

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990.
2. Лилли Р. Патологистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир; 1969.
3. Непомнящих Г. И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.; 2005.
4. Коваленко В. Л., Кононов А. В., Казачков Е. Л., Полосухин В. В. Хронический бронхит. Патогенез, диагностика, клиничко-анатомическая характеристика. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1998.
5. Tiddens H., Silverman M., Bush A. The role of inflammation in airway disease: remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (2): 7—10.
6. Непомнящих Г. И., Непомнящих Л. М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. Пульмонология 1997; 2: 7—16.
7. Непомнящих Г. И., Айдагулова С. В., Трубникова Н. В. и др. Структурная модификация бронхиального эпителия при бронхиальной астме. Бюл. экспер. биол. 2009; 4: 462—467.
8. Gibson P. R. Mechanism of eosinophilic, noneosinophilic asthma. Thorax 2007; 63: 211—218.
9. Conesa P., Tassinari H., Rivera A. et al. Hypodense eosinophils: characterization of surface molecule expression. Allergy Asthma Proc. 2002; 23: 117—124.
10. Rinia A. B., Ebbens F. A., Fokkens W. J., Kostamo K. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. Allergy 2007; 62: 348—358.
11. Wenzel S. E. Asthma: defining of persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804—813.
12. Wicks J., Haitchi H. M., Holgate S. T. et al. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGFβs in asthmatic (myo) fibroblasts. Thorax 2006; 61: 313—319.

Поступила 18.05.10

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-008.444-06:616.12-008.331.1+616-056.257]-07

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОЖИРЕНИЕ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

А. П. Иванов¹, И. А. Эльгардт¹, В. В. Ростороцкая²

¹Тверской клинический кардиологический диспансер; ²Медицинский центр при Спецстрое РФ, Москва

С целью изучения особенностей, связанных с наличием артериальной гипертензии (АГ), обструктивного апноэ сна (ОАС) и увеличенного индекса массы тела (ИМТ) проведено обследование 196 пациентов, из которых у 65 эпизоды ОАС отсутствовали. У всех больных проводили суточное мониторирование ЭКГ и дыхания, а также велоэргометрию. Показано, что наличие только ОАС при отсутствии АГ уже было связано со снижением уровня пороговой нагрузки (в 1,17 раза) по сравнению с показателем в контроле, а присоединение АГ и увеличения ИМТ еще больше снизило этот показатель (в 1,22 и 1,35 раза), а также повысило уровень двойного произведения. Одновременно с этим имелись изменения и в восстановительном периоде после прекращения велоэргометрии с недостаточным снижением частоты сердечных сокращений к концу 1-й минуты отдыха. Сделан вывод о влиянии ОАС и АГ на переносимость физических нагрузок, особенно при повышении ИМТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, апноэ сна, переносимость нагрузок, ожирение

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME, ARTERIAL HYPERTENSION, AND OBESITY: CLINICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS

A.P. Ivanov, I.A. El'gardt, V.V. Rostorotskaya

Tver Clinical Cardiologic Dispensary; Medical Center of the Russian Special Building Company, Moscow

A total of 196 patients with increased body mass index (BMI) were included in the study designed to elucidate specific features of arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). 65 of them did not experience OSAS episodes. All the patients were examined using 24-hour ECG and respiration monitoring combined with veloergometry (VEM). It was shown that OSAS alone in the absence of AH was associated with a 1.17-fold decrease of the physical load threshold compared with the respective control values. In the patients suffering AH and having high BMI, this parameter further decreased (by 1.22 and 1.35 times, respectively). In addition, they experienced changes in the period of recovery from veloergometry when their heart rate decreased but insignificantly by the end of the first minute after the termination of exercises. It is concluded that OSAS and AH influence tolerability of physical exercises especially in the patients with elevated BMI.

