

Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне

Яковлев А.В.^{1,2}, Пономарев С.В.¹, Рябиков А.Н.^{2,3}, Яковлева Н.Ф.²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»

Research of mechanisms of myocardial remodelling of the left ventricle in patients with metabolic sleep obstructive apnea syndrome

Yakovlev A.V.^{1,2}, Ponomarev S.V.¹, Ryabikov A.N.^{2,3}, Yakovleva N.F.²

¹“RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyi (Novosibirsk)

²Novosibirsk State Medical University

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Изучена динамика основных эхокардиографических параметров миокарда левого желудочка (МЛЖ), отражающих механизмы его ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивными нарушениями дыхания во сне. В исследовании приняли участие 98 мужчин с избыточной массой тела (индекс массы тела более 30 кг/м²) с установленным ранее диагнозом артериальной гипертензии и достигнутой стабилизацией артериального давления на фоне адекватной медикаментозной терапии. Всем участникам исследования проводился кардиореспираторный мониторинг ночного сна с целью диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне с оценкой индекса апноэ/гипопноэ и средней сатурации за ночь и ЭХОКГ для установления ряда структурных параметров МЛЖ — размеров левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, индекса массы МЛЖ.

Выявлены достоверные корреляции между длиной левого предсердия и толщиной задней стенки левого желудочка и индексом апноэ/гипопноэ. Достоверных ассоциаций исследуемых структурных параметров МЛЖ с уровнем ночной гипоксемии обнаружено не было. По результатам исследования сделаны выводы о вероятном независимом влиянии периодической обструкции верхних дыхательных путей на процессы ремоделирования левого желудочка при отсутствии прямого влияния на них ночной гипоксемии.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, рефрактерная артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда левого желудочка, ночная гипоксемия, метаболический синдром, ожирение.

ABSTRACT

The dynamics of the main echocardiographic parameters of left ventricular myocardium (LVM), reflecting the mechanisms of myocardial remodeling of left ventricle in patients with metabolic syndrome and sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) was studied.

The research involved 98 men who are overweight (BMI > 30 kg/m²) with established earlier a diagnosis of hypertension and blood pressure stabilization achieved against a background of adequate medical therapy. Study participants underwent cardiorespiratory monitoring night's sleep for diagnosis of sleep obstructive apnea syndrome with assessment of apnea/hypopnea index and average nocturnal saturation, and EchoCG was performed to assess the structural parameters

Поступила 27.12.2018
Принята 10.01.2019

*Автор, ответственный за переписку
Яковлев Алексей Владимирович: НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД». 630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а.
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

Received 27.12.2018
Accepted 10.01.2019

*Corresponding author
Yakovlev Aleksey Vladimirovich: “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyi, 2a, Vladimirovskiy Spusk, 630003, Novosibirsk, Russia.
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

of LVM, such as left ventricle (LV) diameters, the thickness of the interventricular septum and posterior wall of LV with further calculation of LVM mass index.

The data revealed reliable correlation of left atrium length and thickness of the left atrial posterior wall with an index of apnea/hypopnea ($p < 0.05$). No significant association study of structural parameters of LVM with the level of nocturnal hypoxemia have been identified. The study conclusions were drawn about the likely impact of the periodic independent upper airway obstruction in the remodeling of the left ventricle in the absence of a direct influence on the process of remodeling nocturnal hypoxemia.

Keywords: obstructive sleep apnea, refractory hypertension, left ventricular myocardial remodeling, nocturnal hypoxemia, metabolic syndrome, obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальную гипертензию (АГ) относят к наиболее распространенным и хорошо изученным осложнениям синдрома обструктивного апноэ во сне [1]. В свою очередь, распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) может достигать 50 % и более у пациентов с рефрактерной к лечению АГ [2].

Важную роль в патогенезе СОАС и развитии АГ у больных с этим синдромом играет нарушение баланса между активностью парасимпатической и симпатической нервной системы. Главное патологическое следствие повторных ночных эпизодов апноэ и гипопноэ — интермиттирующая, часто выраженная гипоксемия, приводящая к острой, а в последующем и к хронической гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). При эпизодах апноэ во время сна у больных с умеренным или тяжелым СОАС активность СНС повышается, достигая пика к моменту окончания приступа, что нередко сопровождается кратковременной реакцией активации ЦНС и всегда — гипервентиляцией. С момента окончания эпизода апноэ и начала гипервентиляции симпатическая активность резко снижается, но каждый новый эпизод апноэ приводит к ее повторному повышению. Постоянная чрезмерная стимуляция СНС ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций ЦНС, а также к активации системы ренин — ангиотензин — альдостерон со снижением чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, что способно вызвать стабильную АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы.

