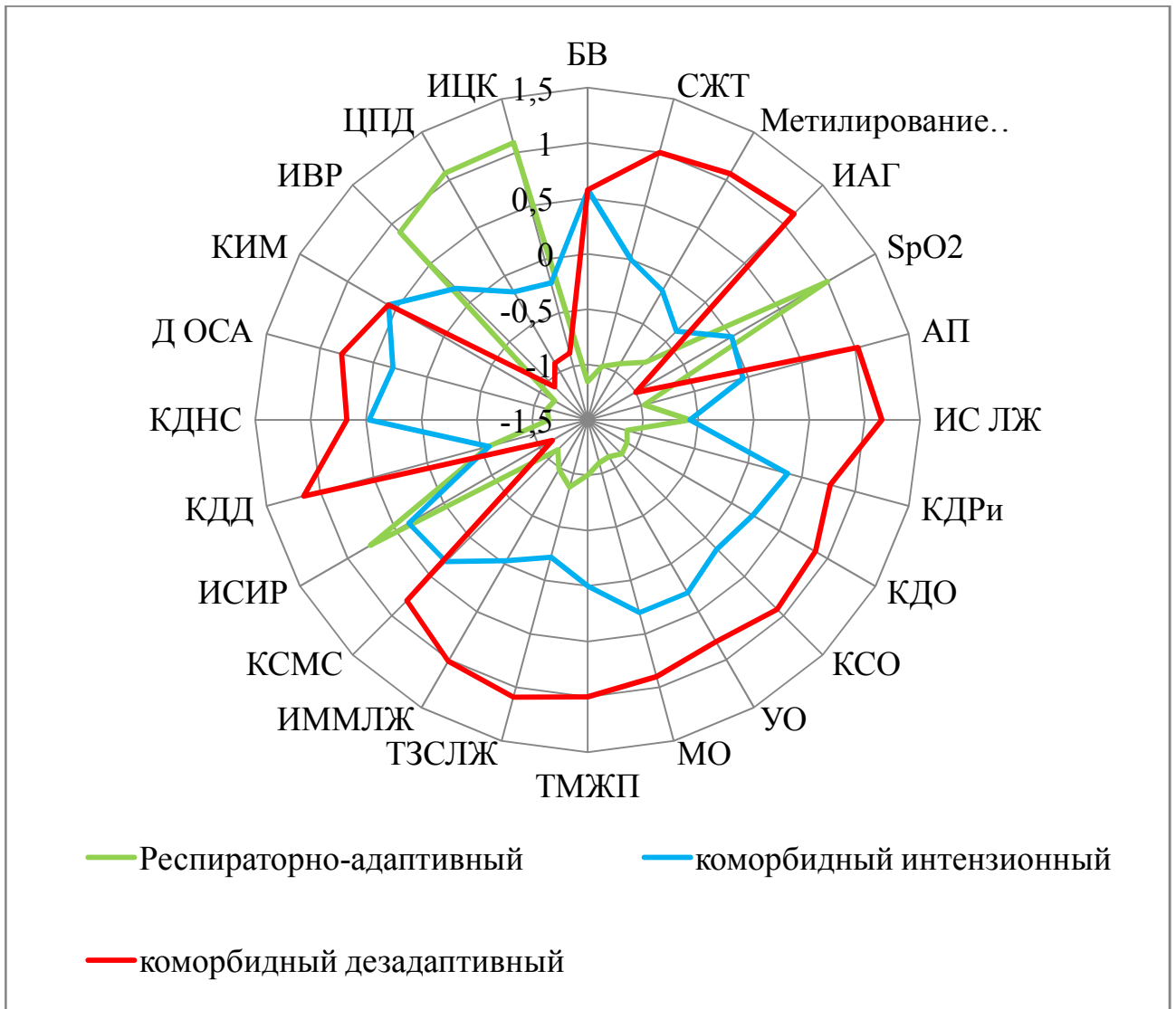


Рисунок 20 - Фенотипы старения пациентов изучаемых групп

В представленном исследовании фенотипическая дифференциация пациентов основывалась на комплексном подходе, с оценкой целого ряда показателей характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и сосудистой недостаточности головного мозга у пациентов с нарушениями дыхания и ожирением. В результате кластерного анализа было выделено 3 кластера/фенотипа старения — респираторно-адаптивный, коморбидный интензионный, коморбидный дезадаптивный. Наибольшее число пациентов были отнесены ко второму фенотипу — коморбидно-интензионному. Было установлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с

ранним старением вносят такие показатели как индекс апноэ/гипопноэ, гипоксия, нарушения жирового обмена, состояние адаптационного потенциала и метилирование ДНК.

Разработанные алгоритмы выделения пациентов с СОАС и ожирением из группы риска ускоренного темпа старения и, соответственно, развития возраст-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений и клинических вариантов его течения позволяют оптимизировать диагностические и терапевтические подходы и придать им таргетированный характер в зависимости от выявленных особенностей структурно-функционального состояния системы кровообращения.

Диагностический подход к больным СОАС в ассоциации с ожирением с замедленным типом старения и низким риском развития кардио-церебральных осложнений (значение разделяющей функции ниже нуля), а также при формировании респираторно-адаптивного фенотипа может включать ежегодное динамическое наблюдение с проведением 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 наличии соответствующих клинических проявлений (дисритмий, мозговой симптоматики) рекомендовано проведение Холтер мониторинга ЭКГ, комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга.

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 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, проведение холтер мониторинга ЭКГ с оценкой электрической стабильности миокарда 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 инсульта - проведение комплексного обследования сосудистой системы головного мозга не реже 1 раза в год и ангиографии мозговых артерий по показаниям.

Лечебный подход к пациентам с СОАС и его ассоциации с ожирением наряду с немедикаментозными методами (отказ от курения, сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости, оптимизация физической нагрузки), ранней инициации СИПАП терапии, использовании внутриротовых удерживающих трейнеров, позиционном лечении, миофункциональным тренинге мышц нижней челюсти и языка, может предусматривать проведение медикаментозной терапии. В случае выявления артериальной гипертензии может быть рекомендована гипотензивная терапия, при этом у лиц с преимущественно объемной перегрузкой системы кровообращения предпочтительно назначение диуретиков, в том числе антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а у пациентов с избыточной постнагрузкой на левый желудочек – блокаторов РААС, а именно ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2. Вместе с тем выявление когнитивного дефицита может явиться обоснованием для предпочтения из группы блокаторов РААС сартанов в связи с их целенаправленным воздействием на профилактику деменции. Также с целью улучшения когнитивного потенциала и профилактики нарушений мозгового кровообращения может быть рассмотрено назначение нейрометаболической поддерживающей терапии. Рекомендации по коррекции метаболических расстройств помимо спектра нефармакологических

мероприятий могут включать, при лимитированной их эффективности, также медикаментозную терапию. Так при выявлении нарушений липидного обмена и атеросклерозе может быть рассмотрено применение статинов, эзетимиба, и, в ряде случаев, блокаторов PCSK9. В случае выявления инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена целесообразно применение метформина. В то же время развитие ХСН на фоне нарушений углеводного обмена может потребовать назначения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Таким образом, имплементация разработанного алгоритма по выявлению пациентов из группы риска ускоренного темпа старения, и, соответственно, развитию возраст-зависимых осложнений, в клиническую практику позволит проводить целенаправленные персонализированные профилактические мероприятия, направленные на повышение эффективности профилактической кардиологии и обозначает перспективы дальнейших исследований и разработок в антивозрастной медицине и продлении активного долголетия.

Резюме

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об ускоренных темпах старения пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющих более выраженный характер при коморбидной ассоциации СОАС с ожирением. Раннее старение изучаемых категорий пациентов протекает с ограничением адаптационного диапазона и дрейфом эпигенетических регуляторных механизмов. Детерминантами старения сердечно-сосудистой системы являются изменения центральной и церебральной гемодинамики, такие как формирование эксцентрической гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции, эксцентрическо-концентрическое ремоделирование магистральных артерий головного мозга и нарушение процессов ауторегуляции микроциркуляции.

Разработанная нами математическая модель позволит стратифицировать пациентов с СОАС и ожирением в группу риска преждевременного старения. А выделенные нами фенотипы старения, зависящие от параметров дыхания,

метаболических нарушений, резервов адаптации и эпигенетических особенностей, и определяющие прогноз структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, позволяют решить вопрос о индивидуализации методов диагностики, терапии и профилактики раннего старения и, следовательно, развития возраст-ассоциированных кардиоцеребральных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения последних лет и результаты многочисленных эпидемиологических исследований ставят новую проблему в современной кардиологии – разработка методов ранней персонализированной диагностики рисков развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений. Это обусловлено, с одной стороны, тенденцией к нарастанию частоты кардиоваскулярных заболеваний, их ведущим значением в инвалидизации и смертности населения. Так, в структуре общей смертности и инвалидизации населения более 50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы [56,62,84], что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России. С другой стороны в настоящее время кардиоваскулярную патологию принято рассматривать в концепции старения и относить к возраст-ассоциированным состояниям такие заболевания как атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, сосудистая недостаточность головного мозга [3,22,29,28,38,39,45,88,102].

Накоплены достаточные эпидемиологические доказательства неблагоприятного влияния синдрома обструктивного апноэ сна на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [125,143,156,208,279,281,336,347,350,355,357,358]. Такие данные, в совокупности с частой встречаемостью СОАС, которая, по литературным данным, регистрируется у каждого четвертого мужчины в возрасте 30-60 лет [387], позволяют рассматривать СОАС в качестве важного модифицируемого фактора риска развития кардиоваскулярных осложнений, таких как сердечная недостаточность, острая и хроническая сосудистая патология головного мозга [143,208,355,357]. В то же время, данных о взаимосвязях нарушений дыхания во сне и старении в доступной нам литературе обнаружено не было.

Диагностический поиск взаимосвязей между сердечно-сосудистой заболеваемостью и СОАС не ограничивается лишь констатацией факта отрицательного влияния нарушений дыхания во сне на кардиоваскулярные риски.

Перспективным представляется изучение роли структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, которое, возможно, позволит не только усовершенствовать диагностику, но и оптимизировать подходы к управлению сердечно-сосудистыми рисками.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении эпидемиологических взаимосвязей между СОАС и кардиоваскулярной патологией остается открытым вопрос о том, является ли органом-мишенью СОАС сердце, ремоделирование которого приводит к нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка и появлению ХСН [5-7,206,281,350,358,366]. Представленные в литературе данные о взаимосвязи между нарушениями дыхания во сне и ремоделированием сердца крайне противоречивы [178,236,241, 269,344,366]. Остается открытым вопрос приводит ли синдром обструктивного апноэ сна к ремоделированию сердца независимо от других факторов или вносит аддитивный вклад в гемодинамические нарушения. Такие проблемы являются дискуссионными в первую очередь по причине частой коморбидности нарушений дыхания во сне. Наиболее часто СОАС ассоциируется с ожирением – по данным разных авторов от 55% до 70% [10,55,196,292,316,338]. Указанные взаимосвязи затрудняют оценку процессов ремоделирования сосудистого русла у пациентов с СОАС. Данные литературы о структурно-геометрической и функциональной характеристике сердечно-сосудистой системы на фоне СОАС, ассоциированной с ожирением, противоречивы и дискуссионны [107,176,179,239,392]. Практически отсутствуют сведения, касающиеся частоты формирования различных типов структурно-геометрической перестройки камер сердца, имеющих прогностическое значение в плане развития различных сердечно-сосудистых осложнений, и, прежде всего, хронической сердечной недостаточности. Остается нерешенным вопрос о предикторах ремоделирования сердца у пациентов с СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением. Вероятно, по этой причине в национальной системе здравоохранения отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна и

ожирением. Системные проявления данного патологического состояния, к сожалению, остаются без внимания в рутинной практике врача амбулаторно-поликлинического звена, что крайне затрудняет диагностические и лечебные мероприятия, направленные на своевременное выявление и коррекцию кардиоваскулярных рисков.

Одной из возможных причин кардиоваскулярной смертности пациентов с СОАС и ожирением может являться дисритмия. Экспертами Европейского кардиологического общества СОАС и метаболические нарушения были включены в перечень факторов риска развития жизнеугрожающих дисритмий [101]. На сегодняшний день в национальных руководствах СОАС и его коморбидная ассоциация с ожирением не входят в перечень доказанных факторов риска внезапной сердечной смерти [62,236,262]. Однако наличие предикторов риска внезапной сердечной смерти у лиц с данной патологией требует изучения особенностей электрофизиологического ремоделирования миокарда у пациентов с СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением,

Доказано важное значение СОАС и ожирения в процессах ремоделирования сосудистой стенки с утолщением стенок сосудов и изменением упруго-эластических свойств артерий, с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением микроциркуляции [129,244,289,379,385]. Однако до настоящего времени остаются малоизученными вопросы взаимосвязи изолированного течения СОАС и его коморбидного сочетания с патологией жирового обмена и нарушениями кровообращения головного мозга. Имеются отдельные исследования, проведенные на выборках пациентов с СОАС в составе метаболического синдрома, свидетельствующие об изменениях перфузии головного мозга у пациентов с апноэ сна [13]. Вместе с тем, учитывая частую коморбидность СОАС с такими состояниями как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, метаболический синдром, остается вопрос оказывает ли СОАС самостоятельное или аддитивное негативное

гемодинамическое влияние на церебральную перфузию и каков вклад сочетанного нарушения дыхания и жирового обмена.

При доказанности на современном этапе важности оценки внутрисердечной и церебральной гемодинамики во взаимосвязи с ремоделированием сосудистой стенки, практически не изученными до настоящего времени остаются вопросы, касающиеся роли СОАС и ожирения в формировании различных вариантов ремоделирования левого желудочка и нарушениях церебральной гемодинамики. Является дискуссионным вопрос о патогенетической связи между структурно-функциональной перестройкой сосудистой стенки, гемодинамикой левых камер сердца у пациентов с нарушениями дыхания во сне и патологией жирового обмена. Остается малоизученным вопрос о когнитивных нарушениях у лиц молодого возраста с СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением .

Учитывая изложенное можно сказать, что проблема оценки влияния СОАС и определение вклада нарушений жирового обмена в патологию дыхания во сне имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования и лечения пациентов с нарушениями дыхания во сне и ожирением, усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения данной категории больных с целью своевременной персонифицированной профилактики развития кардиоваскулярных осложнений, что и определило цель настоящего исследования.

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, страдающий СОАС средней и тяжелой степени. Вторая клиническая группа представлена 40 коморбидными пациентами с СОАС и алиментарным

ожирением II-III степени. Группу контроля, 30 человек, сформировали из здоровых мужчин. Всем участникам проводилось общеклиническое обследование, оценивались лабораторные показатели дислипидемии, глюкоза крови. В первый визит установлены особенности клинических проявлений СОАС и ожирения. При стратификации риска сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE различий между группами не наблюдалось. Инструментальные исследования включали кардиореспираторное мониторирование, эхокардиографическое исследование, исследование церебральной гемодинамики, оценку вариабельности сердечного ритма, анализ электрической нестабильности миокарда, всем пациентам проводилась оценка особенностей личностного реагирования, состояния когнитивных функций, определение адаптационного потенциала, расчет биологического возраста, определение метилирования ДНК.

