

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8-009.836:616.12-008.313.2:616.127

Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия

В. А. Ионин¹, В. А. Павлова¹,
А. М. Ананьин¹, Е. И. Барашкова¹,
Е. Л. Заславская¹, А. Н. Морозов¹, Е. И. Баранова^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.07.22 и принята к печати 12.08.22.

Резюме

Цель исследования — определить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления для пациентов с метаболическим синдромом (МС), фибрилляцией предсердий (ФП) и синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и установить их роль в формировании фиброза миокарда левого предсердия. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай-контроль», было включено 286 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: 78 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), 79 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(–), 73 пациента с МС(+)/ФП(–)/СОАС(+) и 56 больных с МС(+)/ФП(–)/СОАС(–). Пациентам с ФП и МС (n = 71) проводилась оценка степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия по данным электроанатомического картирования. **Результаты.** Концентрация профиброгенных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(–)/СОАС(+): галектин-3 (13,4 (8,5–17,6) и 8,4 (5,1–11,6) пг/мл, p < 0,0001), ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) (1648,3 (775,3–2568,1) и 856,0 (622,5–1956,4) пг/мл, p < 0,0001), N-терминального пропептида коллагена III типа (PIINP) (95,6 (78,6–120,4) и 50,6 (38,9–68,3) нг/мл, p < 0,0001), N-терминального пропептида коллагена I типа (PINP) (3459,4 (2167,1–4112,1) и 2355,3 (1925,0–3382,1) пг/мл, p < 0,0001). В обследуемой когорте пациентов с СОАС выявлены положительные корреляции между галектином-3 и кардиотрофином-1 (r = 0,410, p = 0,00002), галектином-3 и GDF-15 (r = 0,430, p = 0,0003), галектином-3 и PIINP (r = 0,451, p = 0,0001). Корреляционный анализ позволил выявить сильную положительную связь индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) с концентрациями в крови GDF-15 (r = 0,661, p < 0,00001), галектином-3 (r = 0,519, p < 0,00001), ИЛ-6 (r = 0,310, p = 0,0001) и СРБ (r = 0,361, p = 0,002). Выявлены отрицательные корреляции среднего уровня SpO₂ с СРБ (r = –0,354, p = 0,001), галектином-3 (r = –0,451, p < 0,00001), GDF-15 (r = –0,637, p < 0,00001), а минимальный уровень SpO₂ в наибольшей степени имел отрицательную связь с концентрацией GDF-15 (r = 0,664, p < 0,00001). У па-

циентов с ФП и СОАС выраженность фиброза больше, чем у больных с ФП без СОАС (28,6 (23,6–36,6) и 13,5 (9,9–23,6) %, $p = 0,0002$). ИАГ положительно коррелировал со степенью выраженности фиброза ($r = 0,708$, $p < 0,00001$). У пациентов с ФП и СОАС наиболее сильная положительная связь степени выраженности фиброза с PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$). **Заключение.** Повышение концентрации биомаркеров фиброза в крови ассоциировано с увеличением степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в когорте пациентов с МС и СОАС.

Ключевые слова: фиброз; воспаление; фибрилляция предсердий; метаболический синдром; обструктивное апноэ

Для цитирования: Ионин В.А., Павлова В.А., Ананьин А.М., Барашикова Е.И., Заславская Е.Л., Морозов А.Н., Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):405–418. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418

Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis

V. A. Ionin¹, V. A. Pavlova¹,
A. M. Ananyin¹, E. I. Barashkova¹,
E. L. Zaslavskaya¹, A. N. Morozov¹, E. I. Baranova^{1,2}
¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia
² Almazov National Medical Research Centre,
St. Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ionin Valery Alexandrovich,
Pavlov University,
Lev Tolstoy street, 6/8, St Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 13 July 2022;
accepted 12 August 2022.