При исследовании патогенеза повышения артериального давления (АД) у больных с СОАС традиционно ведущая роль отводится гипоксии и десатурации крови во время повторяющихся эпизодов апноэ [3]. Однако в отдельных исследованиях приводятся данные о том, что повторные эпизоды апноэ при СОАС, как на фоне проводимой оксигенотерапии, так и без нее, вызывали у боль-

INTRODUCTION

The arterial hypertension (AH) is the most widespread and well-studied complications of syndrome of obstructive sleep apnea [1]. In turn, the prevalence of sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) can reach 50 % and more in patients with refractory one to treatment of AH [2].

The important role in a pathogenesis of SOAS and development of AH in patients with this syndrome is integral to disturbance of balance between activity of parasympathetic and sympathetic nervous system. The main pathological consequence of repeated night episodes of apnea and hypopnea is the intermittent, often expressed hypoxemia leading to acute, and subsequently to chronic hyper activation of the sympathetic nervous system (SNS). At sleep apnea episodes in patients with moderate or severe SOAS the activity of the SNS increases, reaching peak by the time of the termination of an attack that quite often is followed by short-term reaction of activation of CNS and always by hyperventilation. From the moment of the termination of the apnea episode and the beginning of hyperventilation the sympathetic activity sharply decreases, but each new apnea episode leads to its repeated increase. Continuous excessive stimulation of the SNS leads to decrease in sensitivity of baroreceptors and disturbance of the CNS functions and also to activation of a system renin — angiotensin — aldosterone with decrease in sensitivity of kidneys to atrial natriuretic peptide that is able to cause stable AH and other disorders of cardiovascular system.

At a research of pathogenesis of increase in the arterial blood pressure (ABP) at patients with SOAS leading role is traditionally assigned to hypoxia and desaturation of blood during the repeating apnea episodes [3]. However, some researches provided data that repeated apnea episodes at SOAS, both against the carried-out oxygenotherapy, and without it, caused identical increase in the ABP in patients [4]. There are indications to the fact that artificial decrease in SaO_2 by means of inhalation of nitrogen

ных одинаковое повышение АД [4]. Есть указания на то, что без эпизодов апноэ искусственное снижение SaO_2 с помощью ингаляции азота не вызывало у больных значимого повышения АД [5]. В литературе также есть упоминания о достоверно большем повышении АД на фоне апноэ во время сна, сопровождающемся реакцией активации структур головного мозга, по сравнению с имитацией апноэ равной продолжительности в период бодрствования [6]. Кроме того, в отдельных работах описывается реакция активации структур головного мозга и повышение АД под воздействием регулярно повторяющихся во время сна звуковых сигналов у практически здоровых людей [7]. Это может свидетельствовать о значительной роли активации структур головного мозга, в особенности гипоталамо-гипофизарной системы, в повышении симпатического тонуса и формировании стойкой АГ при СОАС.

К факторам, способствующим стабилизации гипертензии, относят повышение синтеза ряда вазоактивных веществ вследствие гипоксии сосудистой стенки, в частности эндотелина-1, простаглицлина, тромбосана и вазопрессина [8]. В связи с повышением симпатического тонуса активируется также система ренин — ангиотензин — альдостерон. Отмечается также снижение чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептиду. Одновременно наблюдается угнетение синтеза вазодилаторов, в частности NO [9, 10]. Предполагают, что все эти гуморальные сдвиги ведут к ремоделированию артерий малого калибра, что способствует стабилизации артериальной гипертензии [10, 11]. Возможно, указанные механизмы могут быть ответственны и за процессы ремоделирования миокарда при синдроме обструктивного апноэ во сне.

Нет полной ясности, что является основным фактором формирования артериальной гипертензии при СОАС: собственно периодические остановки дыхания во сне или же выраженность хронической гипоксемии как таковой. Несмотря на большое количество крупных клинических исследований, детали патогенеза артериальной гипертензии при СОАС, а также формирование характерных структурных изменений — ремоделирования сердца и сосудов на фоне артериальной гипертензии на фоне СОАС требуют дальнейшего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 98 мужчин в возрасте от 34 до 58 лет (средний возраст 46.9 ± 18.6 года) с метаболическим синдромом. Исследова-

did not cause in patients the significant increase in the ABP without apnea episodes [5]. In the literature reliably bigger ABP increase against the background of sleep apnea was mentioned which is followed by reaction of activation in structures of a brain compared with imitation of apnea of equal duration during wakefulness [6]. Besides, in some researches the reaction of activation in structures of a brain and ABP increase under the influence of the sound signals which are regularly repeating during sleep in almost healthy people is described [7]. It can point out the significant role of activation in structures of a brain, in particular a hypothalamic-pituitary system, in increase in sympathetic tone and forming of resistant AH at SOAS.