По данным нашего исследования, структурно-геометрические показатели левых камер сердца у изучаемых групп пациентов имели ряд особенностей. Так, в обеих клинических группах мы наблюдали изменение формы левых камер сердца и переход от физиологической эллипсоидной формы к сферической форме левого предсердия и желудочка. Выявленное превышение значений индекса сферичности ЛЖ в группе пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна ($p=0.001$) 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 толщина межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда левого желудочка.

Развитию изменений формы ЛЖ у пациентов с СОАС может способствовать перегрузка объемом, доказательства которой были установлены в нашем исследовании. Повышение наполнения левого желудочка увеличивает ударный объем, прежде всего, за счет роста конечно-диастолического объема, что и было установлено в настоящем исследовании. Результирующим эффектом возрастания ударного объема ЛЖ является рост минутного объема крови в группе СОАС ($p=0.001$). За 1 минуту левый желудочек пациентов с СОАС прокачивал на 20% больший объем крови, чем левый желудочек здоровых лиц. Одновременно, объемная нагрузка левого желудочка у коморбидных пациентов оказалась выше, чем у пациентов с изолированным течением СОАС на 26%, а 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, таким образом, приводит к драматическим изменениям геометрии камер сердца. 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. Обсуждая причины повышенной преднагрузки нельзя исключить и возможный вклад изменения вязкости крови у пациентов с СОАС. Известно, что физиологическим ответом на гипоксемию является полицитемия, повышение гематокрита и, как следствие, повышение вязкости крови [35]. Другим – нейрогуморальным механизмом объемной перегрузки на фоне нарушений дыхания во сне может являться симпатическая гиперактивация, возникающая 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, по нашему мнению, в том числе и задержка жидкости самими адипоцитами, а также паракринный синтез альдостерона висцеральным жиром, что и определяет дополнительные патофизиологические условия для гиперволемии и роста преднагрузки.

В соответствии с законом Лапласа для создания такого давления в полости сердца, которое обеспечило бы открытие клапанов и изгнание крови в сосудистую систему при расширенном диаметре полостей, требуется большее напряжение стенки сердца [75]. Таким образом, морфометрические изменения левого желудочка (сферизация ЛЖ, рост объема полости ЛЖ) могут являться причиной роста меридионального напряжения стенки левого желудочка у пациентов с СОАС, в большей степени выраженные у коморбидных пациентов. Повышение напряжения стенок ЛЖ неизбежно связано с ростом потребности миокарда в кислороде, развитием энергетического дефицита в условиях интермиттирующей гипоксии на фоне нарушений дыхания во сне и может приводить к развитию миокардиальной недостаточности.

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. Вместе с тем, известно о двухфазности действия закона Франка-Старлинга, связанной с первоначальным ростом силы сердечных сокращений ответ на повышенную нагрузку с последующим развитием дилатации камер сердца [57]. В норме, максимальная элонгация кардиомиоцита ограничена 20-50% от исходной длины, рост ударного объема происходит на фоне повышения количества расположенных последовательно саркомеров, следствием чего является активация механизма Франка-Старлинга [57]. Истощение

первичного механизма приводит к реализации второй фазы адаптации, связанной с ростом конечного диастолического объема желудочка сердца, которое и было установлено в нашем исследовании как у пациентов с изолированным, так и коморбидным течением СОАС. Считаем важным отметить, что в норме рост ударного объема не сопровождается увеличением конечно-систолического объема [57]. Между тем, длительное напряжение указанного компенсаторного механизма способно приводить к патологической дилатации. Следует предположить, что дальнейшее увеличение объема остаточной крови в ЛЖ будет приводить к прогрессирующей дилатации полости левого желудочка и снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, результатом чего может быть дальнейшее изменение геометрии левого желудочка, резкое увеличение напряжения его стенок, и, как следствие, дальнейшее снижение насосной функции сердца с развитием хронической сердечной недостаточности [7,114]. Выявленное в настоящем исследовании увеличение показателей конечно-систолического объема у пациентов с СОАС и более высокие показатели КСО у коморбидных пациентов могут указывать на недостаточное опорожнение левого желудочка в систолу, связанное, по видимому, с начинающимся снижением контрактильной способности миокарда вследствие развития миокардиальной недостаточности. Отсутствие прироста силы сокращений (соразмерные с контрольными показатели фракции выброса), дилатация и рост не только диастолического, но и остаточного систолического объема крови в полости левого желудочка в обеих исследуемых группах свидетельствуют, по нашему мнению, об истощении компенсаторных механизмов и могут рассматриваться в качестве явной тенденции к переходу адаптивного ремоделирования левых камер сердца в дезадаптивное и более быстрых темпах старения системы центральной гемодинамики в обеих исследуемых группах, носящих более выраженный характер у мультиморбидных пациентов. Подтверждением истощения адаптивных возможностей ремоделирования ЛЖ можно считать снижение ИСИР, более значимое в группе коморбидных

пациентов, и неблагоприятных трендах в плане развития систолической дисфункции ЛЖ.

Дилатация, вызывая большее напряжение стенок желудочка для обеспечения одного и того же давления, приводит к развитию утолщения стенок. Толщина стенок желудочка в таком случае может казаться не увеличенной, но в любом случае масса миокарда ЛЖ может существенно повышаться [7]. Увеличение толщины стенок левого желудочка, главным образом за счет роста величины показателя толщины межжелудочковой перегородки, являющейся паттерном старения, и закономерный рост массы миокарда ЛЖ ($p=0.001$) 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 [138], но повышения периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, постнагрузки [114,276,344,379,385]. Полученные нами данные воспроизводят результаты проведенных ранее исследований и подтверждают ассоциативную взаимосвязь СОАС с ожирением и ремоделированием левых камер сердца [129,241,244,403]. 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 сочетанием нарушений дыхания и жирового обмена свойственна более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, которая приводила к более частому формированию прогностически неблагоприятных типов ремоделирования, и прежде всего, концентрической гипертрофии.

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, активация хемо- и барорефлексов, симпатической нервной системы,

выброса катехоламинов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результирующим эффектом является ангиоспазм, ремоделирование артерий, повышение постнагрузки на левый желудочек сердца и централизация кровотока. Не исключено, что в дальнейшем снижение сатурации кислорода у пациентов, страдающих СОАС, может протекать с более быстрым формированием гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка, а увеличение степени тяжести нарушений дыхания во сне может ускорять процесс развития гипертрофии миокарда левого желудочка, что требует динамического наблюдения за данной группой пациентов.

Кроме того, одной из причин более выраженного утолщения стенок ЛЖ у пациентов с СОАС и ожирением, чем у пациентов с СОАС может являться саркомерная гипертрофия миокарда, связанная с влиянием гормонов и факторов роста, в том числе продуцируемых жировой тканью (лептин, тумор-некротизирующий фактор, ангиотезин II, альдостерон, эндотелин). В частности, лептин, ангиотензин II, альдостерон активируют пролиферацию гладкомышечных клеток миокарда. Фактор некроза опухоли увеличивает синтез эндотелина 1, который связан как с гипертрофией кардиомиоцитов, так и с развитием вазоконстрикции артерий, следствием стойкого спазма сосудов артериального русла является рост периферического сосудистого сопротивления, повышение постнагрузки на левый желудочек и создание условий для дальнейшей гипертрофии. Другой причиной роста толщины межжелудочковой перегородки может быть несаркомерная гипертрофия миокарда, связанная с избыточной продукцией межклеточного матрикса. Так, лептин индуцирует продукцию коллагена 1-го типа и потенцирует развитие фиброза [13].

Рост мышечной массы является генетически детерминированным адаптационным ответом на увеличивающуюся нагрузку. Но протекающее параллельно с ростом массы миокарда изменение геометрии камер сердца может приводить к нефизиологическому перераспределению гемодинамической нагрузки на каждый сегмент стенки левого желудочка, и, следовательно, к

повышению преднагрузки на определенные участки миокарда. Повышение преднагрузки приводит к увеличению изотонической работы кардиомиоцита и уменьшению его изометрического сокращения, что может служить дополнительной причиной систолической дисфункции [57].

В то же время реэкспрессия фетальной генной программы, закладываемая во внутриутробном периоде, включающая индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов, реагирующая на последствия завершеного или персистирующего первичного патологического процесса, такого как гипоксия, приводит к широкому спектру сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка.

Как известно, в основе ремоделирования находится как структурная, так и функциональная перестройка кардиомиоцитарного и интерстициального компонентов миокарда. Ремоделирование кардиомиоцитов не всегда протекает параллельно с изменением интерстициальных элементов сердца. Так, гипертрофия кардиомиоцитов далеко не в каждом случае ассоциируется с одновременным ростом массы интерстициального компонента. Возможен и изолированный рост интерстициального матрикса, в частности, например, при физиологических инволютивных изменениях сердца [102].

Объясняется подобная асинхрония различиями в трофических стимулах, действующих на миоцитарный и интерстициальный компоненты миокарда [137,247]. Если при патологических состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, гипертрофия кардиомиоцитов обычно не сопровождается ростом фибробластов и концентрация коллагена долгое время остается в пределах нормы, то в случаях с перегрузкой давлением гипертрофия миоцитов сопряжена с реактивным фиброзом и повышением концентрации коллагена [23].

Процессы фиброзирования тесно связаны со снижением эластичности и повышением жесткости левого желудочка. Пациенты с нарушениями дыхания во

сне и коморбидные пациенты характеризовались не только нарушением пассивной релаксации ЛЖ, но и нарушением позднего диастолического наполнения, связанного с ростом жесткости стенок ЛЖ, более выраженным у пациентов с сопутствующим нарушением жирового обмена, о чем свидетельствовало формирование, в ряде случаев, псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции у данной категории больных. Нарушение диастолической функции может быть обусловлено, по видимому, повышением объема экстрацеллюлярного матрикса, связанного с репаративным фиброзированием на фоне повреждения кардиомицитов в связи с действием воспалительных цитокинов и активных форм кислорода при нарушениях дыхания во сне. Аддитивный негативный эффект могут вносить хемокины, интерлейкин-17, фактор роста, тканевой ингибитор металлопротеиназ, источниками которых могут являться адипоциты висцеральной жировой ткани. Дополнительное неблагоприятное влияние жировой ткани на нарушения диастолической функции может быть реализовано посредством гликирования коллагена и эластина, связанного с инсулинорезистентностью, часто сопутствующей ожирению. Гликирование белков межклеточного матрикса приводит не только к нарушению их молекулярной композиции и образованию «сшивок» между протеиновыми структурами интерстиция, но и изменению осевой упаковки фибрилл коллагена и, как следствие, снижению упругих свойств миокарда и изменению архитектуры релаксации продольных и циркулярных слоев миокарда левого желудочка. Кроме того, возможно влияние интраабдоминального компартмента жировой ткани через повышение внутрибрюшного давления, смещение диафрагмы в краниальном направлении, механическую компрессию органов средостения, в том числе сердца и ограничение диастолического наполнения левого желудочка [16], и как, следствие, нарушение диастолической функции с развитием сердечной недостаточности [27]. Такие особенности могут рассматриваться в качестве фактических доводов, свидетельствующих о развитии диастолической дисфункции и, следовательно, ускоренных темпах старения у изучаемых категорий пациентов.

Ремоделирование левых камер сердца у изучаемых категорий больных сопровождается сферизацией левых отделов сердца, склонностью к гипертрофии левого желудочка с развитием преимущественно эксцентрических форм ремоделирования в группе с изолированным течением СОАС, и смешанных форм (концентрической и эксцентрической гипертрофии) в группе полиморбидных пациентов с нарушением упруго-эластических свойств левого желудочка, что позволяет прогнозировать дальнейшее прогрессирование диастолической дисфункции, снижение сократительной способности миокарда и развитие хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о крайне неблагоприятном влиянии синдрома обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциации с патологией жирового обмена на центральную и внутрисердечную гемодинамику.

Проведенный нами регрессионный анализ установил, что нарушения дыхания во сне оказывают существенное влияние на раннее развитие хронической сердечной недостаточности. Установленные с помощью моделей множественной регрессии значимые связи между индексом апноэ/гипопноэ и содержания кислорода в крови во время сна с изучаемыми эхокардиографическими параметрами указывают на то, что процесс ремоделирования в наибольшей степени зависит от вклада нарушений дыхания во сне. Этот факт представляет практическую ценность, поскольку ориентирует на важность раннего выявления и коррекцию СОАС, как потенциально модифицируемого фактора риска ремоделирования сердца, с целью профилактики развития хронической сердечной недостаточности. Кроме того, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что перечень факторов риска развития ХСН может быть расширен путем включения в него синдрома апноэ сна, а детерминантами раннего старения сердца можно считать как общепринятый параметр, характеризующий СОАС - индекс апноэ/гипопноэ, так и степень насыщения крови кислородом. Последующее физиологическое старение и

увеличение роли показателя паспортного возраста определяет рост вклада инволютивных изменений в морфо-функциональное состояние камер сердца. Ассоциация СОАС с такими факторами риска как возраст и отягощенная наследственность детерминирует более быстрое истощение адаптационно-приспособительных механизмов, развитие дезадаптивного ремоделирования, и следовательно, ускоренное прогрессирование систолической сердечной недостаточности. В целом, ассоциация отягощенного семейного анамнеза с увеличением календарного возраста у пациентов с СОАС открывает драматические перспективы по развитию хронической сердечной недостаточности. Представляется, что в фокусе внимания специалистов должны находиться структурно-геометрические показатели, индикаторы насосной, сократительной, диастолической функций сердца у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Коморбидная ассоциация нарушений дыхания во сне с ожирением может объяснить до 71% вариабельности отдельных параметров, характеризующих морфо-функциональные сдвиги центральной гемодинамики. Наши результаты могут свидетельствовать о том, что помимо классических факторов риска ремоделирования левого желудочка – 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. Представляется, что выявление обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением может являться реперной точкой для более быстрого

начала лечения с целью профилактики развития гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка.

Учитывая полученные данные, следующим этапом исследования явилась оценка церебрального кровотока. Нарушения дыхания во сне обструктивного характера были связаны с концентрически-эксцентрическим ремоделированием стенки общей сонной артерии. Так в группе лиц с СОАС значения диаметра общей сонной артерии оказались на 10%, а КИМ на 46% выше, чем в группе контроля ($p=0.1$ и 0.2 соответственно). При этом у тех пациентов, у которых нарушения дыхания во сне протекали на фоне избыточной массы тела, значения диаметра ОСА оказались выше контрольных показателей на 26%, а показателей группы СОАС – на 15%, в то время как толщина КИМ 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 имеющих более выраженный характер у коморбидных лиц, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне. В основе патофизиологии структурных изменений стенок сосудов могут находиться интермиттирующая гипоксия, связанная с периодическим спадением верхних дыхательных путей, повреждение клеточных стенок, органелл и митохондриальная дисфункция гладкомышечных клеток стенок сосудов. Результирующим эффектом указанных изменений могут являться, с одной стороны, развитие асептического воспаления и репаративное фиброзирование, следствием которых является прогнозируемое снижение эластичности, рост жесткости стенок сосудов. С другой стороны, повреждение гладкомышечных клеток сосудов связано с активацией воспалительного каскада [24]. Следствием чего является увеличение толщины комплекса интима-медиа, доказательства которого и были получены в настоящем исследовании. Одним из патофизиологических механизмов, приводящих к дилатации ОСА, может являться объемная перегрузка, связанная с экспрессией альдостерона и антидиуретического гормона у пациентов с нарушениями дыхания во сне и

аддитивным негативным паракринным эффектом жировой ткани в части активации РААС, задержкой жидкости самими адипоцитами.