Key words: arterial hypertension, sleep apnea syndrome, exercise tolerance, obesity

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Наряду с этим маркерами неблагоприятных исходов считаются артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела [2]. При этом часто все указанные состояния сосуществуют, что, несомненно, отражается на функциональных возможностях больных. Вместе с тем вопросы, касающиеся конкретного вклада каждого из указанных состояний в снижение резервов сердечно-сосудистой системы, продолжают дискутироваться.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей клиничко-функционального состояния больных в зависимости от наличия у них АГ, в сочетании с ОАС и увеличением индекса массы тела (ИМТ) и их способности выполнять физические нагрузки.

Материал и методы

По данным суточного мониторирования ЭКГ и дыхания в исследование включено 196 больных (87 мужчин — 44,4%) среднего возраста (47 ± 12 лет). У 65 из 196 включенных в исследование пациентов эпизо-

Таблица 1. Показатели ВЭМ у обследованных больных ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 65$)	ОАС без АГ ($n = 41$)	ОАС при АГ и ИМТ < 25 кг/м ² ($n = 43$)	ОАС при АГ и ИМТ > 25 кг/м ² ($n = 47$)
Пороговая нагрузка, Вт	154 ± 15	132 ± 14*	126 ± 11***	112 ± 11***
Объем выполненной работы, кгм	4309 ± 235	4273 ± 249	3962 ± 215	3275 ± 228*
Хронотропный резерв, уд/мин	54,4 ± 2,2	53,2 ± 2,5	52,6 ± 2,3	51,1 ± 2,4
ДП, отн. ед.:				
исходно	83,2 ± 4,1	88,5 ± 4,4	91,6 ± 4,3	102,2 ± 4,6**
при нагрузке	222,7 ± 7,6	233,5 ± 8,1	235,9 ± 7,8	255,8 ± 7,9**
САД при нагрузке, мм рт. ст.	182,4 ± 15,2	193,4 ± 15,3	197,4 ± 15,1	212,3 ± 15,2
Число больных с САД при нагрузке выше 230 мм рт. ст.	—	5 (12,2)	14 (32,6)	22 (46,8)

Примечание. В скобках указан процент. Здесь и в табл. 2 звездочками отмечены различия с показателями в контрольной группе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ды ОАС отсутствовали, и они составили контрольную группу. У остальных 131 (66,8%) составившего основную группу при обследовании выявлены эпизоды апноэ, частота которых превышала 5 эпизодов в час (в среднем $9,2 \pm 1,6$ эпизода в час). В зависимости от наличия у них АГ и/или избыточной массы тела выделены группы с ОАС без АГ ($n = 41$), с ОАС и АГ при нормальном ИМТ ($n = 43$) и с ОАС и АГ при ИМТ, превышающем 25 кг/м² (в среднем $29,4 \pm 2,8$ кг/м²). Группы были сопоставимы по возрастно-половому признаку.

У всех обследованных проводили велоэргометрию (ВЭМ) непрерывно-возрастающим методом, начиная с нагрузки 50 Вт с увеличением на 50 Вт каждые 3 мин [3]. При непрерывном контроле ЭКГ каждую минуту регистрировали артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Указанные параметры отслеживали и в восстановительном периоде до момента достижения ими исходных значений. Отдельно оценивали ЧСС в конце 1-й минуты отдыха и рассчитывали степень ее снижения по сравнению с пороговым уровнем, принимая за нормальное значение величину ЧСС более 12 в минуту [4].

При оценке результатов ВЭМ оценивали величину пороговой нагрузки (в Вт), объем выполненной работы (в кгм/мин), рассчитывали хронотропный резерв как разницу ЧСС на высоте нагрузки (ЧСС_н) и исходной ЧСС. Принимая во внимание величину систолического артериального давления (САД) исходно и на высоте нагрузки (САД_н), рассчитывали двойное произведение (ДП) по формуле:

$$\frac{\text{ЧСС}_н \cdot \text{САД}_н}{100} \text{ (отн. ед.)},$$

а также определяли прирост ДП как разницу ДП при нагрузке и исходного показателя [3].

Наличие и степень выраженности эпизодов ОАС определяли с использованием мониторов «Кардиотехника» (фирма «Инкарт», Санкт-Петербург) при одновременной регистрации ЭКГ и реопневмограммы [5]. За ОАС считали прекращение дыхания в ночные часы длительностью более 10 с с частотой более 5 эпизодов в час [6].