An increase in synthesis of a number of vasoactive substances owing to a hypoxia of a vascular wall are referred to the factors promoting stabilization of hypertension, in particular endothelin-1, prostacyclin, thromboxane and vasopressin [8]. Due to the increase in a sympathetic tone the system renin — angiotensin — aldosterone is also activated. Besides, the decrease in sensitivity of kidneys to atrial and brain natriuretic peptide is registered. Oppression of synthesis of vasodilators, NO in particular, is observed at the same time [9, 10]. It is assumed that all these humoral shifts lead to remodeling of small arteries of that promotes stabilization of arterial hypertension [10, 11]. Perhaps, the specified mechanisms can be responsible also for processes of remodeling of a myocardium at a syndrome of an obstructive sleep apnea.

There is no full clarity what is a major factor of forming of arterial hypertension at SOAS: actually periodic sleep apneas or expressiveness of chronic hypoxemia per se. Despite a large number of large clinical trials, details of a pathogenesis of arterial hypertension at SOAS and also forming of characteristic structural changes such as remodelling of heart and vessels against the background of arterial hypertension against SOAS require further research.

MATERIALS AND METHODS

The research involved 98 men of 34 to 58 years (average age is 46.9 ± 18.6 years) who are overweight ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) with metabolic syndrome. The research was conducted on the basis of the Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy (Novosibirsk) Cardiological Center during 2014–2016. Sample was created by efforts of shop therapists at annual medical examination

ние проводилось на базе кардиологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» в период 2014–2016 гг. Выборка была сформирована усилиями цеховых терапевтов при ежегодном медицинском обследовании работников локомотивных бригад. Критерии включения: индекс массы тела более 30 кг/м², окружность талии более 92 см, у всех ранее уже был поставлен диагноз АГ. Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию и отмечали стабильные цифры АД при амбулаторном измерении. Критерии исключения при отборе в исследование: хроническая болезнь почек, пароксизмальная и хроническая формы фибрилляции предсердий, патология щитовидной железы, клапанная патология сердца, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность со сниженной сократимостью миокарда любой этиологии, хроническая обструктивная болезнь легких.

С целью диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне всем пациентам был проведен кардиореспираторный мониторинг ночного сна с помощью диагностической системы «Кардиотехника — 3-04-P(H)» («Инкарт», Россия). Степень обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ — количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час), уровень ночной гипоксемии — по значению средней ночной сатурации (SpO₂ ср.)

Дизайн исследования. В соответствии со степенью выявленных обструктивных нарушений дыхания во сне все включенные в исследование пациенты распределялись на 4 группы (табл. 1). Первую группу составили работники без нарушений дыхания во сне (ИАГ < 5 в час), вторую — с СОАС I ст. (15 > ИАГ ≥ 5), третью — с СОАС II ст. (30 < ИАГ ≤ 15), четвертую — с СОАС III ст. (ИАГ ≥ 30). Далее во всех группах исследовались процессы гипертонического ремоделирования миокарда левого желудочка (МЛЖ). С этой целью всем пациентам было выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью диагностической системы НТВ (Schiller AG, Швейцария), при этом оценивался уровень среднесуточного и среднего ночного АД. Всем пациентам проводилось также стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате HDI-5000-CV (ATL, США) в В- и В-наведенном М-режиме, при этом оценивались признаки, прямо или косвенно характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), поперечный и продольный

of the workers of locomotive brigades. Criteria of inclusion: BMI more than 30 kg/m², a waist circle more than 92 cm, all the participants have already diagnosed AH earlier. All patients received the combined hypotensive therapy, and stable indicators of the ABP at out-patient measurement were registered. Criteria of exception at selection in a research were the following: a chronic disease of kidneys, paroxysmal and chronic forms of fibrillation of atria, pathology of thyroid gland, valve pathology of heart, hypertrophic and dilated cardiomyopathy, chronic heart failure with reduced contractility of myocardium of any etiology, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiorespiratory monitoring of nocturnal sleep by means of the diagnostic system “The Cardiotekhnika — 3-04-P(H)” (“Inkart”, Russia) was carried out to all patients for the purpose of diagnostics of sleep obstructive apnea syndrome. Extent of sleep obstructive apnea syndrome was estimated by the index of apnea / hypopnea (IAH — quantity of episodes of an apnea and hypopnea per hour), the level of nocturnal hypoxemia — on value of an average night saturation (SpO₂ av.)