Установленные нами доказательства роста напряжения стенок артерий в обеих клинических группах свидетельствуют о нарушении эластичности и повышении жесткости сосудистой стенки, что приводит к формированию гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, приводящей, в том числе и к ареактивности мелких пенетрирующих сосудов, и, как следствие, нарушению ауторегуляции. При этом ауторегуляция сосудов каротидного бассейна у пациентов с СОАС была нарушена только на экстракраниальном уровне, а именно внутренней сонной артерии, в то время как на интракраниальном уровне в бассейне средней мозговой артерий, имеющем более широкий диапазон ауторегуляции, ремоделирование носило адаптивный характер, направленный на обеспечение стабильности перфузии головного мозга. Нарушения жирового обмена у пациентов с апноэ сна оказывают негативное влияние на мозговой кровоток и прежде всего, способствуют нарушению миогенной ауторегуляции средней мозговой артерии. Такая особенность может приводить к аномальному росту объемного кровотока, потенцированному гиперволемией, связанной с гуморальными эффектами жировой ткани. Следствием реализации указанных механизмов может являться переполнение средней черепной ямки, создание условий для компрессии вен и формированию внутричерепной гипертензии.

Кровоток в области вертебро-базиллярного бассейна способен носить шунтирующий характер в условиях ограниченной регуляции перфузии по каротидному руслу. На интракраниальном уровне, в бассейне основной артерии, как у пациентов с нарушениями дыхания во сне, так и коморбидных наблюдаемых, установлено истощение компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, возможно обусловленное более выраженным изменением емкости капиллярного русла, уменьшением плотности артериол или

капилляров в пределах данного сосудистого русла, а также ареактивностью мелких пенетрирующих сосудов мозга.

Церебральная ангиопатия, более выраженная у коморбидных лиц, является аргументом, свидетельствующим о раннем старении системы мозговой гемодинамики. Выявленные особенности состояния цереброваскулярной реактивности указывают на истощение компенсаторных резервов и срыв механизмов ауторегуляции в обеих клинических группах; нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно вызванных нарушением гуморально-метаболических механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, ведущих к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов. Такие изменения подтверждают преждевременное старение системы мозгового кровообращения у пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющее более выраженный характер при их коморбидной ассоциации с ожирением. Причиной патологической гемодинамики сосудов третьего структурно-функционального уровня мозгового кровотока могут быть структурная перестройка артериол, рост их жесткости и ригидности в связи с дезорганизацией коллагена и деградацией эластина на фоне активации воспалительного каскада, оксидативного стресса, активации симпатического отдела нервной системы, а также повреждение на фоне воздействия радикальных и нерадикальных форм кислорода, воспалительных цитокинов. Взаимосвязь между индексом вазомоторной реактивности и индексом апноэ/гипопноэ у пациентов с СОАС, по данным проведенного корреляционного анализа ($r=-0.44$, $p<0.05$), может объясняться амплификацией давления вибрации по системе артерий каротидного бассейна, закономерным следствием чего представляется повреждение структур хемо-и баро-рецепторов [124,340,387]. Дополнительный вклад ожирения несколько ниже, чем влияние СОАС, и связан с содержанием жировой ткани в организме ($r=-0.37$, $p<0.05$). Представляется, что аддитивное воздействие нарушений липидного обмена в ограничение вазомоторной реактивности может реализовываться посредством влияния лептина –

полипептида, секретируемого адипоцитами. С одной стороны известно о симпатической стимуляции, опосредованной лептином [63], что может приводить к стойкому спазму сосудов микроциркуляторного русла и ограничивать функциональную устойчивость церебрального кровотока. С другой стороны, существуют доказательства связи лептина с контролем вентиляционной чувствительности к гиперкапнии [36, 70]. Повышение продукции лептина у пациентов с ожирением изменяет легочную вентиляцию, что, возможно, позволяет контролировать уровень угольной кислоты [133]. В то же время, Shimura et al. выявили, что более высокая концентрация лептина в сыворотке у пациентов с хронической гиперкапнией не приводит к необходимой аугментации легочной вентиляции [191]. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о нарушении чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей к лептину у пациентов с ожирением и ограничении гуморально-метаболического гомеостаза церебрального кровотока.

Ограничение мозгового кровотока в обеих группах сопровождалось ростом гидродинамического сопротивления интрацеребральных артерий и аугментацией внутричерепного давления, в большей степени выраженных у коморбидных пациентов. Предпосылками к более выраженному нарушению церебральной перфузии у пациентов с нарушениями дыхания во сне и ожирением могут быть как снижение эластичности и ангиопатия магистральных артерий, так и ареактивность сосудов микроциркуляторного русла. Важную патофизиологическую роль у пациентов с ожирением в росте интракраниального давления и снижении церебральной гемоциркуляции может играть как общая гиперволемиа и повышение объема циркулирующей крови, так и регионарное увеличение объемного кровотока, переполнение как задней, так и средней черепных ямок и формирование условий для внутричерепной гипертензии. Точные патогенетические механизмы развития более выраженных нарушений церебральной перфузии у лиц с ожирением и СОАС остаются дискуссионными. По всей видимости, существует несколько путей, в том числе истощение

церебральной ауторегуляции. Причиной могут являться неэффективные дыхательные попытки при СОАС и связанные с ними утомление дыхательной мускулатуры, нейромышечная дыхательная недостаточность, нарушение чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксии и лимитирование респираторного драйва [163]. Снижение тонуса дыхательной мускулатуры может приводить к изменению соотношения внутригрудного и внутрибрюшного давлений. Отметим, что у пациентов с ожирением из-за увеличения висцерального интраабдоминального компартмента жировой ткани наблюдается повышенное внутрибрюшное давление, смещение диафрагмы в краниальном направлении и ограничение легочного дыхательного объема, приводящие к гиперкапнии, и таким образом к замыканию порочного круга [15]. Рост внутрибрюшного давления, потенцируемый ослаблением тонуса дыхательной мускулатуры, приводит к повышенному внутригрудному давлению и росту центрального венозного давления, внутричерепного давления [15,16]. С другой стороны, смещение диафрагмы приводит к механической компрессии органов средостения, в т.ч. сердца, затруднению диастолического наполнения и росту центрального венозного давления [16]. Дополнительным механизмом ограничения церебральной перфузии у коморбидных пациентов является, по видимому, увеличение скорости продукции спинномозговой жидкости, нарушение ее абсорбции связанное со сдавлением поверхностных венозных пазух вблизи арахноидальных грануляций [274].

Одновременно наблюдались признаки нарушения венозной гемодинамики: затруднение венозного оттока с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы, компенсаторный характер повышения кровотока как в глубоких венах головного мозга, так и экстрацеребральных венах, что, в целом, отражает затруднение венозного оттока и подтверждает ранее установленное повышение внутричерепного давления и ухудшение церебральной перфузии. Поскольку состояния, такие как сердечная недостаточность, хронические болезни легких, опухоли, травмы головного мозга, которые

способны приводить к вторичному венозному застою являлись критериями исключения, выявленные нами изменения можно рассматривать в качестве первичной, т.е. дистонической венозной дисгемии. В ее основе лежат нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, приводящие к функциональным расстройствам венозной гемодинамики. По мнению Трошина В.Д. при длительном существовании венозной дистонии существенно изменяется мозговой метаболизм, нарастают явления циркуляторной гипоксии, которые приводят к дальнейшей аугментации венозного застоя и повышению внутричерепного давления [90].

С другой стороны, физиологическим ответом на возрастание венозного давления является спазм и закрытие прекапиллярных сфинктеров с целью депрессии капиллярной фильтрации и профилактике отека мозга. Исследования Бокерия Л.А., Шумиловой М.В., Стулина И.Д. показали, что изменения начинаются с прекапиллярных артериол и ретроградно распространяются на более крупные артерии [8,40,96]. Подтверждением этому могут являться наши данные о росте напряженности стенок артерий экстрацеребральных отделов мозгового кровообращения по мере повышения внутричерепного давления и затруднения венозного оттока. Можно предположить, что продолжительная венозная дисгемия способна замыкать «порочный круг» нарушений мозгового кровообращения, потенцировать ремоделирование сосудов артериального русла головного мозга и приводить к снижению резервов цереброваскулярной реактивности.

Таким образом, можно полагать, что дальнейшее прогрессирование степени тяжести СОАС и рост содержания жировой массы могут приводить к значительному ограничению церебральной гемодинамики, а апноэ сна обструктивного характера и нарушения жирового обмена могут рассматриваться в качестве предикторов острых и хронических форм сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемых категорий пациентов.

Протекающие одновременно процессы ремоделирования сердца и церебральных сосудов могут носить как компенсаторно-приспособительный характер, например дилатация общей сонной артерии в ответ на повышенный объемный кровоток, так и оказывать взаимный аддитивный негативный эффект. Так повышение толщины комплекса интима медиа, жесткость артерий первого уровня церебрального кровотока может приводить к росту периферического сосудистого сопротивления, повышению конечно-систолического миокардиального стресса и более быстрому развитию хронической сердечной недостаточности. С другой стороны, прогнозируемый переход адаптивного ремоделирования в дезадаптивное, снижение фракции выброса, развитие хронической сердечной недостаточности, в свою очередь, может приводить к повышению внутричерепного давления, снижению церебральной перфузии и, таким образом, замыкает порочный круг.

Результаты исследования состояния автономного контура регуляции деятельности сердца у пациентов с СОАС свидетельствуют о напряженности механизмов адаптации, при этом рост значений энергетического спектра волн очень медленного периода может рассматриваться не только как аргумент о преждевременном старении такой группы пациентов, но и фактор риска истощения вегетативного обеспечения деятельности сердца и сдвигом его регуляции с рефлекторного уровня на более низкий – гуморально-метаболический, который в меньшей степени способен обеспечивать компенсаторные возможности гомеостаза. Аддитивный негативный вклад коморбидной ассоциации ожирения с нарушениями дыхания во сне, выражающийся в нейрокардиопатии, энергодефиците, возрастании вклада эрготропных модуляций и смещении контура регуляции от вегетативного в сторону более низких гуморально-метаболических влияний, в целом, может рассматриваться как срыв адапционно-приспособительных реакций и существенное ограничение гомеостатического диапазона.

Ограничение variability сердечного ритма может быть связано с истощением вегетативной нервной системы, возрастанием роли церебральных эрготропных модуляций и гуморально-метаболических влияний, неспособных обеспечить адекватный диапазон частоты сердечных сокращений в ответ на изменения гомеостаза. Ранее в экспериментальных моделях [180] уже было показано, что метаболические нарушения способны приводить к сокращению дисперсии QT, вероятно, связанной с определенной ригидностью ритма на фоне срыва адаптации механизмов автономной регуляции. Кроме того, отражением сокращения активности воздействия вегетативной нервной системы на сердечный ритм может являться дисфункция синусового узла и снижение variability QT [251].

Анализ предикторов внезапной сердечной смерти указывает на электрическую нестабильность миокарда, связанную с гетерогенностью процессов реполяризации у пациентов с СОАС и может рассматриваться в качестве фактора риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма. При этом маркеры электрической нестабильности миокарда в группе коморбидных пациентов характеризовались изменениями как ре-, так и депполяризации миокарда. В доступной нам литературе сведения о такой особенности представлены единичными докладами об аналогичных изменениях у пациентов с кардиальным синдромом X [253]. А показатели поздних желудочковых потенциалов были ассоциированы с мужским полом, возрастом, артериальной гипертензией. Точная патофизиологическая картина данного состояния остается неопределенной. Существуют предположения о возможной роли дисфункции эндотелиальных клеток, нарушении вазомоторной функции эндотелия, активации воспалительного каскада в развитии кардиального синдрома X. Можно предположить, что изучаемая нами коморбидность может являться детерминантой электрофизиологического ремоделирования у пациентов с СОАС и ожирением и указывать на элевацию рисков развития нарушений и проводимости, и возможно, аугментацию шансов внезапной сердечной смерти.

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.

Несмотря на то, что когнитивные нарушения являются полиэтиологичным состоянием, в основе патофизиологии находятся универсальные процессы – хроническая церебральная ишемия и нейродегенеративные процессы. Экспериментальные и клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что указанные патологические процессы имеют тесные взаимосвязи. Накоплены весомые доказательства того, что хроническая гипоксия и ишемия головного мозга способствует более высоким темпам прогрессирования нейродегенеративных нарушений. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что связанные с апноэ нарушения архитектуры сна, циркадных ритмов ассоциированы с изменениями консолидации памяти, а также сопряжены с повышенным риском деменции [147,260,334]. Доказано ограничение нейродинамической составляющей когнитивных функций, а именно снижение концентрации внимания у пациентов с нарушениями представленности стадий сна, а также архитектуры REM стадии сна, свойственной лицам с СОАС [162]. С

учетом того, что снижение уровня концентрации произвольного внимания рассматривается как «когнитивная продрома деменции» наши результаты можно считать подтверждением вышеуказанных данных о риске деменции у пациентов, страдающих нарушениями дыхания во сне и мультиморбидных пациентов с СОАС и ожирением. Патфизиологически гипоксия тесно связана с активацией воспалительного каскада: повышенным уровнем С-реактивного белка, цитокинов, белка S100, металлопротеиназ, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [359,360]. Хроническое низкоактивное асептическое воспаление, свойственное как СОАС, так и ожирению, является одним из наиболее значимых факторов риска когнитивных расстройств [189,220,309]. Наиболее значимая взаимосвязь между когнитивными нарушениями и маркерами воспаления продемонстрирована в отношении С-реактивного белка [401]. Дополнительным подтверждением описанной выше взаимосвязи хронического воспаления и когнитивными нарушениями можно считать результаты исследования М. Heinzelmann et al., продемонстрировавшие, что нормализация сна ассоциирована с декрементом значений указанного острофазового протеина в крови и выраженности когнитивных расстройств [363]. Другим патфизиологическим механизмом, находящимся в основе когнитивных нарушений можно считать нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции на фоне симпато-адреналовой гиперактивации, характерной как пациентам с СОАС, так и с ожирением [161,201,266]. Катехоламиновая активация коррелирует не только с системным воспалением, но и эмоциональными изменениями, тревожной акцентуантностью [228,362]. Следует отметить, что как при дементных нарушениях, так и при соматической патологии, такой как ожирение, часто диагностируются тревожные и депрессивные нарушения [49,228,260], доказательства которых были установлены в настоящем исследовании у коморбидных пациентов.