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты исследований заносили в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывали с помощью приклад-

ных программ описательной статистики. При анализе рассчитывали средние величины (M), их стандартную ошибку (m), стандартное отклонение (SD) и доверительный 95% интервал. Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента для зависимых и независимых выборок. При неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

При сравнении основной и контрольной групп не выявлено существенных различий по их половому составу: число мужчин составило соответственно 37 и 50 (38,9 и 38,1%). Средний возраст больных в группах также значительно не различался и составил 45 ± 9 и 51 ± 11 лет соответственно. Вместе с тем у пациентов основной группы оказалась достоверно выше ЧСС в покое ($80,11 \pm 6,4$ и $69,08 \pm 7,2$ в минуту в контрольной группе; $p < 0,01$). У них также оказалось выше и «офисное» САД (соответственно $148,4 \pm 9,1$ и $122,6 \pm 6,8$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Последний факт объясняется включением в основную группу пациентов, имеющих АГ, которая отсутствовала в контрольной группе. Необходимо подчеркнуть, что среди пациентов с ОАС без АГ уровни «офисного» АД ни в одном случае не превышали допустимого значения в 140/90 мм рт. ст.

Результаты нагрузочного тестирования приведены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, наличие только ОАС при отсутствии АГ уже связано со снижением уровня пороговой нагрузки по сравнению с показателем в контрольной группе в 1,17 раза ($p < 0,05$), а присоединение АГ и особенно избыточной массы тела еще больше снижает этот показатель, уменьшение которого в указанных группах по сравнению с таковым в контрольной группе достигало 1,22 и 1,35 раза (по $p < 0,001$). При этом хронотропный резерв сохранялся, однако объем выполненной работы достоверно уменьшался только при сочетании ОАС, АГ и увеличенного ИМТ, что может характеризовать развившийся дисбаланс в возможностях миокарда адекватно реагировать на физическую нагрузку у этой категории пациентов. Параллельно с этим выявлены различия исходных значений ДП, которое у больных с ОАС, АГ и увеличенным ИМТ оказалось в 1,23 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), что, с одной стороны, объясняется

наличием у них тахикардии, а с другой стороны — более существенным повышением «офисного» АД. Одновременно с этим необходимо отметить, что ДП у этой группы больных существенно увеличивалось и на высоте нагрузки, хотя в целом различие между группами несколько уменьшалось (до 1,15 раза; $p < 0,05$), что сопровождалось повышением максимального САД. Обращает на себя внимание, что при отсутствии различий по этому показателю между группами больных с ОАС частота его выявления с превышением значения 230 мм рт. ст. на высоте нагрузки увеличивалась до 32,6 и 46,8%. Следует отметить тот факт, что в группе больных с ОАС без АГ при средних допустимых уровнях САД его значение более 230 мм рт. ст. имело место у 5 (12,2%) обследованных. Этот факт указывает на возможность скрытого («замаскированного») течения АГ у пациентов с ОАС. Вместе с этим, учитывая отсутствие единых подходов к изучению степени «критического» повышения АД при ВЭМ как критерия гипертензивной реакции на нагрузку, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Одновременно с этим более высокие показатели ДП, как исходного, так и на высоте нагрузки, у обследованных, имеющих ОАС на фоне АГ и увеличения ИМТ, указывает на более выраженную у них гемодинамическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему, способствующую повышению потребности миокарда в кислороде. Кроме этого, отсутствие различий показателей САД в ответ на нагрузку свидетельствует о едином механизме его повышения. Подобные особенности позволяют предположить, что эта реакция определяется не столько наличием и тяжестью АГ, сколько другими факторами, в частности наличием ОАС или увеличением ИМТ.

Повышение САД при физической нагрузке считается физиологической реакцией, однако чрезмерное его повышение является фактором риска развития осложнений. Обращает на себя внимание увеличивающаяся доля больных, у которых отмечается чрезмерное повышение САД по мере присоединения к ОАС АГ и увеличения ИМТ, что можно признать проявлением снижения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у больных с АГ и ОАС и ее срыве при присоединении избыточной массы тела.