Design of Research. According to extent of the revealed sleep obstructive apnea syndrome all patients included in a research were distributed into 4 groups (Table 1). The first group workers included without sleep apnea (IAH < 5 per hour), the second one — with SOAS I degree (15 > IAH ≥ 5), the third one — with SOAS II degree (30 < IAH ≤ 15), the fourth one — with SOAS III degree (IAH ≥ 30). Further hypertensive left ventricular myocardium (LVM) remodeling were investigated in all groups processes. For this purpose the patients were performed daily ABP monitoring (ABPM) by means diagnostic HTV system (“Schiller AH”, Switzerland), at same time level average and night ABP estimated. Also standard echocardiographic research conducted on device HDI-5000-CV (ATL, the USA) B-and B-induced M-mode, signs directly or indirectly characterizing hypertrophy of LVM were estimated: LVM mass index (LVMMI), thickness of posterior wall (LVPW) and interventricular septum (IVS), cross and longitudinal (on axis) diameters left atrium. LVMMI was calculated according diastolic measurements in M-mode with use of anatomically validized formula [12, 13]. To receive an LVMMI indicator the weight indexed surface area body, determined by Du Bois formula [14]. Statistical analysis was carried out with Statistica 6.0 program, correlation was estimated when calculating coefficient of Pearson cor-

(по длиннику) диаметры левого предсердия. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по данным диастолических измерений в М-режиме с использованием анатомически валидизированной формулы [12, 13]. Для получения показателя ИММЛЖ значение массы индексировалось на площадь поверхности тела, определенной по формуле Дюбуа [14]. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0, корреляцию признаков оценивали при расчете коэффициента корреляции Пирсона, достоверность различий между величинами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в представленных группах достоверно не отличались по стажу артериальной гипертензии и значениям среднесуточного и среднего ночного АД по результатам СМАД ($p > 0.05$). Группы также были однородны по сопутствующей патологии.

После проведения дисперсионного анализа и межгруппового сравнения по критерию Стьюдента с введением поправки Бонферрони ($\alpha = 0.05$) было выявлено достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ у пациентов с тяжелой формой СОАС ($p < 0.05$). При оценке толщины МЖП тенденция к ее увеличению при выраженном СОАС также сохранялась, однако значения были не достоверны ($p = 0.067$). Также была выявлена достоверная корреляция длины левого предсердия с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне ($p < 0.038$). При оценке ИММЛЖ отмечались достоверно более высокие значения у пациентов из группы с тяжелой формой СОАС ($p < 0.024$). При проведении анализа ассоциаций исследуе-

relation, reliability differences between values was defined by Student *t*-test. Differences considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Patients in the presented groups did not reliably differ on duration of arterial hypertension and values of average diurnal and average nocturnal ABP according to ABPM ($p > 0.05$). Groups were also uniform in the accompanying pathology.

After carrying out the dispersive analysis and intergroup comparison by Student *t*-test with Bonferroni correction ($\alpha = 0.05$) reliable increase in thickness of a posterior wall of left ventricle (LV) in patients with a severe form of SOAS was revealed ($p < 0.05$). At IVP thickness assessment the tendency to its increase at the expressed SOAS also remained, however the values were not reliable ($p = 0.067$). The reliable correlation of length of the left atrium with severity of SOAS was also revealed ($p < 0.038$). At assessment of LVMMI reliably higher values at patients from group with a severe form of SOAS were noted ($p < 0.024$). When carrying out the analysis of associations of the studied echocardiographic parameters with the level of a night hypoxemia which was estimated on SpO_2 average values the revealed tendencies to increase in left atrium on a longitudinal axis, thickness of LVPW and IVS, LVMMI remained at more expressed hypoxemia, however the found connections did not reach reliable level (Tables 2, 3).