Выявленные в настоящем исследовании особенности ремоделирования сердца, такие как изменения геометрии полости левого предсердия и желудочка,

утолщение стенок ЛЖ, в частности межжелудочковой перегородки, формирование гипертрофии ЛЖ, ограничения диастолической функции, наряду с характерными изменениями церебральной гемодинамики – ростом толщины комплекса интима-медиа, аугментацией жесткости, снижением эластичности, лимитирование диапазона допустимых ауторегуляторных сдвигов, в совокупности с данными об ограничении вегетативной ауторегуляции, электрофизиологическим ремоделированием сердца, дополненные доказательствами формирования когнитивной продромы деменции могут рассматриваться в качестве аргументов, свидетельствующих об ускоренных темпах инволютивных изменений и указывать на формирование синдрома прогерии у изучаемых категорий пациентов, имеющих более выраженный характер у коморбидных лиц. 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 два биомаркера инволютивных изменений: состояние адаптации и метилирование ДНК [349,369]. 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 [173]. Ранее эпигенетические часы уже использовались для прогнозирования эпигенетического возраста [214]. Так, высокий индекс массы тела был связан с ускоренным эпигенетическим возрастом в ткани печени, то есть прогнозируемый возраст ткани печени был значительно старше, чем ожидалось, исходя из возраста донора [173]. Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности курение, увеличивают эпигенетический возраст, как у мужчин, так и у женщин [213,214]. В любом применении эпигенетического возраста в качестве биомаркера, предсказанный эпигенетический возраст по сравнению с хронологическим возрастом, как правило, показывает линейную зависимость [173]. 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 мультиморбидных пациентов – на 35% выше календарного возраста, подтверждает ускоренное старение пациентов с изучаемой патологией. Рассчитанная прогностическая модель позволяет с высокой вероятностью (чувствительность 90,1%, специфичность 75%) прогнозировать темпы старения пациентов с изучаемой патологией. 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.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет предполагать, что нарушения дыхания во сне и их коморбидную ассоциацию с ожирением можно рассматривать в качестве детерминант раннего старения. Выявленные нами особенности старения сердечно-сосудистой системы, разработанное правило прогноза темпа старения и предложенные фенотипы старения могут использоваться для разработки алгоритмов комплексного раннего клинико-инструментального обследования, а также персонализированного подхода к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у изучаемой категории пациентов.

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 детерминанты 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 E/A, 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 мониторинга 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 мониторинга 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. В виду 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 нейроцитопротективной терапии для профилактики нарушений мозгового кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов А.В. Клинические и структурно-функциональные особенности состояния сердца и сосудов эластического и мышечного типов, их прогностическая значимость у больных артериальной гипертензией старших возрастов: автореф. дис. ...доктора медицинских наук :14.00.06 /Агафонов Александр Валерьевич ; Перм. гос. мед. акад. - Пермь, 2007. - 49 с.
2. Аксенова А.В. Перфузия головного мозга у больных с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна разной степени тяжести: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.05, 14.01.13. / Аксенова Анна Владимировна ;[Место защиты: Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс МЗ РФ]- Москва, 2012.- 21с.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: [в 2 т.] - 2-е изд. : учебное пособие / В. Н. Анисимов ;Рос. акад. наук. Геронтол. общество [и др.]. - СПб. : Наука, 2008.Т. 1 : Молекулярные и физиологические механизмы старения.- 481с. - ISBN 978-5-02-026356-7.
4. Артеменков А.А. Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов / А. А. Артеменков // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, №. 9. – С. 33–40.
5. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков // Кардиология. - 2002. –Т. 3, № 4. - С. 161-163.
6. Беленков Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю. Н. Беленков // Журнал Сердечная недостаточность. - 2002. –Т.3, №1. - С. 7-112.
7. Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии : учебное пособие / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев.- Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 428 с. - ISBN 5-9704-0119-6.
8. Бокерия Л. А.Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией : (Головная боль, ишемия,

артериосклероз) : учебное пособие/ Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина. - М. : Изд-во НЦССХ, 2003. - 161 с. - ISBN 5798201074.

9. Бородин Н. В. Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией / Н. В. Бородин, О. В. Лышова // Артериальная гипертензия. – 2015. –Т. 21, № 3. - С. 301–308.

10. Бузунов Р. В. Неинвазивная репираторная поддержка при расстройствах дыхания во сне : монография / Р. В. Бузунов. –Москва: [б.и.],2018. - 312с. - ISBN 978-5-6040613-6-7

11. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра / Б. Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2013.– Т. 17, № 4.- С. 805-832.

12. Верещагин Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей : пособие для специалистов/ Н. В.Верещагин, М. А.Пирадов, З. А.Суслина - Москва : Интермедика, 2002. - 208 с.– ISBN 5-89720-057-2.

13. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией / П.Х.Джанашия, Н.Г.Потешкина, Н.И.Гайдуков [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2005. –Т. 10, № 1. - С. 28 – 32.

14. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева, Л.А. Бокерия // Кардиология.- 2017.-Т.57.№12.-С. 73-81.

15. Внутривентрикулярная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром: современные представления о диагностике и лечении / Е. Н. Райбужис, А. А. Смёткин, К. М. Гайдуков, М. Ю. Киров //Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2010. - Т. 7, № 4. – С. 14-21.

16. Внутривентрикулярное давление человека / В. С. Туктамышев, А. Г. Кучумов, Ю.И. Няшин [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 2013. - Т. 17, № 1. – С. 22–31.

17. Войтенко В. П. Системные механизмы развития и старения : учебное пособие / В. П. Войтенко, А. М. Полюхов; АН СССР, АМН СССР, Науч. совет по физиологии человека, Ин-т физиологии им. И. П. Павлова. - Л. : Наука : Ленингр. отд-ние, 1986. - 182,[2] с.
18. Войтенко В.П. Здоровье здоровых : Введ. в санологию : учебное пособие / В. П. Войтенко. - Киев : Здоровья, 1991. - 246с. - ISBN 5-311-00623-4.
19. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, В. М. Сербул [и др.]// Сердечная Недостаточность. - 2008. –Т. 9, № 1. - С. 16-24.
20. Денисюк, В. И. Новая классификация типов ремоделирования левого желудочка / В. И. Денисюк, В. П. Иванов // Материалы VI конгресса кардиологов Украины. - Киев. : Морион, 2000. - 328 с.
21. Денисюк, В.И. Клиническая фоно- и эхокардиография: Практическое руководство / В. И. Денисюк, В. П. Иванов. - Винница : Логос, 2001. - 228 с.
22. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний : национальное руководство / под ред. Г.П. Арутюнова, С.Л. Бабак, Ю.А. Васюк [и др.]. Санкт-Петербург [б.и.], 2017. 164 с.
23. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца/ Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2002. –Т. 3, № 4. – С. 190–195.
24. Дильман В.М. Большие биологические часы : Введ. в интеграл. Медицину : учебное пособие / В. М. Дильман. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Знание, 1986. - 254,[2] с.
25. Динамика церебрального гемодинамического резерва у больных с обструктивным апноэ сна на фоне терапии постоянным повышенным давлением в дыхательных путях. / М. В. Тардов, И. Д. Стулин, Н. Л. Кунельская, З. О. Заоева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018; - Т. 118, № 5. – С. 14-17. doi10.17116/jnevro20181185114

26. Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения / О. В. Колоколов, А. Ю. Малеина, А. М. Колоколова // РМЖ. - 2017. – Т. 25, № 14. - С. 1014–1020.
27. Дони́на Ж.А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения / Ж. А. Дони́на // Физиология человека. – 2011. –Т. 37, № 2. - С. 117–128.
28. Драпкина О. М. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. М. Драпкина, М. В. Фадеева // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 224-231.
29. Драпкина О. М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. / О. М. Драпкина, Б. А. Манджиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74–82. doi 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82
30. Еременко С.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (этиология, патогенез, патоморфология, клиника, экспертиза трудоспособности, принципы лечения) : учеб. пособие / С.И. Еременко. – Благовещенск: Амурская ГМА, 2008. – URL: <http://dis.konflib.ru/metodichki-medsina/101267-3-si-eremenko-discirkulyatornaya-encefalopatiya-etnologiya-patogenez-patomorfologiya-klinika-ekspertiza-trudosposobnosti-princi.php> (дата обращения 08.04.2020).
31. Заева З. О. Изменения мозгового кровотока при синдроме обструктивного апноэ сна : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Заева Зарина Олеговна ; МГМСУ. – Москва, 2016. – 118 с.
32. Захаров В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей : методическое пособие / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М : [б.и.], – 2005. –70с.
33. Захаров В.В. Недементные когнитивные расстройства / В. В. Захаров, Н. В. Вахни́на// Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 23-29.
34. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В. В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 320 с.

35. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии : учебное пособие / А. П. Зильбер. - М.: Медицина, 1984. - С.480.
36. Инюшкина Е.М. Значение лептина в бульбарных механизмах регуляции дыхания: дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Инюшкина Елена Михайловна ; Сам. Гос. Ун-т. – Самара, 2007. – 20 с.
37. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Томас А. Ланг, Мишель Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. - Москва : Практическая медицина, 2016. - 477 с. - ISBN 978-5-98811-325-6.
38. Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертонией? / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016.– № 3.– С. 2-10.
39. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции : руководство для врачей / А. А. Кишкун. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 973 с. - ISBN 978-5-9704-0786-8.
40. Клинико-инструментальная диагностика сочетанной венозной дисфункции мозга и конечностей / И. Д. Стулин, М. Д. Дибиров, Ф. А. Селезнев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 8. - С.61-65. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158161-65>
41. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии / Ю. М. Никитин, Л. А. Белова, В. В. Машин [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. - № 4. - С. 12–15.
42. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) // М., Новая редакция - 2013. - 596 с.
43. Козлов В. А. Метилирование ДНК клетки и патология организма / В. А. Козлов // Медицинская Иммунология. – 2008. - №4-5. - С. 307-318.

44. Козлова О. С. Варианты ремоделирования левого желудочка у больных с метаболическим синдромом / О.С. Козлова, М.А. Чичикова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 2. — С. 111-115.

45. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. / Е. А. Троицкая, С. В. Велькин, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия.— 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171.

46. Крыжановский В. А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности: учебное пособие / В. А. Крыжановский. - М. : Знание-М ; Запорожье : Знание, 1998. - 182 с.

47. Кузнецов Г. Э. Клинико-морфологические параллели ремоделирования ЛЖ при хронической сердечной недостаточности / Г. Э. Кузнецов // Кардиология. - 2003. –Т. 43, № 12. – С. 19 - 22.

48. Куликов В.П. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровообращения / В. П. Куликов // Клиническая физиология кровообращения. - 2009. - №4. - С. 5-15.

49. Левин Я.И. Депрессия и сон / Я. И. Левин // Лечащий врач. - 2008. - № 8. - С. 29–32.

50. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : Реальное Время, 2003. - 322 с. : ил.; 29 см.; - ISBN 5-900080-20-X..

51. Лелюк В. Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - М. : Реал. Время, 2004. - 303 с. - ISBN 5-900080-26-9.

52. Лиманкина И. Н. Синдром удлинённого интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. - 2008. - №52. - С.66-71.

53. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда : учебное пособие / Н. А. Мазур. – Москва : [б.и.], 2001. - 72 с.

54. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертонией при различных

эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца /А. В.Грачев, А. Л.Аляви, Г. У.Ниязова [и др.] // Кардиология. - 2000. - №3. - С. 31-36.

55. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение метаболизм.- 2021.- Т.18,№1.-С.5-99.

56. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины / А.В. Ардашев, Г.П. Арутюнов, Е.Г. Желяков, Ю.Н. Беленков // Клиническая практика.- 2014.- Т.20, №4.- С.3-12.

57. Михайлов В. М.Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода : учебное пособие / В.М. Михайлов ; М-во здравоохранения РФ. Иван. гос. мед. акад. - 2. изд., перераб. и доп. - Иваново : Иван. гос. мед. акад., 2002 (Иван. обл. тип.). - 288 с., [6] л. цв. ил. : ил., табл.; 30 см.; - ISBN 5-89085-096-2.

58. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы : учебное пособие / Д. Морман, Л. Хеллер.; [пер. с англ. Г. А. Лаписа]. - 4-е междунар. изд. - Москва [и др.] : ПИТЕР, 2000. - 250 с. : ил., табл.; 24 см. - ISBN 5-314-00164-0.

59. Москалев А.А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни / А. А. Москалев // Успехи геронтологии. - 2009. - Т. 22, № 1. - С. 92–103.

60. Москалев А.А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения / А. А. Москалев // Успехи геронтологии. - 2008. - Т. 21, № 3. - С. 463–469.

61. Москалев А.А. Эволюционные представления о природе старения / А. А. Москалев// Успехи геронтологии. - 2010.– Т. 23, № 1.– С. 9-20.

62. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. - Москва: ИД «Медпрактика-М», 2018.- 247 с.

63. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / под ред. Л.М.

Макарова, В.Н. Комолятовой, О.О. Купирияновой [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 2. - С. 6-71.

64. Никитин Ю. М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Ю. М. Никитин, А. И. Труханов. - Иваново: МИК, 2004. – 496 с.: ил. – ISBN 5-89222-067-2.

65. Никитин Ю.М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике / Ю. М. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007.–Т. 107, №20. - С. 46-49.

66. Ожирение как неинфекционная эпидемия ххi века. современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, З.Д. Рамазанова, М.Н. Дарсигова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. - 2019. – Т.8, № 2. - С. 57-66.

67. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н. П. Никитин, А. Л. Алявин, В. Ю. Голоскова [и др.] // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 54–58.

68. Особенности структурно-геометрического состояния левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией / Е. Е. Климова, И. Г.Федотов, И.Ф. Гришина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 5. - С. 36-44.

69. Остроумова О.Д. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Евразийский кардиологический журнал. – 2016.- №3.-С.165.

70. Пальман А.Д. Синдром ожирения-гиповентиляции современный взгляд / А. Д. Пальман // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - №19. - С. 68-73.

71. Параметаболизм как неспецифический модификатор супрамолекулярных взаимодействий в живых системах /В. А. Козлов, С. П. Сапожников, А. И. Шептухина, А. В. Голенков // Вестник РАМН. – 2015. –Т. 70, № 4. – С. 397–402.

72. Патент 2314019. Российская Федерация, МПК А61В 5/02. Способ оценки адаптационного потенциала: № 2006101839/14: заявл. 2006.01.23: опубл. 10.01.2008/Л. А. Коневских, И. Е. Оранский, Е. И. Лихачева.- 5 с.
73. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в практике невролога / М. Г. Полуэктов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - № 4. - С. 18–24.
74. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 6. - С. 4–11.
75. Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы : учебное пособие / Р. Рашмер; Пер. с англ. М. А. Безносовой, Т. Е. Кузнецовой. - М. : Медицина, 1981. - 600 с. : ил.
76. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов, Е. В. Калюжина, И. Д. Беспалова, Н. Н. Терентьева // Бюллетень сибирской медицины. –2016. –Т.15, №4. – С. 120–139.
77. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография : пособие для специалистов / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. - Изд. 2-е, испр. и доп. - Москва : Видар, 2008. - 537 с. : ил. - ISBN 978-5-88429-118-8
78. Самородская И. В. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности / И. В. Самородская, М. А. Старинская // Профилактическая медицина. - 2016.– Т. 19, № 5. –С.41-46.
79. Северин Е.С. Биохимия. Учебник для вузов : учебное пособие / Е. С. Северин.- 2-е изд.-М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 776 с. – ISBN 5-9231-0390-7
80. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения / Д. У. Акашева, И. Д. Стражеско, Е. Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 88-94.

81. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения. / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, И. Д. Стражеско, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. –Т.12, №4. - С. 86-90.

82. Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, И. Д. Стражеско, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 91-96.

83. Синдром обструктивного апноэ во сне: состояние церебрального гемодинамического резерва / Н.Л. Кунельская, М.В. Тардов, А.В. Клясов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. Т.44, № 7. – С. 828-834.

84. Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах / С.А. Бойцов, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021.- Т.26, № 1. – С.73-78.

85. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей : учебное пособие / А. Б. Смулевич. - М.: Медицинское информационное агентство, 2001 г. - 782 с.

86. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2016.- Т.15, №2.- С.4-19.

87. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2012. – Т. 11, № 4. - С. 93-100.

88. Старение: профессиональный врачебный подход : учебное пособие / Л. Б. Лазебник, А. Л. Верткин, Ю. В. Конев [и др.]. - Москва : Эксмо, 2014. - 318, [1] с. - ISBN 978-5-699-68589-9.

89. Стародубова А.В. Ожирение как фактор риска сердечно- сосудистых заболеваний. Обзор литературы / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк // Фарматека.- 2015.- Т.310,№17.- С.28-35.

90. Трошин В. Д. Сосудистые заболевания нервной системы : руководство : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / В. Д. Трошин, А. В. Густов, А. А. Смирнов. - Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2006 - 536, [1] с. : ил., - ISBN 5-7032-0593-X
91. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний : учебное пособие / Агаджанова Лариса Петровна, Андреев Александр Викторович, Белолапотко Евгений Анатольевич [и др.]; под ред. Ю. М. Никитина и А. И. Труханова. - Москва : Видар, 1998. - 431 с. : ил., табл.; 24 см.; - ISBN 5-88429-032-2.
92. Физические нагрузки - "полипилюля" для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и замедления старения / Ю.В. Котовская, Н.В. Котовская, Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева // Клиническая геронтология. – 2018.- Т.24, №3-4.- С.49-57.
93. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фоякин, З. А. Суслина, Л. А. Гераскина. - СПб. : ИНКАРТ, 2005. - 224 с. : ил. - ISBN 5-93396-013-6.
94. Хурс Е.М. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца / Е.М. Хурс, А.В. Поддубная // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2010. — № 1. — С. 89-100.
95. Цвибель В.Дж. Ультразвуковое исследование сосудов / Вильям Дж. Цвибель, Джон С. Пеллерито ; [пер. с англ. В. В. Борисенко и др.]. - Москва : Видар, 2008. - 645, [1] с. : ил. - ISBN 978-5-88429-119-5.
96. Шумилина М. В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. В. Шумилина, Ю. И. Бузиашвили // Клиническая физиология кровообращения. - 2004. - №2. - С.44-53.
97. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца / Л.А.Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. Г. Ле // Анналы аритмологии. - 2010.– Т. 7, №4.-С.41-48.

98. Эпигенетика старения: накопление ошибок или реализация специальной программы? / В. В. Ашапкин, Л. И. Кутуева, Б. Ф. Ванюшин // БИОХИМИЯ. - 2016. –Т.81, №. 1. - С. 3 – 17.

99. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта / Е. С. Утеулиев, К. К. Конысбаева, Д. Р. Жангалиева, Т. Х. Хабиева // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. - С.126-129.

100. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009—2010) / Л. В. Стаховская, О. А. Клочихина, М. Д. Богатырева, В. В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013.– Т. 113,№5. - С. 4-10.

101. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / S. G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti [et al.] // European Heart Journal. - 2015. - Vol.36, № 41. - P. 2793–2867.

102. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea / T. G. Weinstock, X. Wang, M. Rueschman [et al.] // Sleep. – 2012. Vol. 35, № 5. – P. 617–625.

103. A large prospective investigation of sleep duration, weight change, and obesity in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort / Q. Xiao, H. Arem, S. C. Moore [et al.] // Am J Epidemiol. – 2013. – Vol. 11, № 178. – P.1600-1610. doi:10.1093/aje/kwt180

104. A Nurse-Led Limited Risk Factor Modification Program to Address Obesity and Obstructive Sleep Apnea in Atrial Fibrillation Patients / A. Yaeger, N. R. Cash, T. Parham [et al.] // Journal of American Heart Association. - 2018. – Vol. 4, № 23. – P. e010414. doi: 10.1161/JAHA.118.010414.

105. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults / B. Strasser, M. Arvandi, E. P. Pasha [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease. - 2015. - Vol. 25, № 5. - P. 495-502. doi: 10.1016/j.numecd.2015.01.002

106. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates / J. C. Jeyapalan, M. Ferreira, J. M. Sedivy, U. Herbig // *Mechanisms of Ageing Development*. - 2007. - Vol. 128, № 1. - P. 36–44.
107. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity / G. Iacobellis, M. C. Ribaud, A. Zappaterreno, C. V. Iannucci, U. Di Mario, F. Leonetti // *Obesity Research*. – 2004. – Vol. 12, № 10. – P. 1616–1621. ISSN 1071-7323
108. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue / L. M. Pérez, H. Pareja-Galeano, F. Sanchis-Gomar [et al.] // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594, № 12. – P. 3187-3207. doi: 10.1113/JP271691. Epub 2016 May 10. PMID: 26926488; PMCID: PMC4908019.
109. Adverse Left Ventricular Remodeling in Community-Dwelling Older Adults Predicts Incident Heart Failure and Mortality / M.R. Zile, W.H. Gaasch, K. Patel [et al.] // *JACC: Heart Failure*. - 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 512-522.
110. Adverse prognosis significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / P. Verdecchia, G. Schillaci [et al.] // *J. Am. Cardiol*. - 1995. - Vol. 25, № 4. - P.871-878.
111. Aging influences development and progression of early aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits / A. Orlandi, M. Marcellini, L. G. Spagnoli // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2000. - Vol. 20, № 4. – P. 1123-1136.
112. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity / C. Y. Wong, T. O'Moore-Sullivan, R. Leano [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 19.- P. 3081–3087.
113. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea / K. Narkiewicz, N. Montano, C. Cogliati [et al.] // *Circulation*.- 1998. - Vol. 98, № 11. - P. 1071–1077.
114. Anand I.S. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction / I. S. Anand // *J Card Fail*. - 2002. - Vol. 8, № 6. –P. 401-408.

115. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy / T. G. Lueder, B. H. Wang, A. R. Kompa [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol 8, № 1. – P. 71–78.

116. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling / F. N. Albuquerque, A. A. Brandao, D. A. Silva [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2014. - Vol. 102, № 1. – P. 70-79.

117. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

118. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R. Asmar, S. Djane [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 1111-1117.

119. Arterial stiffness in obese CPAP-treated obstructive sleep apnea (OSA): A seven years prospective longitudinal study / Galerneau L-M., R. Tamisier, M. Benmerad [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2017. – Vol. 50, № 61. - P. A4716. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4716

120. Arterial stiffness in obstructive sleep apnea: An individual meta-analysis of contributing factors / R. Tamisier, J. C. Borel, S. Millasseau [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2016. – Vol. 48, № 60.– P.1146-1151. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.OA1803

121. Assessing the influence of obesity on longitudinal executive functioning performance in patients with obstructive sleep apnea syndrome / C. A. Hilsendager, D. Zhang, C. McRae [et al.] // *Obes Res Clin Pract.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 33–40. doi 10.1016/j.orcp.2015.04.010

122. Association between obesity and cognition impairment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / J. Wang, R. Chen, W. D. Peng [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2013. – Vol. 93, № 48. – P. 3817–3821. doi: 10.3760 / cma.j.issn.0376-2491.2013.48.003

123. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia / M. A. Belfort, G. R. Saade, C. Grunewald [et al.]// *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* August. - 1999. - № 106, № 8. - P.814-821.
124. Association of self-reported snoring with carotid artery intima-media thickness and plaque / Y. Li, J. Liu, W. Wang [et. al.] // *Journal of Sleep Research*. - 2012.– Vol. 21, № 1. - P. 87-93. doi:10.1111/j.1365-2869.2011.00936.x
125. Associations between obstructive sleep apnea, sleep duration, and abnormal fasting glucose. The multi-ethnic study of atherosclerosis. / J. P. Bakker, J. Weng, R. Wang [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 192, № 6. – P. 745–753.
126. Assosiation analysis of CA repeat polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with essential hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi // *Clin. Genet*. - 1997. - Vol. 51. -P. 26-30.
127. Attentional control is partially impaired in obstructive sleep apnea syndrome / B. Tulek, N. B. Atalay, F. Kanat, M. Suerdem // *J Sleep Res*. - 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 422-429. doi:10.1111/jsr.12038
128. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea / T. Shiomi, C. Guilleminault, R. Sasanabe [et al.] // *Sleep*. - 1996. - Vol. 19, № 5. - P. 370–377.
129. Balanis T. Arterial Stiffness in Obstructive Sleep Apnea / T. Balanis, B. Sanner // *Journal of Sleep Medical Disorders*. – 2009. – Vol. 3, № 7. – P. 1070.
130. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review / G. L. Canto, C. Pachêco-Pereira, S. Aydinoz [et al.] // *Sleep Medicine Review*. –2015. – Vol. 23. – P. 28–45. doi:10.1016/j.smr.2014.11.004
131. Biomarkers of myocardial fibrosis / S. de Jong, T. A. van Veen, J. M. de Bakker [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 522-35.
132. Bird A. Perceptions of epigenetics / A. Bird // *Nature*. - 2007. –Vol. 447, № 7143. - P. 396–398.

133. Boing S. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation / S. Boing, W. J. Randerath // *J. Thorac. Dis.* - 2015. - Vol. 7, № 8. - P. 1273–1285.
134. Braunwald E. Heart failure / E. Braunwald // *JACC Heart Fail.* - 2013. - Vol. 1, № 1. – P. 1-20.
135. Cardiac ageing: extrinsic and intrinsic factors in cellular renewal and senescence /N. A. Gude, K. M. Broughton, F. Firouzi, M. A. Sussman // *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 523-542. doi: 10.1038/s41569-018-0061-5.
136. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. J. Connolly, R. A. Winkle // *American Journal of Cardiology.* - 1983. - Vol.52, № 5. - P.490–494.
137. Cardiac extracellular matrix proteomics: Challenges, techniques, and clinical implications / C. W. Chang, A. J. Dalgliesh, J. E. Lypez, L. G. Griffiths // *Proteomics Clin. Appl.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 39–50. doi: 10.1002/prca.201500030.
138. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P. S. Azevedo, B. F. Polegato, M. F. Minicucci, S. A. Paiva, L. A. Zornoff // *Arq Bras Cardiol.* –2016. – Vol. 106, № 1. – P. 62–69. doi:10.5935/abc.20160005
139. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study / C. M. Hoyos, R. Killick, B. J. Yee [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 12. – P. 1081–1089.
140. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome / M. Silvestrini, B. Rizzato, F. Placidi [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 7. – P. 1782-1785.
141. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians / S. Homa, N. Hirose, H. Ishida [et al.] // *Stroke.* - 2001. - Vol. 32, № 4. - P. 830-835.

142. Chahal A. A. Ion Channel Remodeling—A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death / A. A. Chahal, V. K. Somers // *Journal of the American Heart Association*. - 2016. - Vol.5, № 10. - P. 1-5.

143. Chan A. Mechanism of sudden cardiac death in obstructive sleep apnea / A. Chan, N. Antonio // *Sleep Medicine*. - 2013. - Vol.14, № 1. - P.e95.

144. Changes in cerebral metabolites in obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis / Y. Xia, Y. Fu, H. Xu [et al.] // *Scientific Reports*. - 2016. - Vol. 6. – P. 73-78 doi: 10.1038/srep28712

145. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy / K. Chin, K. Shimizu, T. Nakamura [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 7. – P. 706–712.

146. Changes in the Heart Rate Variability in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Its Response to Acute CPAP Treatment / E. Kufoy, J.-A. Palma, J. Lopez [et al.] // *PLoS ONE*. - 2012. - Vol.7, № 3. - P.e33769.

147. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women / G. J. Tranah, T. Blackwell, K. L. Stone [et al.] // *Ann Neurol*. - 2011. - Vol. 70, № 5. - P. 722–732.

148. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death / E. A. Homan, M. V. Reyes, K.T. Hickey, J.P. Morrow // *Front Physiol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847

149. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / V. K. Kapur, D. H. Auckley, S. Chowdhuri [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. - 2017. - Vol. 13, № 3.- P. 479-504. doi 10.5664/jcsm.6506

150. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015 / K. Ramar, L. C. Dort,

S. G. Katz [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. - 2015. - Vol. 11, № 7. - P. 773–827.

151. Clinical significance of ventricular late potentials in patients with obstructive sleep apnoea / B. Sanner, M. Konnermann, D. Hörstensmeyer, M. Burmann-Urbaneck // *Journal of Sleep Research*. - 1995. - Vol. 4. - P. 190-193.

152. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A. Di Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci [et al.] // *J Am Ger Soc*. - 2000. - Vol. 48, № 7. - P. 775–782.

153. Cohn J. M. Structural basis for heart failure: remodeling and its pharmacological inhibition / J. M. Cohn // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91, № 10. - P. 2504–2507.

154. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea / K. Narkiewicz, P. J. van de Borne, N. Montano [et al.] // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97, № 10. - P. 943–945.

155. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea / R. D. McEvoy, N. A. Antic, E. Heeley [et al.] // *N Engl J Med*. - 2016. - Vol. 375, № 10. - P. 919–931.

156. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea / D. J. Gottlieb, N. M. Punjabi, R. Mehra, [et al.] // *N Engl J Med*. - 2014. - Vol. 370, № 24. - P. 2276–2285.

157. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea / J. A. Chirinos, I. Gurubhagavatula, K. Teff [et al.] // *N Engl J Med*. - 2014. - Vol. 370, № 24. - P. 2265–2275.

158. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese / K. Yamagishi, T. Ohira, H. Nakano [et al.] // *The European respiratory journal*. - 2010. - Vol. 36, № 2. - P. 379–84.

159. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. Connolly, R. Winkle [et al.] // *Lancet*. - 1984. - Vol. 1, № 8369. - P. 126–131.