Abstract

Objective. To determine the blood concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with metabolic syndrome (MS), atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA) and to establish their role in the formation of left atrial myocardial fibrosis. **Design and methods.** A cross-sectional case-control study included 286 patients aged 35 to 65 years: 78 patients with MS(+)/AF(+)/OSA(+), 79 patients with MS(+)/AF(+)/OSA(–), 73 patients with MS(+)/AF(–)/OSA(+) and 56 patients with MS(+)/AF(–)/OSA(–). Patients with AF and MS ($n = 71$) were assessed for the severity of left atrial myocardial fibrosis with electroanatomical mapping. **Results.** It was found that the concentration of profibrogenic biomarkers circulating in the blood of patients with MS(+)/AF(+)/OSA(+) is higher than in patients with MS(+)/AF(–)/OSA(+): galectin-3 (13,4 (8,5–17,6) and 8,4 (5,1–11,6) pg/ml, $p < 0,0001$), growth differentiation factor-15 (GDF-15) (1648,3 (775,3–2568,1) and 856,0 (622,5–1956,4) pg/ml, $p < 0,0001$), N-terminal peptide of type III procollagen (PIIINP) (95,6 (78,6–120,4) and 50,6 (38,9–68,3) ng/ml, $p < 0,0001$), N-terminal peptide of type I procollagen (PINP) (3459,4 (2167,1–4112,1) and 2355,3 (1925,0–3382,1) pg/ml, $p < 0,0001$). In the examined cohort of patients with OSA, positive correlations were found between galectin-3 and cardiotrophin-1 ($r = 0,410$, $p = 0,00002$), galectin-3 and GDF-15 ($r = 0,430$, $p = 0,0003$), galectin-3 and PIIINP ($r = 0,451$, $p = 0,0001$). Correlation analysis showed a strong positive relationship between the apnea/hypopnea index (AHI) and blood concentrations of

GDF-15 ($r = 0,661$, $p < 0,00001$), galectin-3 ($r = 0,519$, $p < 0,00001$), interleukin 6 ($r = 0,310$, $p = 0,0001$) and C-reactive protein (CRP) ($r = 0,361$, $p = 0,002$). Negative correlations of the average level of SpO_2 with CRP ($r = -0,354$, $p = 0,001$), galectin-3 ($r = -0,451$, $p < 0,00001$), GDF-15 ($r = -0,637$, $p < 0,00001$) were found. In patients with AF and OSA, fibrosis was more severe than in patients with AF without OSA (28,6 (23,6–36,6) and 13,5 (9,9–23,6)%, $p = 0,0002$). AHI positively correlated with the severity of fibrosis ($r = 0,708$, $p < 0,00001$). The patients with AF and OSA showed the strongest positive relationship between the severity of fibrosis and PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) and galectin-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$).

Conclusions. An increase in the concentration of fibrosis biomarkers in the blood is associated with an increase in the severity of left atrial myocardial fibrosis and probably has a pathogenetic role in increasing the risk of AF in patients with MS and OSA.

Key words: fibrosis, inflammation, atrial fibrillation, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea

For citation: Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Morozov AN, Baranova EI. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):405–418. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма, которое является причиной неблагоприятных клинических исходов, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, и приводит к увеличению смертности [1]. В основе возникновения и прогрессирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, и наиболее часто это нарушение ритма встречается у лиц с ишемической болезнью сердца, однако все чаще в последние годы она диагностируется у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением при отсутствии значимого поражения коронарных артерий [2]. Распространенность метаболического синдрома (МС) в последние десятилетия так же неуклонно возрастает, а артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение являются независимыми предикторами развития ФП. По данным популяционного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), установлено, что МС увеличивает риск развития ФП на 67% [3]. Известно, что синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) может быть триггером для возникновения ФП, а основными патогенетическими механизмами развития ФП на фоне СОАС являются: интермиттирующая гипоксия, возрастающее отрицательное внутригрудное давление и постоянные микропробуждения головного мозга с нарушением баланса вегетативной регуляции [4]. Одним из ведущих патогенетических факторов развития СОАС является ожирение. Так, в исследовании М. В. Горбуновой с соавторами было установлено, что у пациентов с избыточной массой тела встречаемость СОАС превышает 30%, достигая 50–98% у больных с морбидным ожирением, так как отложение висцерального жира в мягких тканях плотки способствует сужению верхних дыхательных путей [5]. Ранее нами установлено, что

концентрация в крови биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП, а увеличение концентрации в крови галектина-3, N-концевых предшественников проколлагенов I и III типов ассоциировано с повышением степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП) [6, 7]. Роль различных биомаркеров воспаления и фиброза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС изучена достаточно хорошо. Вместе с тем результаты комплексной оценки влияния циркулирующих в крови факторов на механизмы развития фиброза миокарда у пациентов с ФП и МС в настоящее время не представлены в отечественной и иностранной литературе [8–10]. **Цель исследования** — изучить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления для определения их роли в формировании фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с МС, ФП и СОАС.