Further, for the purpose of specification like hypertrophic remodeling of LVM in groups with various extent of SOAS, assessment of the index of relative thickness of myocardial wall (a calculation method on $RTI = (2 \times LVPW)/EDV$) was performed

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов
Table 1. Clinical characteristic of the examined patients

Группа / Group	Количество человек / Number of people (n)	Возраст, лет / Age, years (n ± 2σ)	ИМТ, кг/м ² (n ± 2σ) BMI, kg/m ² (n ± 2σ)	ср. АД (n ± 2σ) ABP av. (n ± 2σ)	Стаж АГ, лет Duration ABP, years	ИАГ / АНІ (n ± 2σ)
Норма / Norm	28	45.6 ± 15.4	38.5 ± 15.8	148.4 ± 13.1	5.5 ± 0.2	2.6 ± 1.3
СОАС I ст. SOAS I degree	28	48.7 ± 15.1	35.9 ± 12.8	146.6 ± 14.3	6.1 ± 0.2	8.3 ± 2.2
СОАС II ст. SOAS II degree	24	45.6 ± 24.3	36.3 ± 10.9	156.2 ± 11.2	5.9 ± 0.3	22.3 ± 5.5
СОАС III ст. SOAS III degree	18	50.5 ± 10.4	37.8 ± 12.8	159.5 ± 19.8	6.5 ± 0.3	53.1 ± 4.3

Примечание. СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; ИМТ — индекс массы тела; ср. АД — среднесуточное АД по данным СМАД; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.
Note. SOAS — sleep obstructive apnea syndrome; BMI — body mass index; ABP av. — average ABP according to ABPM; IAH — apnea/hypopnea index.

Таблица 2. Размеры камер сердца в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне
Table 2. The sizes of chambers of heart in groups with various extent of SOAS

Группа / Group	ИАГ, в час / AHI, per hour ($n \pm 2\sigma$)	Средняя сатурация / Average saturation, SpO ₂ , %	ЛП попер., см / LA cr.dm., cm ($n \pm 2\sigma$)	ЛП дл., см / LA long., cm ($n \pm 2\sigma$)	КДР, см / EDV, cm ($n \pm 2\sigma$)
Норма / Norm	2.6 $\pm$ 2.33	98 $\pm$ 1.34	4.0 $\pm$ 0.73	5.8 $\pm$ 1.82	5.2 $\pm$ 1.12
COAC I ст. SOAS I degree	8.3 $\pm$ 5.21 ($p = 0.037$)	96 $\pm$ 1.22 ($p = 0.031$)	3.9 $\pm$ 0.72 ($p = 0.066$)	5.5 $\pm$ 1.33 ($p = 0.061$)	4.9 $\pm$ 0.71 ($p = 0.073$)
COAC II ст. SOAS II degree	22.3 $\pm$ 7.53 ($p = 0.028$)	92 $\pm$ 1.42 ($p = 0.024$)	4.0 $\pm$ 0.82 ($p = 0.074$)	5.9 $\pm$ 1.41 ($p = 0.056$)	4.9 $\pm$ 0.82 ($p = 0.067$)
COAC III ст. SOAS III degree	53.1 $\pm$ 4.34 ($p = 0.018$)	89 $\pm$ 1.43 ($p = 0.026$)	4.2 $\pm$ 1.24 ($p = 0.059$)	6.2 $\pm$ 2.05 ($p = 0.042$)	5.1 $\pm$ 0.81 ($p = 0.077$)

Примечание. ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ЛП попер. — поперечный размер левого предсердия, ЛП дл. — размер левого предсердия по длиннику, КДР — конечнодиастолический размер ЛЖ.

Note. IAH — apnea/hypopnea index, LA cr.dm. — cross dimension of left atrium, LA long. — the volume of the left atrium on a longitudinal axis, EDV — end-diastolic volume of left ventricle.

мых эхокардиографических параметров с уровнем ночной гипоксемии, который оценивался по значениям SpO₂ ср., сохранялись выявленные тенденции к увеличению ЛП по длиннику, толщины ЗСЛЖ и МЖП, ИММЛЖ при более выраженной гипоксемии, однако обнаруженные связи не достигали уровня достоверности (табл. 2, 3).

Далее, с целью уточнения типа гипертрофического ремоделирования ЛЖ в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне, была выполнена оценка индекса относительной толщины стенки миокарда (расчетным методом по формуле ИОТ = (2 × ЗСЛЖ)/КДР) [12] (см. табл. 3). В итоге выявлена отчетливая тенденция к формированию преимущественно концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ИОТ > 0.42) у пациентов с более выраженными обструктивными нарушениями дыхания во сне (рис. 1).

[12] (see Table 3). As a result the distinct tendency to forming of mainly concentric hypertrophy of LVM (RTI > 0.42) at patients with more expressed SOAS is revealed (Fig. 1).