160. Daytime cardiac repolarization in patients with obstructive sleep apnea / A. Shamsuzzaman, R.S. Amin, C. Walt [et al.] // *Sleep Breath.* - 2015. - Vol. 19, № 4. - P. 1135–1140.
161. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control / E. C. Suarez, J. S. Sundry, A. Erkanli // *Brain, Behavior, and Immunity.* - 2015. - Vol. 44. - P. 137–147. doi:10.1016/j.bbi.2014.09.008.
162. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder / D. G. Marchand, J. Montplaisir, R. B. Postuma [et al.] // *Sleep.* - 2017. – Vol. 40, №1. – P. zsw014.
163. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies / R. Kaw, A. V. Hernandez, E. Walker [et al.] // *Chest.* - 2009. - Vol. 136, № 3. - P. 787–796.
164. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study / K. Smolina, F. L. Wright, M. Rayner, M. J. Goldacre // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. d8059.
165. Deurenberg P. Body mass index as a measure of bodyfatness: age-and sex-specific prediction formulas / P. Deurenberg, J. A. Weststrate, J. C. Seidell // *British journal of nutrition.* - 1991. - Vol. 65, № 2. - P. 105–114.
166. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C. L. Marcus, L. J. Brooks, K. A. Draper, D. Gozal, A. C. Halbower, J. Jones [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 576–584.
167. Diastolic heart failure: a concise review / F. Aziz, L.A. Tk, C. Enweluzo, S. Dutta, M. Zaeem // *J Clin Med Res.* – 2013.– Vol. 5, № 5. – P. 327-334. doi: 10.4021/jocmr1532w.
168. Diet J. Arterial stiffness and extracellular matrix / J. Diet // *Adv. Cardiol.* - 2007. - Vol. 44. - P.76.
169. Dilip T.Sleep apnea and intracranial hypertension in men / T. Dilip // *Journal of Neuro-Ophthalmology.*–2003.–Vol. 23, №1. - P.93-94.

170. Dimri G.P. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo / G. P. Dimri // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 1995. - Vol. 92, № 20. – P. 9363–9367.

171. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians / H. Heyn, N. Li, H. J. Ferreira, S. Moran, D. G. Pisano, A. Gomez [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. - Vol. 109, № 26. – P. 10522–7.

172. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice / C. Wang, D. Jurk, M. Maddick [et al.] // Aging Cell. - 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 311–323. doi:10.1111/j.1474-9726.2009.00481.x

173. DNA methylation and healthy human aging / M. J. Jones, S. J. Goodman, M. S. Kobor // Aging Cell. - 2015.– Vol. 14, № 6.-P.924–932. doi 10.1111/accel.12349

174. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? / R. A. Incalzi, C. Marra [et al.] // J Sleep Res. – 2004.– Vol. 13, № 1. – P. 79–86.

doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059

175. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations / M. Masellis, K. Sherborn, P. R. Neto [et al.] // Alzheimers Res Ther. - 2013. - Vol. 5, № 1. - P. 7.

176. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat / L. Morricone, A. E. Malavazos, C. Coman, C. Donati, T. Hassan, F. Caviezel // Obesity Reserch. – 2002, - Vol. 10, №6. – P. 489–498.ISSN 1071-7323

177. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects / F. Roche, C. Reynaud, V. Pichot [et al.] // American Journal of Cardiology. - 2003. - Vol. 91, № 7. - P. 916–919.

178. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men on Global Left Ventricular Myocardial Performance in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome / S. Koga, S. Ikeda, J. Urata, S. Kohno // American Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1796-1800. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.083.

179. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity / K. Hakala, P. Mustajoki, J. Aittomaki, A. R. Sovijarvi // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1995. – Vol. 19, № 5. – P. 343 – 346.

180. Effects of metformin on QT and QTc interval dispersion of diabetic rats / E. C. S. Costa, A. A. Gonsalves, M. A. Sreas, R. G. B. Morgabel // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* - 2008.–Vol. 90, № 4. – P. 232-238. doi. 10.1590/S0066-782X2008000400004

181. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. / C. E. Korcarz, P. E. Peppard, T. B. Young, C. B. Chapman, K. M. Hla, J. H. Barnet [et al.] // *Sleep.* – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 1187–1195. doi:10.5665/sleep.5828.

182. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial / S. Pamidi, K. Wroblewski, M. Stepien [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. - Vol. 192, № 1. – P. 96–105.

183. El-Menyar A. A. Cytocines and myocardial dysfunction: state of the art / A. A. El-Menyar // *J. Card. Fail.* - 2008. - Vol. 14, № 1. - P. 61–74.

184. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity / F. A. Farooqui, S. K. Sharma, A. Kumar [et al.] // *Sleep Breath.* - 2017. - Vol. 21, № 1. - P.69-76. doi 10.1007/s11325-016-1371-7.

185. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature / R. T. Vieira, L. Caixeta, S. Machado [et al.] // *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* - 2013. - Vol. 9. - P. 88–95.

186. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications / S. S. Chugh, K. Reinier, C. Teodorescu [et al.] // *Progress in Cardiovascular Disease.* - 2008. - Vol.51, № 3. - P.213–228.

187. Erusalimsky J. D. Cellular senescence in vivo: Its relevance in ageing and cardiovascular disease / J. D. Erusalimsky, D. J. Kurz // *Experimental Gerontology.*- 2005. - Vol. 40, № 8-9. – P. 634–642. doi:10.1016/j.exger.2005.04.010

188. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe, P. Bhatnagar [et al.] ; European Heart Network. – Brussels: European Heart Network. — 2017.
189. Extreme Sleep Durations and Increased C-Reactive Protein: Effects of Sex and Ethnoracial Group / M. A. Grandner, O. M. Buxton, N. Jackson [et al.] // SLEEP. - 2013. - Vol. 36, № 5. - P. 769–779. doi:10.5665/sleep.264
190. Factors contributing to left atrial enlargement in adults with normal left ventricular systolic function / T. Katayama, N. Fujiwara, Y. Tsuruya // Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 2. – P. 196—204.
191. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / R. Shimura, K. Tatsumi, A. Nakamura [et al.] // Chest. - 2005. - Vol. 127, № 2. - P. 543–549.
192. Feil R. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications / R. Feil, M. F. Fraga // Nat. Rev. Genet. - 2012.– Vol.13, № 2.-P. 97–109.
193. Florea V. G. The autonomic nervous system and heart failure / V. G. Florea, J. N. Cohn //Circ Res. – 2014. - Vol. 114, № 11. – P. 1815-1826.
194. Franz M.R. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium / M. R. Franz // Cardiovascular Reserch. - 1996. - Vol.32, № 1. - P.15–24.
195. Frequency of distribution of leptin gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients / K. Popko, E. Gorska, M. Wasik [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2007. –Vol. 58.- Suppl 5.– P. 551–561.
196. Frey W. C. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery / W. C. Frey, J. Pilcher // Obesity Surgery. – 2003. Vol. 13, № 5. – P. 676-683.
197. Gaasch W. H. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass and geometry / W. H. Gaasch, M. R. Zile // J Am Coll Cardiol. – 2011. - Vol. 58, № 17. - P. 1733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.022.

198. Galal I. Nocturnal heart rate variability analysis as a screening tool for obstructive sleep apnea syndrome / I. Galal // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. - 2012. - Vol.61, № 3. - P.181-195.
199. Gami A.S., Somers V.K. Sleep apnea and cardiovascular disease // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th edition.2007. Philadelphia. Elsevier Science. P.1949.
200. Gami A.S., Somers V.K. Sudden death and obstructive sleep apnea. *Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*. London, UK: Springer, 2007. P.941.
201. Gender Differences in Serum Testosterone and Cortisol in Patients with Major Depressive Disorder Compared with Controls / H. Matsuzaka, H. Maeshima, S. Kida [et al.] // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. - 2013. - Vol. 46, № 2. - P. 203–221. doi:10.2190/pm.46.2.g.
202. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates / G. Hannum, J. Guinney, L. Zhao [et al.] // *Mol. Cell*. – 2013. - Vol. 49, № 2. – P. 359-367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
203. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age / V.L. Wilson, R. A. Smith, S. Ma, R.G. Cutler // *J Biol Chem*. – 1987. – Vol. 262, № 21. - P. 9948–51.
204. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development / R. Lister, E. A. Mukamel, J. R. Nery [et al.] // *Science*. - 2013. – Vol. 341, № 6146. – P. 1237905.
205. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *The Lancet*. - 2014. - Vol. 384, № 9945. - P. 766–781.
206. Gulch R. W. Geometric and muscle physiological determinants of cardiac stroke volume evaluated on the basis of model calculation / R. W. Gulch, R. Jacob // *Basis. Res. Cardiol*. - 1989. - Vol. 83, № 5. - P. 473-485.

207. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index / D. Gallagher [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. - 2000. - Vol. 72, № 3. - P. 694–701.
208. Heart failure and Alzheimer's disease / P. Cermakova, M. Eriksdotter, L. H. Lund [et al.] // *J Intern Med*. –2015. – Vol. 277, № 4. – P. 406-25. doi: 10.1111/joim.12287
209. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction / G. R. Norton, A. J. Woodiwiss, W. H. Gaasch [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2002. - Vol. 39, № 4. – P. 664-671.
210. Hersi A. S. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias / A. S. Hersi // *Annual Thoracic Medicine*. - 2010. - Vol. 5, № 1. – P. 10–17.
211. Hochman J. S. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study / J. S. Hochman, B. H. Bulkley // *Circulation*. - 1982. – Vol. 65, № 7. – P. 1446-50.
212. Holter monitoring in the diagnosis of sleep apnea syndrome / J. Y. Le Heuzey, P. Romejko, B. Fleury [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. - 1989. - Vol.13. - P.189.
213. Horvath S. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing / S. Horvath, K. Raj // *Nature Reviews Genetics*. - 2018.– Vol. 19, № 6.-P. 371–384. doi 10.1038/s41576-018-0004-3
214. Horvath S. Erratum to: DNA methylation age of human tissues and cell types / S. Horvath // *Genome Biol*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 96.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw014>
215. Hypercapnia impaired cognitive and memory functions in obese patients with obstructive sleep apnoea / S. Kung, Y. Shen, E. Chang [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. - Vol. 8, № 1. – P. 17551. doi:10.1038/s41598-018-35797-3
216. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging / R. J. Schwab, M. Pasirstein, R. Pierson [et al.] // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 168, № 5. – P. 522-530.

217. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women / J. L. Fleg, F. C. O'Connor, G. Gerstenblith [et al.] // *J Appl Physiol.* – 1995. - Vol. 78, № 3. – P. 890-900.

218. Improvements in cognitive function after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome / T. H. Li, Y. C. Shen, H. M. Wang, E. T. Chang, H. T. Jan // *Neuropsychiatry.* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 781–787.

219. Increased systemic inflammation overnight correlates with insulin resistance among children evaluated for obstructive sleep apnea / M. D. Deboer, J. P. Mendoza, L. Liu, G. Ford, P. L. Yu, B.M. Gaston // *Sleep & breathing.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 349–54.

220. Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis / M. Saleem, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // *J Alzheimers Dis.* - 2015. - Vol. 47, № 3. - P. 669–679. doi:10.3233/jad-150042.

221. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat / J. M. Pfeffer, M. A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circ Res.* – 1985. – Vol. 57, № 1. – P. 84-95.

222. Interdisciplinary Weight Loss and Lifestyle Intervention for Obstructive Sleep Apnoea in Adults: Rationale, Design and Methodology of the INTERAPNEA Study / A. Carneiro-Barrera, F. J. Amaro-Gahete, A. Díaz-Román [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2227. doi: 10.3390/nu11092227.

223. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea / G. E Foster, M. J. Poulin, P. J. Hanly // *Experimental Physiology.* - 2007. - Vol. 92, № 1. - P. 51–65.

224. Intima-Media Thickness and Cognitive Function in Stroke-Free Middle-Aged Adults / A. Z. Al Hazzouri, E. Vittinghoff, S. Sidney [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 2190–2196.

225. Intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities / A. Gorzewska, K. Specjalski, J. Drozdowski [et al.] // *Lung.* – 2013. - Vol. 191, № 4. – P. 397–404. doi:10.1007/s00408-013-9471-7

226. JAK inhibition alleviates SASP and frailty / M. Xu, T. Tchkonja, H. Ding [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2015. - Vol. 112, № 46. – P. 6301-6310. doi: 10.1073/pnas.1515386112
227. Jones P. A. Moving AHEAD with an international human epigenome project / P. A. Jones // *Nature*. – 2008. Vol. 454, № 7205. – P. 711–715.
228. Kannel W. B. Vital epidemiologic clues in heart failure / W. B. Kannel // *J. Clin. Epidemic*. - 2000. - Vol. 53. - P. 229-352.
229. Klingelhöfer J. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease / J. Klingelhöfer // *Stroke*. - 1988.– Vol. 235, № 3. - P.159-162.
230. Koehler U. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? / U. Koehler, H. Schafer // *Sleep*. - 1996. - Vol.19, № 4. - P.283–286.
231. Koren M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren // *Ann. Intern. Med*. - 1991. - Vol. 114, № 5. - P. 345-351.
232. Large-scale structure of genomic methylation patterns / R. A. Rollins, F. Haghghi, J. R. Edwards [et al.] // *Genome Res*. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 157–163.
233. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis / A. Leask // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, № 7. – P. 1269-1276.
234. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction / L. Thomas, T. H. Marwick, B. A. Popescu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. - Vol. 73, № 15. – P. 1961-1977.
235. Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, I. Michev [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. - 2002. - Vol. 16, № 6. - P. 385-390.
236. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study / D. Bodez, S. Langa, C. Meuleman [et al.] // *Archive of Cardiovascular Disease*. – 2015. – Vol. 108, № 10. – P. 480-490. doi: 10.1016/j.acvd.2015.03.006.

237. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction / R. V. Milani, C. J. Lavie, M. R. Mehra [et al.] // *Am J Cardiol.* –2006. – Vol. 97, № 7. - P. 959-963.

238. Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling and Risk of Cognitive Impairment and Dementia / I. Pimenta, A. Fitzpatrick, S. Shea [et al.] // *Hypertension.*–2018, - Vol. 71, № 3. – P. 429–436. doi 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10289

239. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass / E. Avelar, T. V. Cloward, J. M. Walker, R. J. Farney, M. Strong, R. C. Pendleton [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 34–39.

240. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease / R. B. Devereux, M. H. Koren, G. DeSimone[et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 5. - № 6. - P. 175-181.

241. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study / H. A. Chami, R. B. Devereux, J. S. Gottdiener, R. Mehra, M. J. Roman, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.*– 2008. Vol. 117, № 20. – P. 2599—2607. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717892

242. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea Systematic review and meta-analysis / L. Yu, H. Li, X. Liu [et al.] // *Herz.*- 2019. - P. 1-13. doi.10.1007/s00059-019-04850-w

243. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape / G. F. Mitchell, G. A. Lamas, D. E. Vaughan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 19, № 6. - P. 113-144.

244. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure / Y. N. Sabbah, T. Kono, P. D. Stein [et al.] // *Am. J. Physiol.* - 1992. - Vol. 263, № 1. - P. 266–270.

245. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study / C. W. Tsao, P. N. Gona,

C. J. Salton [et al.] // Journal of the American Heart Association. - 2015. - Vol. 4, № 9. - P. e002188. doi: 10.1161/JAHA.115.002188.