О нарастающей дезадаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам свидетельствует и характер восстановления ЧСС после прекращения ВЭМ. При этом уровень его уменьшения в конце 1-й минуты отдыха менее 12 в минуту большинством авторов признают патологическим [7, 8], однако во всех работах анализировались данные преимущественно у больных ишемической болезнью сердца. Вместе с тем у пациентов с АГ и ОАС, особенно в сочетании с увеличенным ИМТ, такой вариант можно считать характерным и уменьшение ЧСС в конце 1-й минуты отдыха у них оказалось

Таблица 2. *Некоторые параметры восстановительного периода после окончания ВЭМ у обследованных больных (M ± SD)*

Показатель	Контрольная группа (n = 65)	ОАС без АГ (n = 41)	ОАС при АГ и ИМТ < 25 кг/м ² (n = 43)	ОАС при АГ и ИМТ > 25 кг/м ² (n = 47)
Снижение ЧСС в конце 1-й минуты отдыха в минуту	20,11 ± 6,4	15,01 ± 3,8*	12,03 ± 5,9**	11,34 ± 3,2**
Время восстановления ЧСС до исходного уровня, мин	4,82 ± 0,81	5,39 ± 1,03	5,81 ± 0,98	6,14 ± 0,91*
Время восстановления САД до исходного уровня, мин	4,05 ± 0,59	4,47 ± 0,71	6,13 ± 0,69*	8,28 ± 0,67**

менее выраженным (в 1,67 и 1,77 раза ниже такового в контрольной группе; оба $p < 0,01$).

Обращает на себя внимание восстановление после прекращения ВЭМ не только показателя ЧСС, но и САД, параллели между которыми приведены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, если при отсутствии АГ снижение ЧСС и САД происходит параллельно и время достижения исходных значений у них существенно не различается, то при АГ с ОАС, особенно при наличии избыточной массы тела, восстановление САД начинает запаздывать по отношению к ЧСС — 8,28 ± 0,67 и 6,14 ± 0,91 в минуту (по $p < 0,05$).

Существует и иной подход, объясняющий изменение ЧСС в ходе нагрузки и в момент ее прекращения. Известно, что у здоровых лиц ЧСС увеличивается при нагрузке параллельно с ударным объемом и это увеличение частично зависит от влияния блуждающего нерва и повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также от выброса катехоламинов. Неспособность быстро восстанавливать ЧСС некоторые авторы объясняют развитием дисбаланса вегетативной нервной системы [9]. Действительно, если у здоровых людей процесс снижения ЧСС и САД протекает параллельно, то у больных с ОАС происходит дизрегуляция и ЧСС в своем снижении начинает опережать падение САД. Такой механизм может быть также связан с вегетативной дисфункцией [10]. Вероятно, что степень этой дисфункции продолжает нарастать по мере присоединения к ОАС АГ и избыточной массы тела.

Таким образом, наличие и утяжеление ОАС влияют на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Анализ результатов нагрузочного тестирования с использованием ВЭМ позволяет говорить о том, что у этих пациентов изменяется переносимость нагрузок, уменьшается «экономичность» работы сердечно-сосудистой системы со снижением эффективности прессорных реакций, нарушается восстановительный период. Все отмеченные особенности в наибольшей степени относятся к пациентам с АГ, сочетающейся с ОАС на фоне избыточной массы тела, выделяя эту группу больных как потенциально уязвимую в плане возможных осложнений.

Сведения об авторах:

Иванов Александр Петрович — д-р мед. наук, науч. рук. Тверского клинического кардиологического диспансера; e-mail: Cardio69@inbox.ru

Эльгардт Игорь Абрамович — канд. мед. наук, гл. врач Тверского клинического кардиологического диспансера.