Thus, the analysis of the obtained data confirms potential impact of SOAS in patients with AH and SOAS on forming of signs of a hypertrophy of LVM and dilatation of the left atrium. It can indicate existence of independent pathogenetic impact of periodic obstruction of the upper airways on forming of hypertensive heart. At the same time more expressed correlative connection of the studied echocardiographic parameters with the number of respiratory events (IAH) in comparison with the level of nocturnal hypoxemia (SpO₂ av.) (see Fig. 1) can testify to the leading role of periodic hyper activation of sympathetic nervous system during apnea episodes. Episodes of hyper activation of the SNS against the

Таблица 3. Эхокардиографические параметры гипертрофии миокарда ЛЖ в группах с различной степенью обструктивных нарушений дыхания во сне
Table 3. Echocardiographic parameters of hypertrophy of LVM in groups with various extent of SOAS

Группа / Group	ИАГ, в час / AHI, per hour ($n \pm 2\sigma$)	Средняя сатурация / Average saturation, SpO ₂ , %	Толщина МЖП, см / Thickness of IVS, cm ($n \pm 2\sigma$)	Толщина ЗСЛЖ, см / Thickness of LVPW, cm ($n \pm 2\sigma$)	ИММЛЖ, г/м ² / LVMMI, g/m ² ($n \pm 2\sigma$)	ИОТ / RTI
Норма / Norm	2.6 $\pm$ 2.33	98 $\pm$ 1.34	1.1 $\pm$ 0.13	1.1 $\pm$ 0.21	103.2 $\pm$ 28.41	0.431 $\pm$ 0.014
COAC I ст. SOAS I degree	8.3 $\pm$ 5.21 ($p = 0.037$)	96 $\pm$ 1.22 ($p = 0.031$)	1.2 $\pm$ 0.62 ($p = 0.063$)	1.1 $\pm$ 0.32 ($p = 0.074$)	105.6 $\pm$ 17.82 ($p = 0.079$)	0.454 $\pm$ 0.012 ($p = 0.034$)
COAC II ст. SOAS II degree	22.3 $\pm$ 7.53 ($p = 0.028$)	92 $\pm$ 1.42 ($p = 0.024$)	1.2 $\pm$ 0.41 ($p = 0.074$)	1.2 $\pm$ 0.31 ($p = 0.069$)	116.4 $\pm$ 19.13 ($p = 0.065$)	0.478 $\pm$ 0.017 ($p = 0.027$)
COAC III ст. SOAS III degree	53.1 $\pm$ 4.34 ($p = 0.018$)	89 $\pm$ 1.43 ($p = 0.026$)	1.3 $\pm$ 0.62 ($p = 0.088$)	1.3 $\pm$ 0.44 ($p = 0.039$)	133.3 $\pm$ 26.21 ($p = 0.041$)	0.498 $\pm$ 0.014 ($p = 0.022$)

Примечание. ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы ЛЖ, ИОТ — индекс относительной толщины стенки ЛЖ.

Note. AHI — apnea/hypopnea index, IVS — interventricular septum, LVPW — posterior wall of LV, LVMMI — LVM mass index, RTI — relative thickness index of LVM.

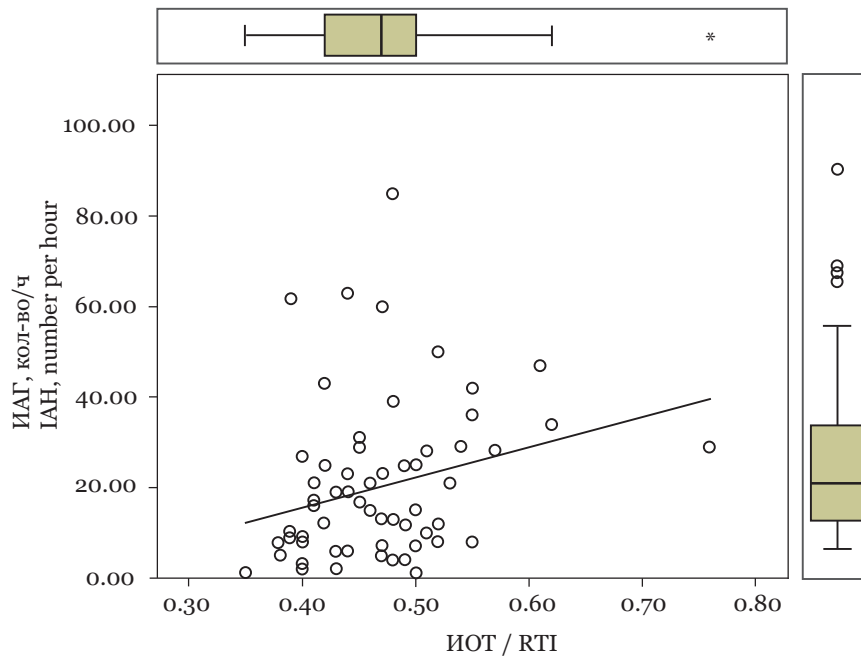


Рис. 1. Выявленные корреляции индекса относительной толщины (ИОТ) миокарда левого желудочка с критериями тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне (линейный регрессионный анализ)
Fig. 1. The revealed correlations of the of relative thickness index (RTI) of LVM with criteria of severity of SOAS (the linear regression analysis)