Материалы и методы

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 286 обследованных (мужчины и женщины) в возрасте от 35 до 65 лет без клинических данных за острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, без системных и онкологических заболеваний. В исследование не включались пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобренное этическим

комитетом ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Исследуемые группы составили: 78 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), 79 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-), 73 пациента с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) и 56 больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Для диагностики МС использовались критерии JIS (2009), которые требуют наличия 3 из 5 нижеприведенных факторов риска:

1. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин;
2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия);
3. Холестерин ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия);
4. Артериальное давление (АД) систолическое ≥ 130 и/или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. (или проводимая антигипертензивная терапия);
5. Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или проводимое лечение по поводу гипергликемии [11].

Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза) и выполнена трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Всем обследованным проводилась оценка выраженности дневной сонливости с использованием Эпвортского опросника, согласно которому значение 0–8 баллов расценивалось как отсутствие дневной сонливости, 8–12 баллов соответствовали умеренной дневной сонливости, 12–17 баллов — значительной и более 17 баллов — выраженной дневной сонливости [12]. Диагностика респираторных нарушений проводилась с помощью кардиореспираторного мониторингирования (KPM) во время сна SOMNOlab 2 Polygraphy system (Loewenstein Medical, Weinmann, Германия). СОАС был установлен по данным KPM при наличии 5 и более эпизодов в час апноэ (полная остановка дыхания на 10 и более секунд) или гипопноэ (неполная остановка дыхания на 10 и более секунд, сопровождающаяся уменьшением воздушного потока не менее чем на 30%, а также снижением уровня кислорода в крови на 3% и более). Степень тяжести СОАС оценивалась согласно ИАГ: легкая (5–14 эпизодов в час), средняя (15–29 эпизодов в час) и тяжелая (30 и более эпизодов в час) [13]. Общее время сна за вычетом 1 часа устанавливалось по данным дневника пациента, в котором фиксировалось время отхода ко сну и время пробуждения. По результатам KPM оценивались следующие параметры: индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), средняя продолжительность апноэ во сне, индекс десатурации (ИД) определялся как число эпизодов в час сна снижения сатурации (SpO_2) крови более чем на 3%,

средний и минимальный уровень сатурации крови во время сна, а также доля (%) времени от общей продолжительности сна с SpO_2 менее 89%. В данное исследование не включались пациенты с центральным апноэ более 5 эпизодов в час. Для определения концентраций биомаркеров фиброза и воспаления использовались образцы плазмы или сыворотки, которые были центрифугированы одномоментно с последующей заморозкой при -40°C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов: трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-beta 1) — ELISA kit ProcartaPlex Human TGF-beta 1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, Вена, Австрия), галектин-3 — ELISA kit, (eBioscience, Вена, Австрия), альдостерон — ELISA kit DBC Inc (Канада), соединительнотканый фактор роста фибробластов (CTGF) — ELISA kit Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc., ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) — ELISA kit BioVendor Human GDF-15/MIC-1 (Karasek, Чешская Республика), кардиотрофин-1 (CT-1) — ELISA kit RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1) (RayBiotech), СРБ — высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Германия), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit (Bender MedSystems, Вена, Австрия), интерлейкин-6 (ИЛ-6) — Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit (Bender MedSystems, Вена, Австрия), N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа — ELISA kit Cloud-Clone Corp. (США). У пациентов с ФП, которые имели показания для интервенционного лечения ($n = 71$) в условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера Smart Touch Thermocool (Biosense Webster, США), выполнялось построение биполярных амплитудных карт левого предсердия для выявления зон низкого вольтажа в спектре амплитуд 0,2–1,0 мВ с измерением их площади и оценка распространенности фиброза оценивалась в процентах от общей площади ЛП в системе CARTO3. Статистический анализ данных был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным

распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25–75 %), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики использовался критерий Краскела–Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмена (r) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализов.