246. Left Ventricular Twist Is Augmented in Hypoxia by β 1-Adrenergic-Dependent and β 1-Adrenergic-Independent Factors, Without Evidence of Endocardial Dysfunction / A.W. Williams, P. N. Ainslie, J.D. Anholm [et al.] // Circulation. – 2019. - Vol. 12, № 5. –P. e008455. Doi 10.1161/CIRCIMAGING.118.008455

247. Lighthouse J. K. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity / J. K. Lighthouse, E. M. Small // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2016. – Vol. 91. – P. 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016

248. Lindberg E. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing /E. Lindberg // Sleep Medical Review. - 2000. - Vol.4, № 5. - P.411—433.

249. Liu L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Liu, H. J. Eisen //Cardiol Clin. - 2014. - Vol. 32, № 1. – P. 1-8.

250. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish Twins born 1870-1880 / M. McGue, J. W. Vaupel, N. Holm, B. Harvald // J Geront Biol Sci. – 1993. - Vol. 48, № 6. – P. B237–44.

251. Long-QT Syndrome: From Genetics to Management / P. J. Swartz, L. Crotti, R. Insonia // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2012. - Vol. 5, № 4. – P. 868–877. doi 10.1161/CIRCEP.111.962019

252. Lumeng J. C. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea / J. C. Lumeng, R. D. Chervin // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – Vol. 5, № 2. - P. 242–52.

253. Lutfim M.F. Ventricular late potential in cardiac syndrome X compared to coronary artery disease / M. F. Lutfi // BMCCardiovascDisord. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 35. doi: 10.1186/s12872-017-0469-6

254. Maisch B. Ventricular remodeling / B. Maisch // Cardiology. - 1996. - Vol. 87. - № 1. - P. 2-10.

255. Markers of Early Vascular Ageing / V. Kotsis, C. Antza, I. Doundoulakis, S. Stabouli // Current Pharmaceutical Design. - 2017.–Vol. 23, № 22. - P. 3200-3204. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170328142433>

256. Mattson M. P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease / M. P. Mattson // *Nature*. – 2004. – Vol. 430, № 7000. – P. 631–639.

257. Mechanisms driving the ageing heart / R. Anderson, G. D. Richardson, J. F. Passos // *Exp Gerontol*. – 2018. – Vol. 109. - P. 5-15.

258. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease *Cerebrovasc Dis* / A. Meissner // - 2016. –Vol. 42,№ 3-4.– P. 255-62. doi: 10.1159/000446082

259. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study / J. A. Morrison, L. A. Friedman, C. Gray-McGuire // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, № 2. – P. 340–345.

260. Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function / J. J. Virta, K. Heikkilä, M. Perola [et al.] // *Sleep*. - 2013. - Vol. 36, № 10. - P. 1533–1541.

261. Mitochondrial Metabolism in Aging Heart / E. J. Lesnefsky, Q. Chen, C. L. Hoppel // *Circ Res*. – 2016. – Vol. 118, № 10. – P. 1593-611. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307505.

262. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests / S. Mazza, J. L. Pépin, B. Naëgelé [et al.] // *Eur Respir J*. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 75 – 80.

263. Neural activation patterns during working memory tasks and OSA disease severity: preliminary findings / K. H. Archbold, P. R. Archbold, R. K. Mahurin [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2009. - Vol. 5, № 1. – P. 21–27.

264. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness / S. Naismith, V. Winter, H. Gotsopoulos [et al.] // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 43 – 54.

265. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea / C. Lal, C. Strange, D. Bachman // *Chest*. – 2012. - Vol. 141, № 6. – P. 1601-1610. doi: 10.1378/chest.11-2214

266. Neuroendocrine–ImmuneInteractions: ImplicationsforHealthandBehavior / T. W. W. Pace, C. L. Raison, A. H. Miller // *Hormones, BrainandBehavior*. - 2009. – Vol. 5. - P. 2597–634. doi:10.1016/b978-008088783-8.00083-8.

267. Neuroinflammation – An Early Event in Both the History and Pathogenesis of Alzheimer’s Disease / P. Eikelenboom, E. van Exel, J. J. M. Hoozemans [et al.] // *Neurodegenerative Dis*. - 2010. - Vol. 7, № 1-3. - P. 38–41.

268. Neuropsychological function after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis / W. A. Kylstra, J. A. Aaronson, W. F. Hofman, B. A. Schmand // *Sleep Med Rev*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 341–47. doi: 10.1016/j.smr.2012.09.002

269. Nocturnal Intermittent Hypoxia Is Associated With Left Ventricular Hypertrophy in Middle-Aged Men With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea / T. Yamaguchi, Y. Takata, Y. Usui [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 372–378. doi 10.1093/ajh/hpv115.

270. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T. V. Stork [et al.] // *Am. J. Cardiol*. - 1989. - Vol. 64, № 10. -P. 655–660.

271. Obas V. The aging heart / V. Obas, R. S. Vasan // *Clin Sci (Lond)*. – 2018. – Vol. 132, № 13. – P. 1367-1382. doi: 10.1042/CS20171156.

272. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial fibrillation and preserved ventricular function / R. V. Shah, S. A. Abbasi, B. Heydari [et al.] // *Am Heart J*. – 2014. - Vol. 167, № 4. - P. 620-626.

273. Obesity and Ventricular Repolarization: a Comprehensive Review / J. Omran, B. P. Bostick, A. K. Chan, M. A. Alpert // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 124-135. doi: 10.1016/j.pcad.2018.04.004.

274. Obesity, Ethnicity and Idiopathic Intracranial Hypertension / V. A. Gafoor, B. Smita, J. Jose // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2019. - Vol. 22, №3. – P. 352. doi:10.4103/aian.AIAN_114_19

275. Objective snoring time and carotid intima-media thickness in non-apneic female snorers / J. Kim, A. I. Pack, B. J. Riegel [et al.] // *Journal of Sleep Research*. - 2017. - № 26, № 2. - P.147-150. doi:10.1111/jsr.12471

276. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction / V. A. Imadojemu, K. Gleeson, K. S. Gray // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. - Vol. 165, №1. – P. 61-6.

277. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness / T. Suzuki, H. Nakano, J. Maekawa [et al.] // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 129-33.

278. Obstructive Sleep Apnea and Circulating Potassium Channel Levels / N. Jiang, A. Zhou, B. Prasad [et al.]// *J Am Heart Assoc*. - 2016. – Vol. 5, № 8. – P. e003666. doi: 10.1161/JAHA.116.003666.

279. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study / T. Kendzerska, A. S. Gershon, G. Hawker [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 190, № 2. – P. 218–225.

280. Obstructive sleep apnea and psychomotor vigilance task performance. / S. Batool-Anwar, S. N. Kales [et al.] // *Nat Sci Sleep*. - 2014. - Vol. 6. – P. 65–71. doi: 10.2147/NSS.S53721

281. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death / A. S. Gami, J. Olson, W. K. Shen, S. Wright [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2013. - Vol.62, № 7. - P.610-615.

282. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: Chronic Intermittent Hypoxia Promotes Myocardial Ischemia-Related Ventricular Arrhythmias and Infarction / C. Arnaud, J. Morand, J. L. Pepin, D. Godin-Ribuot // *Building the evidence: cardiovascular system outcomes of sleep disorders*. - 2015. – Vol.1. – P. 6105.

283. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort / B. Mokhlesi, L. A. Finn, E. W. Hagen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. Vol. 190, № 10. – P. 1158–1167.

284. Obstructive Sleep Apnea in Children and Adolescents and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study in Taiwan / N. S.

Tzeng, C. H. Chung, H. A. Chang [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. - 2019. – Vol. 15, № 2. - P.275–283. doi:10.5664/jcsm.7632

285. Obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension: comparison with matched population data / M. J. Thurtell, L.M. Trotti, E. O. Bixler [et al.] // *Journal of neurology*. – 2013. Vol. 260, № 7. - P. 1748–1751. doi:10.1007/s00415-013-6858-6

286. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity / I. W. Seetho, R. J. Parker, S. Craig [et al.] // *Journal of Sleep Research*. - 2014. - Vol. 23, № 6. - P. 700–708.

287. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits / M. A. Bédard, J. Montplaisir, F. Richer [et al.] // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 950-964.

288. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their additive effects on atherosclerosis / M. F. Damiani, A. Zito, P. Carratu [et al.] // *Biochem Res Int*. – 2015.– Vol. 2015. – P. 495-505. Doi 10.1155/2015/984193

289. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling / L.F. Drager, L.A. Bortolotto, A.C. Figueiredo [et al.] // *Chest*. - 2007. - Vol. 131, № 5. - P. 1379–1386.

290. Obstructive sleep apnea: current perspectives / A. M. Osman, S. G. Carter, J. C. Carberry [et al.] // *Nat Sci Sleep*. – 2018. – Vol. 10. – P. 21–34. doi: 10.2147/NSS.S124657

291. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study / S. Redline, G. Yenokyan, D. J. Gottlieb [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. – 2010. – Vol. 182, № 2. – P. 269 - 277.

292. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors / M. M. Knorst, F. J. Souza, D. Martinez // *Journal of Brasil Pneumology*. – 2008. – Vol. 34, № 7. – P. 490-6.

293. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Wang, Y. Bi, Q. Zhang [et al.] // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 140–146.

294. Obstructive sleep apnoea is associated with progression of arterial stiffness independent of obesity in participants without hypertension: A KoGES Prospective Cohort Study / J. Kim, S. K. Lee, D. W. Yoon, C. Shin // *Scientific Reports*. – 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 8152. doi:10.1038/s41598-018-26587-y.
295. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients / R. Rajala, M. Partinen, T. Sane, [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 230, № 2. – P. 125 – 129.
296. Ounis-Skali N. Changes in central arterial pressure waveforms during the normal menstrual / Ounis-Skali N. // *J. Investig. Med.* - 2006. - Vol. 54, № 6. - P. 321-326.
297. Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: A time and frequency domain study / K. Zhu, D. Chemla, G. Roisman [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. - 2012. – Vol. 39, № 11. - P. 901-908.
298. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies / P. Li, L. Wang, C. Liu // *Postgraduate Medicine*. – 2017. - Vol.129, № 2. - P.224-230. doi: 10.1080/00325481.2017.1268903
299. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome / S. Cofta, E. Wysocka, T. Piorunek [et al.] // *J Physiol Pharmacol*. – 2008. – Vol. 59, № 6.- P. 183-190.
300. Panza J. A. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J. A. Panza // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323, № 1. - P. 22-27.
301. Papilledema and Obstructive Sleep Apnea Syndrome / V. A. Purvin, A. Kawasaki, R. D. Yee // *Archives of Ophthalmology*. - 2000. – Vol. 118, № 12. - P.1626–1630. doi 10.1001/archopht.118.12.1626
302. Patients with Obstructive Sleep Apnea Have Cardiac Repolarization Disturbances when Travelling to Altitude: Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetazolamide / T. D. Latshang, B. Kaufmann, Y. Nussbaumer-Ochsner [et al.] // *Sleep*. - 2016. - Vol.39, № 9. - P.1632-1637.

303. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 19, № 7. - P. 1550-1558.

304. Peng Q. Multiple integrins mediate enhancement of human airway smooth muscle cytokine secretion by fibronectin and type I collagen / Peng Q. // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 174, № 4. - P. 2258-2264.

305. Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep-disordered breathing / E. Sforza, J. Haba-Rubio, F. De Bilbao [et al.] // *Eur Respir J.* - 2004. - Vol. 24, № 2. - P. 279–285.

306. Pfeffer M. A. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observations and clinical implications / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81, №4 - P. 116–172.

307. Physiologic mechanisms governing hemodynamic responses to positive inotropic therapy in patients with dilated cardiomyopathy / K. M. Borow, R. M. Lang, A. Neumann [et al.] // *Circulation.* - 2000. - Vol. 77, № 3. - P. 625-637.

308. Practical approach to diastolic dysfunction in light of the new guidelines and clinical applications in the operating room and in the intensive care / F. Sanfilippo, S. Scolletta, A. Morelli, A. Vieillard-Baron // *Annals of Intensive Care.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 100.

309. Pradhan A.D. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus / A. D. Pradhan // *JAMA.* - 2001. - Vol. 286, № 3. - P. 327. doi:10.1001/jama.286.3.327.

310. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness / W. M. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115, № 4. - P. 459–467.

311. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children / E. F. Rudnick, J. S. Walsh, M. C. Hampton, R. B. Mitchell // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2007. - Vol. 137, № 6. - P. 878–882.

312. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? / D. Bertoli, L. Badano, L. Carratino [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 418.
313. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature / A. E. Mirrakhimov, T. M. Sooronbaev, E. M. Mirrakhimov // *BMC pulmonary medicine.* – 2013. – Vol. 13, № 10. – P. 1–10.
314. Prevalence of sleep disordered breathing in women: effects of gender / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin [et al.] // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* – 2001. – Vol. 163, № 3. - P. 608-613.
315. Prevalence of Ventricular Late Potentials in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome / B. Sanner, M. Konnermann, D. Hörstensmeyer, M. Burmann-Urbaneck // *Clinical Cardiology.* - 1999. - Vol. 22, № 3. - P. 219-224.
316. Priyadarshan S. Etiology of obstructive sleep apnoea syndrome / S. Priyadarshan, P. S. D. Kamath // *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 952-956. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20174313
317. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study / H. M. Krumholz, M. Larson, D. Levy // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 879–884.
318. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage, W. B. Kannel, W. P. Castelli // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322, № 22. – P. 1561–1566.
319. Ralls F. M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes / F.M. Ralls, M. Grigg-Damberger // *Current opinion in pulmonary medicine.* – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 568–573.
320. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea / B. G. Phillips, T. M. Hisel, M. Kato [et al.] // *J Hypertens.* – 1999. – Vol. 17, № 9. – P. 1297–1300.

321. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M. R. Lang, P. L. Badano, V. MorAvi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2015. — Vol. 28, № 1.— P. 1-39.

322. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology / M. R. Lang, M. Bierig, B. R. Devereux [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1440-1463.

323. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. — 2016. — Vol. 29, № 4. — P. 277-314.

324. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 107-133.

325. Relation of ventricular shape, function and wall stress in man / K. L. Gould, K. Lipscomb, K. Hamilton [et al.] // Am. J. Cardiol. - 1974. - Vol. 34, № 6. - P. 627-634.

326. Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients / L. M. El Aouar, D. Meyerfreud, P. Magalhães [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2013. – Vol. 101, № 1. – P. 52–58. doi:10.5935/abc.20130109

327. Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure / T. L. Montemurro, J. S. Floras, P. Picton [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. - 2014. - Vol.10, № 3. - P.271-276.

328. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas / V. Paradis, N. Youssef, D. Dargère [et al.] // *Human Pathology*. - 2001. – Vol. 32, № 3. - P. 327–332. doi:10.1053/hupa.2001.22747

329. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life / D. H. Evans, M. I. Levene, D. B. Shortland [et al.] // *Ultrasound Med Biol*. - 1988. – Vol. 14, № 2. -P.103-110.

330. Resolution of Papilledema Associated with OSA Treatment / S. Javaheri, Z. Qureshi, K. Golnik // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. - 2011.– Vol. 7, № 4. - P.399-400. doi 10.5664/JCSM.1202

331. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure / H. Becker, U. Brandenburg, J. H. Peter, P. von Wichert // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. - 1995. - Vol.151, № 1. - P.215–218.

332. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J. T. Fallon, J. Liuv // *Cardiovasc. Pathol*. - 2000. - Vol. 9, № 6. - P. 323-335.

333. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension / G. Querejeta Roca, P. Campbell, B. Claggett, S. D. Solomon, A. M. Shah // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2015. - Vol. 8, № 11.– P. e003521.

334. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study / P. L. Chen, W. J. Lee, W. Z. Sun [et al.] // *PLoS One*. - 2012. - Vol. 7, № 11. - P. e49113.

335. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators and Incidence of Ventricular Arrhythmia / R. Clay, V. K. Kapur, J. M. Gronquist [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2016. - Vol. 193. - P.4206.

336. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias / R. Liston, P.C. Deegan, C. McCreery, W.T. McNicholas // *Postgraduate Medical Journal*. - 1994. - Vol.70, № 822. - P.275–280.

337. Rozen T. D. New daily persistent headache (NDPH) triggered by a single Valsalva event: A case series / T. D. Rozen // *Cephalalgia*. - 2019. Vol. 39, № 6. - P. 785–791. doi 10.1177/0333102418806869

338. Sankri-Tarbichi A. G. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Etiology and diagnosis / A. G. Sankri-Tarbichi // *Avicenna Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 3–8. doi 10.4103/2231-0770.94803

339. Sayer G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure / G. Sayer, G. Bhat // *Cardiol Clin*. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 21-32.

340. Self-reported snoring and carotid atherosclerosis in middle-aged and older adults: the Korean multi-rural communities cohort study / Y. H. Lee, S. S. Kweon, B. Y. Choi [et al.] // *Journal of Epidemiology*. - 2014. – Vol. 24, №4. - P. 281-286. doi 10.2188/jea.J20130114

341. Serial echocardiographic assessment of ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat / S. E. Litwin, S. E. Kats, J. P. Morgan // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89, № 1. - P. 345-354.

342. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: The effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder / E. N. Simantirakis, S. I. Schiza, M. E. Marketou [et al.] // *European Heart Journal*. - 2004. - Vol. 25, № 12. - P. 1070–1076.

343. Severe obstructive sleep apnea — II: Associated psychopathology and psychosocial consequences / A. Kales, A. Caldwell, R. Cadieux [et al.] // *Journal of Chronic Diseases*. - 1985. - Vol. 38, № 5. - P. 427–434. doi:10.1016/0021-9681(85)90138-9.

344. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry / G. Cioffi, T. E. Russo, C. Stefenelli [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2010. - Vol. 28, № 5. – P. 1074—82. ISSN 1473-5598.

345. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures / S. R. Patel, E. K. Larkin, S. Redline // *Int J Obes (Lond)*. - 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 795–800.

346. Sharpe N. Left ventricular remodeling: path physiology and treatment / N. Sharpe // *Heart Fail. Monit.* - 2003. - Vol. 4, № 2. - P. 20-26.
347. Shepard J. W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea / J. W. Shepard // *Clinical Chest Medicine.* - 1992. - Vol. 13, № 3. - P. 437–458.
348. Shepard J. W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea / J. W. Shepard // *Clinical Chest Medicine.* - 1992. - Vol. 13, № 3. - P. 437–458.
349. Simm A. Biomarkers of ageing: a challenge for the future / A. Simm, T. E. Johnson // *Exp Gerontol.* – 2010. – Vol. 45, № 10. – P. 731–732.
350. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort / N. S. Marshall, K. H. Wong, S. R. J. Cullen [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* - 2014. - Vol. 10, №4. - P.355-362.
351. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: Is there a relationship? / W. W. Flemons, J. E. Remmers, A. M. Gillis // *The American Review of Respiratory Disease.* - 1993. - Vol.148, № 3. – P. 618–621.
352. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science / L. F. Drager, R. D. McEvoy, F. Barbe [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136, № 19. – P. 1840-1850.
353. Sleep apnea and intracranial hypertension in men / A. Lee, K. Golnik, R. Kardon [et al.] // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109, № 3. - P. 482–485. doi 10.1016/S0161-6420(01)00987-3
354. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation / Y. Koshino, M. Satoh, M. Katayose [et al.] // *Journal of Cardiology.* - 2010. - Vol.55, № 2. - P.211-216.
355. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study / N. S. Marshall, K. K. Wong, P. Y. Liu [et al.] // *Sleep.* - 2008. - Vol.31, № 8. - P.1079–1085.

356. Sleep Apnea, Sleep Duration and Brain MRI Markers of Cerebral Vascular Disease and Alzheimer's Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) / P. L. Lutsey, F. L. Norby, R. F. Gottesman [et al.] // *PLoS One*. - 2016. - Vol.11, № 7.– P. 11-17. doi: 10.1371/journal.pone.0158758

357. Sleep apnoea / J. C. Jun, S. Chopra, A. R. Schwartz // *European Respiratory Review*. - 2016. – Vol. 25, № 139. – P. 12-18. doi: 10.1183/16000617.0077-2015

358. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / T. Young, L. Finn, P. E. Peppard [et al.] // *Sleep*. - 2008. – Vol. 31, № 8. - P. 1071–1078.

359. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / H. J. Cho, T. E. Seeman, C. I. Kiefe [et al.] // *Brain Behav. Immun*. –2015. – Vol. 46. - P. 319-326. doi:10.1016/j.bbi.2015.02.023.

360. Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100B levels / I. Iskesen, A. T. Kurdal, H. Yilmaz [et al.] // *Acta Cardiologica*. - 2009. - Vol. 64, № 6. - P. 741–746. doi:10.2143/AC.64.6.2044737

361. Sleep duration and biomarkers of inflammation / S. R. Patel, X. Zhu, A. Storfer-Isser, R. Mehra, N. S. Jenny, R. Tracy [et al.] // *Sleep*. – 2009. - Vol. 32, № 2. – P. 200–204.

362. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) / A. A. Prather, N. Vogelzangs, B. W. Penninx // *Journal of Psychiatric Research*. - 2015. - Vol. 60. - P. 95–102. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.09.018

363. Sleep restoration is associated with reduced plasma C-reactive protein and depression symptoms in military personnel with sleep disturbance after deployment / M. Heinzlmann, H. Lee, H. Rak [et al.] // *Sleep Medicine*. - 2014. - Vol. 15, № 12. - P. 1565–1570. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.004.

364. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. M. Bubu, M. Brannick, J. Mortimer [et al.] // *Sleep*. - 2017. - Vol. 40, № 1. doi: 10.1093/sleep/zsw032
365. Sleep, death, and the heart / M. P. Mansukhani, S. Wang, V. K. Somers // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. - 2015. - Vol.309. - P.739–749.
366. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar, C. W. Whitney, S. Redline [et al.]// *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. - 2001. – Vol. 163, № 1. – P. 19-25. doi: 10.1164/ajrccm.163.1-.2001008
367. Sleep-Related Breathing Disorders Are Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator / J. Fichter, D. Bauer, S. Arampatzis [et al.] // *Chest*. - 2002. - Vol.122, № 2. - P.568-561.
368. Spatial, temporal and interindividual epigenetic variation of functionally important DNA methylation patterns / E. Schneider, G. Pliushch, N. El Hajj [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38, № 12. – P. 3880–3890.
369. Sprott R. L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions / R. L. Sprott // *Exp Gerontol.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 2–4.
370. Steeman M. Cardiac aging and heart disease in humans / M. Steeman, G. Lande // *Biophys Rev.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 131–137. doi 10.1007/s12551-017-0255-9
371. Strait J. B. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure / J. B. Strait, E.B. Lakatta // *Heart Fail Clin.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 143–164. doi:10.1016/j.hfc.2011.08.011
372. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure / M. Pimentel, L. I. Zimmerman, L. E. Rohde // *Arq Bras Cardiol.* – 2014. – Vol. 103, № 4. – P. 348-57.
373. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood

Institute workshop, part I / P. M. Spooner, C. Albert, E. Benjamin // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103, № 19. - P. 2361–2364.

374. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk / R. J. Myerburg, K. M. Kessler, A. Castellanos // *Circulation*. - 1992. - Vol.85, № 1. - P.2–10.

375. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects / K. K. Ho, K. M. Anderson, W. B. Kannel, W. Grossman, D. Levy // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88, № 1. – P. 107–115.

376. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary, F. M. Abboud // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. - Vol. 96, № 4. - P. 1897–1904.

377. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective / F. Emamian, H. Khazaie, M. Tahmasian [et al.] // *Front Aging Neurosci*. – 2016. - Vol. 12, № 8. – P. 78. doi: 10.3389/fnagi.2016.00078

378. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) / S. F. Quan, C. S. Chan, W. C. Dement [et al.] // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 303 – 314.

379. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome / S. Chung, I. Y. Yoon, C. H. Lee, J. W. Kim // *Respiration*. - 2010. - Vol. 79, № 5. - P.363–369.

380. The diagnosis of young-onset dementia / M. N. Rossor, N. C. Fox, C. J. Mummery [et al.] // *Lancet Neurol*. - 2010. - Vol. 9, № 8. - P. 793–806.

381. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial / V. A. Rossi, A. C. Stoewhas, G. Camen [et al.] // *European Heart Journal*. - 2012. - Vol. 33, № 17. - P. 2206–2212.

382. The heritability of human longevity: a populationbased study of 2872 anish twin pairs born 1870-1900 / A.M. Herskind, M. McGue, N.V. Holm [et al.] // *Hum Genet.* – 1996. - Vol. 97, № 3. – P. 319–23.

383. The impact of obesity in cognitive and memory dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome / Y. Shen, S. Kung, E. Chang [et al.] // *Int J Obes.* – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 355–361. doi:10.1038/s41366-018-0138-6.

384. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects / C. Tsioufis, K. Thomopoulos, K. Dimitriadis [et al.] // *Journal of Hypertension.* - 2007. - Vol. 25, № 1. - P. 141–146.

385. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome / L. F. Drager, L. A. Bortolotto, C. Maki-Nunes [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2010. - Vol. 208, № 2. - P. 490–495.

386. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a metaanalysis of norm-referenced and case-controlled data / D. W. Beebe, L. Groesz, C. Wells [et al.] // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 298–307.

387. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1993. – Vol. 328, №17. – P. 1230-5.

388. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia / A. Withall, B. Draper, K. Seeher, H. Brodaty // *Int Psychogeriatrics.* - 2014. - Vol. 26, № 12. – P. 1955–1965.

389. The SAVE Trial: has the importance of CPAP for preventing cardiovascular events been discounted? / A. S. Bahammam, S. R.Pandi-Perumal, D. W. Spence [et al.] // *Sleep and Vigilance.* – 2017. - Vol.1. – P. 47–48.

390. Total improvement after surgery for obstructive sleep apnea syndrome in a patient with concurrent malignant idiopathic intracranial hypertension / H. Onder, O. Ergun, M. Kaygisiz, I. Daltaban // *Journal of Neurosurgery.* - 2018. – Vol. 131, №2. - P. 582-586. doi 10.3171/2018.3.JNS171663

391. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea / F. Kilicaslan, A. Tokatli, F. Ozdag [et al.] // *Pacing Clinical Electrophysiology*. - 2012. - Vol.35, № 8. - P. 966–972.

392. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis / S. R. Heckbert, W. Post, G. D. Pearson, D. K. Arnett, A. S. Gomes, M. Jerosch-Herold [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. - 2006. – Vol. 48, № 11. – P. 2285–2292. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.072

393. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment / S. P. Patil, I. A. Ayappa, S. M. Caples [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 301-334. doi: 10.5664/jcsm.7638. PMID: 30736888; PMCID: PMC6374080.

394. Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology / R. Pasquali, P. Colella, F. Cirignotta [et al.] // *Int J Obes*. – 1990. - Vol. 14, № 3. – P. 207–217.

395. Trends in age-specific cerebrovascular disease in the European Union / H. Wang, W. Sun, Y. Ji [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2014. – Vol. 7, № 11. – P. 4165–4173.

396. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009 / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *Eur Heart J*.– 2013. –Vol. 34, № 39. – P. 3017–3027.

397. Troen B. R. The biology of aging / B. R. Troen // *Mt Sinai J Med*. – 2003. – Vol. 70, № 1. – P. 3–22

398. T-Wave Alternans Patterns During Sleep in Healthy, Cardiac Disease and Sleep Apnea Patients / S. Nemati, A. Malhotra, G. D. Clifford // *Journal of Electrocardiology*. - 2011. - Vol. 44, № 2. - P. 126–130. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.10.036

399. Variability of QT interval duration in obstructive sleep apnea: an indicator of disease severity / M. Baumert, J. Smith, P. Catcheside [et al.] // *Sleep*. - 2008. - Vol.31, № 7. - P. 959–966.
400. Vascular Aging: Lessons From Pediatric Hypertension / M. Litwin, J. Feber, M. Ruzicka // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32, № 5. - P.642-649. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.064.
401. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black [et al.] // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42, № 9. - P. 2672–2713. doi:10.1161/str.0b013e318229949
402. Ventricular structure-function relations in health and disease part II. Clinical considerations / G. D. Buckberg, J. I. Hoffman, H. C. Coghlan, N. C. Nanda // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2015. – Vol. 47, №5. – P. 778-87.
403. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart / G. D. Buckberg, J. I. Hoffman, H. C. Coghlan, N. C. Nanda // *Eur J Cardiothorac Surg*. - 2015. - Vol. 47, № 4. – P. 587-601.
404. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy / L. Findley, M. Unverzagt, R. Guchu [et al.] // *Chest*. – 1995. - Vol. 108, № 3. – P. 619–624.
405. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension in men and the relationship to sleep apnea / M. Wall, V. Purvin // *Neurology*. - 2009. – Vol. 72, №4. - P. 300-301. doi 10.1212/01.wnl.0000336338.97703.fb
406. Wardly D. E. Intracranial hypertension associated with obstructive sleep apnea: a discussion of potential etiologic factors / D. E. Wardly // *Medical hypotheses*. - 2014. – Vol. 83, № 6. - P. 792-797 .doi:10.1016/j.mehy.2014.10.011
407. Weight loss and sleep-disordered breathing in childhood obesity: effects on inflammation and uric acid / K. Hoorenbeeck, H. Franckx, P. Debode, P. Aerts, K. Wouters, J. Ramet [et al.] // *Obesity*. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 172–177.

408. Wilders R. Long QT Syndrome and Sinus Bradycardia—A Mini Review / R. Wilders, A.O. Verkerk // *Frontier of Cardiovascular Medicine*. – 2018. – Vol. 5.– P. 106
doi: 10.3389/fcvm.2018.00106

409. Williams K. P. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases / K. P. Williams, S. Wilson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 1999. – Vol. 181, № 5(Pt 1). - P. 1162-1165.

410. Wilson V. L. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells / V.L. Wilson, P.A. Jones // *Science*. – 1983. – Vol. 220, № 4601. – P. 1055–1057.

411. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110 (19):3081–3087. doi: 10.1116/01.CIR.0000147184.13872.

412. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013

413. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M. R. Zile, D. L. Brutsaert // *Circulation*. - 2002. – Vol. 105, № 11. - P. 1387-1393.