Росторockая В. В. — врач-кардиолог Медицинского центра при Спецстрое РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бабак С. Л., Голубев Л. А.** Хроническая инсомния и обструктивное апноэ сна: современная дилемма в клинической практике терапевта. Рос. мед. журн. 2010; 18 (5): 219—223.
2. **Литвин А. Ю., Чазова И. Е.** Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизм возникновения, клинические проявления, связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принципы лечения. Кардиол. вестн. 2009; 2: 89—103.
3. **Аронов Д. М., Лупанов В. П.** Нагрузочные пробы в кардиологии. М.; 2006.
4. **Vivikanathan D. P., Blackstone E. H., Pothier C. E., Lauer M. S.** Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 831—838.
5. **Тихоненко В. М., Апарина И. В.** Возможности холтеровского мониторинга в оценке связи нарушений ритма и проводимости сердца с эпизодами апноэ. Вестн. аритмол. 2009; 55: 49—55.
6. **Manser R. M., Rochford P., Pierse R. J.** et al. Impact for defining apnoe hypopneas in the Apnea-Hypopnea Index. Chest 2001; 120: 909—914.
7. **Tiukinhoy S., Beohar N., Hsie M.** Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. J. Cardiopulm. Rehabil. 2003; 23: 84—87.
8. **Hao S. C., Choi A., Kligfield P.** Heart rate recovery response to symptom limited treadmill test after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. Am. J. Cardiol. 2002; 90: 763—765.
9. **Chaitman B. R.** Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 839—841.
10. **Curtis B. M., O'Keefe J. H.** Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin. Proc. 2002; 77: 45—54.

Поступила 15.07.10

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-008.9-06:616.11-07:616.633:577.175.32

МЕЛАТОНИН КАК МАРКЕР ВЫРАЖЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Т. Н. Гриненко*¹, *М. Ф. Баллюзек*¹, *Т. В. Кветная*²

¹Санкт-Петербургская клиническая больница РАН; ²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии ЦЗО РАН

Известно, что патологические показатели вариабельности сердечного ритма, нарушение функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание их с метаболическими нарушениями в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. У больных с метаболическим синдромом выявлена взаимосвязь гиперсекреции мелатонина с показателями гиперактивности симпатического отдела нервной системы, а также с прогностически неблагоприятными вариантами ремоделирования сердца и сосудов (дисфункция эндотелия, концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка). Описанные нами корреляции имели возрастные особенности.

Ключевые слова: мелатонин, метаболический синдром, сердечно-сосудистое ремоделирование

MELATONIN AS A MARKER OF INTENSITY OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART AND VESSELS OF THE PATIENTS PRESENTING WITH METABOLIC SYNDROME

T.N. Grinenko, M.F. Ballyuzek, T.V. Kvetnaya

Sankt Peterburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Science; Sankt Peterburg Institute of Bioregulation and Gerontology, North-Western Division of the Russian Academy of Medical Sciences

It is known that pathological characteristics of cardiac rhythm variability, endothelial dysfunction, and left ventricular hypertrophy may be used as independent predictors of cardiovascular complications; their combination with metabolic disorders increases severalfold the risk of cardiovascular catastrophes. The patients presenting with metabolic syndrome are characterized by the interrelation between melatonin hypersecretion, parameters of hyperactivity of the sympathetic component of the nervous system, and prognostically unfavourable variants of cardiac and vascular remodeling (including endothelial dysfunction, concentric remodeling and concentric myocardial ventricular hypertrophy). These correlations have age-specific peculiarities.

Key words: melatonin, metabolic syndrome, cardiovascular remodeling

Известно, что жизнедеятельность любого организма обеспечивается четко скоординированной системой регуляции биологических ритмов физиологических процессов [1, 2]. Основным регулятором эндогенных ритмов является гормон шишковидной (пинеальной) железы (эпифиза) и некоторых экстрапинеальных тканей мелатонин (МТ).

Секреция МТ в шишковидной железе подчинена циркадианному ритму, который зависит, во-первых, от освещенности и активности симпатического отдела

вегетативной нервной системы (ВНС) на уровне норадренергических нейронов верхних шейных ганглиев и β-адренорецепторов пинеалоцитов [3, 4]. Ритм секреции МТ в свою очередь определяет ритмичность выработки гормонов определенных гипоталамо-гипофизарных структур [2, 5]. В последние годы получены данные о широкой распространенности экстрапинеальных МТ-продуцирующих клеток. Активный синтез гормона выявлен в апудоцитах желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей, желчного пузыря, коркового слоя