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о возможном влиянии обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с АГ и СОАС на формирование признаков гипертрофии миокарда левого желудочка и дилатации левого предсердия. Это может указывать на наличие независимого патогенетического влияния периодической обструкции верхних дыхательных путей на формирование гипертонического сердца. При этом более выраженная корреляционная связь исследуемых эхокардиографических параметров с количеством респираторных событий (ИАГ) по сравнению с уровнем ночной гипоксемии (SpO_2 ср.) (см. рис. 1) может свидетельствовать о ведущей роли именно периодической гиперактивации симпатической нервной системы во время эпизодов апноэ. Эпизоды гиперактивации СНС на фоне характерных чередований гипоксии — реоксигенации, вероятно, способствуют запуску всей последующей патогенетической цепи нарушений нейрогуморальной регуляции при данном синдроме. Повидимому, именно частота респираторных эпизодов, а не средний уровень ночной гипоксемии как таковой, играет при этом ведущую патогенетическую роль.

С данной гипотезой, требующей уточнения в более масштабных исследованиях, согласуются и отдельные литературные данные [15, 16]. Пред-

characteristic alternations of hypoxia — reoxygenation probably trigger all subsequent pathogenetic chain of disturbances of neurohumoral regulation at this syndrome. Apparently, the frequency of respiratory episodes, but not the average level of nocturnal hypoxemia per se, plays at the same time the great role in pathogenesis.

Separate literature data also will approve this hypothesis requiring specification in more large-scale researches [15, 16]. Future comparison of the obtained data with studying of influence of separate pathogenetic mechanisms of SOAS on processes of remodeling left ventricular myocardium when forming chronic pulmonary hypertension at this category of patients is of a great interest. Existence of essential pathogenetic differences in mechanisms of remodeling of the left and right chambers of heart at SOAS is quite probable. Specification of details of pathogenesis of cardiovascular complications at SOAS can promote optimization of medical tactics at this category of patients such as the choice of more effective modes of instrumental respiratory therapy, additional use of inhalation of oxygen if necessary. Forming of mainly concentric hypertrophy of LVM in patients with AH against the SOAS testifies probably to initial stages of remodeling of heart in this category of patients, leaving chance of reversibility of this process. Future researches

ставляет интерес сопоставление в будущем полученных данных с изучением влияния отдельных патогенетических механизмов обструктивного апноэ во сне на процессы ремоделирования миокарда правого желудочка при формировании хронической легочной гипертензии у этой категории пациентов. Вполне вероятно наличие существенных патогенетических различий в механизмах ремоделирования левых и правых отделов сердца при СОАС. Уточнение деталей патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СОАС может способствовать оптимизации лечебной тактики у данной категории пациентов: выбору более эффективных режимов аппаратной респираторной терапии, дополнительному использованию ингаляции кислорода при необходимости. Формирование преимущественно концентрической гипертрофии МЛЖ у пациентов с АГ на фоне СОАС свидетельствует, вероятно, о начальных стадиях ремоделирования сердца у этой категории пациентов, оставляя шанс на обратимость этого процесса. Актуальной темой будущих исследований представляется изучение возможности обратного ремоделирования миокарда правого и левого желудочка на фоне эффективной коррекции СОАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать гипотезу о независимой роли эпизодов ночной обструкции верхних дыхательных путей в процессе гипертонического ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом с определяющим механизмом гиперактивации симпатической нервной системы и формированием при этом концентрической гипертрофии. В этой связи определенные практические пер-

спективы представляет возможность обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка со значительным снижением сердечно-сосудистых рисков на фоне эффективной коррекции нарушений дыхания во сне как пускового механизма всей последующей патогенетической цепи нейрогуморальных нарушений.

CONCLUSION

Results of the conducted research allow to formulate a hypothesis of an independent role of episodes of nocturnal obstruction of the upper airways in the course of hypertensive myocardial remodeling of the left ventricle in patients with a metabolic syndrome with the defining mechanism of hyperactivation of sympathetic nervous system and forming at the same time the concentric hypertrophy. In this regard there are certain practical possibility of involution of a hypertrophy of myocardium of the left ventricle with considerable decrease in cardiovascular risks against the background of effective correction of sleep obstructive apnea syndrome as trigger of all subsequent pathogenetic chain of neurohumoral disturbances.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

спективы представляет возможность обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка со значительным снижением сердечно-сосудистых рисков на фоне эффективной коррекции нарушений дыхания во сне как пускового механизма всей последующей патогенетической цепи нейрогуморальных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикметова А.В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения // Вятский мед. вестн. 2011. № 1. С. 3–8.
2. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практик. руководство для врачей. М., 2013. 180 с.
3. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2003. № 2. С. 37–41.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // Int. J. Cardiol. 2010. Vol. 139. P. 7–16.
5. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure // Respir. Physiol. 2000. Vol. 119 (2–3). P. 189–197.

REFERENCES

1. Bikmetova A.V. (2011). Sleep obstructive apnea-hypopnea syndrome: clinical importance, interrelation with arterial hypertension, principles of diagnostics and treatment. *Vyatka Med. Bull.*, 1, 3–8. In Russ.
2. Buzunov R.V., Legeyda I.V., Tsareva E.V. (2013). *Snoring and a Syndrome of Obstructive Sleep Apnea in Adults and Children. Practical Guidance for Doctors.* Moscow, 180 p. In Russ.
3. Kalinkin A.L. (2003). Sleep obstructive apnea syndrome — risk factor of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*, 2, 37–41. In Russ.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lipm G.Y.H. (2010). Sleep obstructive apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 139, 7–16.
5. Fletcher E.C. (2000). Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir. Physiol.*, 119, 2–3, 189–197.

6. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxemia // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 643–645.
7. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159 P. 6024–6027.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study // *JAMA*. 2000. Vol. 283 (14). P. 1829–1836.
9. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галявич Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром // *Доктор.ру*. 2007. № 4 (35). С. 5–9.
10. Свиричев Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2010. 40 с.
11. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // *Кардиология*. 2002. № 11. С. 86–92.
12. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 3 (95). 28 с.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 450–458.
14. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916 // *Nutrition*. 1989. Vol. 5 (5). P. 303–311.
15. Ziegler M.G., Mills P.J., Lored J.S. Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea // *Chest*. 2001. Vol. 120. P. 887–893.
16. Marin J.M., Agusti A., Villar I. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // *JAMA*. 2012. Vol. 307 (20). P. 2169–2176.
6. Hoffstein V. (1994). Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxemia. *Lancet*, 344, 643–645.
7. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. (1999). Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159, 6024–6027.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, 283, 14, 1829–1836.
9. Litvin A.Yu., Chazova I.E., Galyavich R.A. (2007). Sleep obstructive apnea and metabolic syndrome. *Doctor.Ru*, 4, 35, 5–9. In Russ.
10. Sviryaev Yu.V. (2010). *Sleep obstructive apnea syndrome in patients with arterial hypertension and obesity*: Abstract of theses, St.-Petersburg, 40 p. In Russ.
11. Chazova I.E., Litvin A.Yu. (2002). Sleep obstructive apnea syndrome and related cardiovascular complications. *Cardiology*, 11, 86–92. In Russ.
12. The recommendations of the European Echocardiographic Association and the American Echocardiographic Society about quantitative assessment of structure and function of chambers of heart. (2012). *Russ. Cardiol. J.*, 3, 95, 28. In Russ.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, 57, 450–458.
14. Du Bois D., Du Bois E.F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916. *Nutrition*, 5, 5, 303–311.
15. Ziegler M.G., Mills P.J., Lored J.S. Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. (2001). Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 120, 887–893.
16. Marin J.M., Ahusti A., Villar I. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, 307, 20, 2169–2176.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яковлев Алексей Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель кардиологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД».

Пономарев Сергей Владимирович — врач-терапевт приемного отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (Новосибирск).

Рябиков Андрей Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

ABOUT THE AUTHORS

Yakovlev Aleksey Vladimirovich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Chief of the Cardiological Department, “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy (Novosibirsk).

Ponomarev Sergey Vladimirovich — Therapist of Reception Ward, “RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy (Novosibirsk).

Ryabikov Andrey Nikolaevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher of Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Yakovleva Natalya Faritovna — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice (Family Medicine), Novosibirsk State Medical University.

Яковлева Наталья Фаритовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Яковлев А.В., Пономарев С.В., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф. Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 119–128.

Citation example: Yakovlev A.V., Ponomarev S.V., Ryabikov A.N., Yakovleva N.F. (2019). Research of mechanisms of myocardial remodelling of the left ventricle in patients with metabolic sleep obstructive apnea syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 119–128.