Результаты

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, в распределении по полу, индексу массы тела (ИМТ) и показателям липидного спектра. Окруж-

ность талии (ОТ) и окружность шеи (ОШ) были больше у пациентов с СОАС, чем у больных без СОАС, и сопоставимы в группах с ФП и без ФП у пациентов с СОАС. Уровень гликемии натощак у пациентов с СОАС также был выше, чем у больных без нарушений дыхания во сне. При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих ремоделирование камер сердца, установлено, что диаметр ЛП, объем и индекс объема левого и правого предсердий, индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) больше, чем у больных МС(+)/ФП(+)/СОАС(–) и значительно больше, чем у пациентов МС(+)/ФП(–)/СОАС(–). Следует также отметить, что объем и индекс объема обоих предсердий у пациентов с МС(+)/ФП(–)/СОАС(+) был больше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(–)/СОАС(–). Линейные размеры правого желудочка и расчетное давление в легочной артерии у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) были сопоставимы с больными МС(+)/ФП(–)/СОАС(+) и в обеих группах больше, чем у пациентов без СОАС. Полученные данные представлены в таблице 1. При оценке

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Параметры		Метаболический синдром				Статистическая значимость, р-значение
		ФП (–)		ФП (+)		
		COAC (–) n = 56 (1)	COAC (+) n = 73 (2)	COAC (–) n = 79 (3)	COAC (+) n = 78 (4)	
Возраст, годы		51,3 ± 8,6	51,4 ± 9,3	53,6 ± 6,8	54,3 ± 7,2	p > 0,05
Пол, муж/жен, n		26/30	34/39	38/41	35/43	p > 0,05
ИМТ, кг/ м²		32,3 ± 4,8	34,1 ± 8,6	32,7 ± 3,5	35,3 ± 6,6	p > 0,05
Окружность талии, см	мужчины	102,6 ± 8,1	121,1 ± 12,3	98,2 ± 11,7	118,6 ± 13,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,156; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,451; p _{3,4} < 0,001
	женщины	86,9 ± 8,1	110,9 ± 10,2	87,1 ± 11,7	111,9 ± 13,	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,214; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,571; p _{3,4} < 0,001
Окружность шей, см	мужчины	44,1 ± 8,1	49,9 ± 5,1	42,7 ± 11,7	48,6 ± 11,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,846; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,671; p _{3,4} < 0,001
	женщины	37,8 ± 8,1	41,2 ± 4,1	40,4 ± 11,7	41,9 ± 3,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,156; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,451; p _{3,4} < 0,001
Общий ХС, ммоль/л		5,2 ± 0,9	5,3 ± 1,1	5,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	p > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,3	2,9 ± 0,4	p > 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,4	p > 0,05
	женщины	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,4	p > 0,05
ТГ, ммоль/л		1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,4	1,9 ± 1,2	p > 0,05

Параметры		Метаболический синдром				Статистическая значимость, р-значение
		ФП (-)		ФП (+)		
		COAC (-) n = 56 (1)	COAC (+) n = 73 (2)	COAC (-) n = 79 (3)	COAC (+) n = 78 (4)	
Глюкоза, ммоль/л		5,5 ± 1,2	6,2 ± 1,2	5,4 ± 1,4	6,1 ± 1,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,344; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,581; p _{3,4} < 0,001
Диаметр ЛП, мм		37,7 ± 2,7	43,6 ± 4,2	43,1 ± 2,0	47,1 ± 4,0	p _{1,2} = 0,01; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,634; p _{2,4} = 0,01; p _{3,4} = 0,01
Объем ЛП, мл		55,2 ± 9,4	81,9 ± 16,6	76,3 ± 19,8	94,1 ± 19,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,004; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Индекс объема ЛП, мл/м²		28,4 ± 4,9	35,9 ± 9,7	39,6 ± 9,0	44,9 ± 11,2	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Объем ПП, мл		47,3 ± 8,9	63,8 ± 14,4	63,1 ± 20,6	73,6 ± 14,7	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,867; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Индекс объема ПП, мл/м²		25,1 ± 4,3	30,1 ± 7,3	32,5 ± 8,8	35,7 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,167; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Парастернальный раз- мер ПЖ, мм		30,3 ± 4,3	33,3 ± 7,3	31,8 ± 8,8	34,3 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,124; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} = 0,561; p _{3,4} < 0,001
Базальный размер ПЖ, мм		35,4 ± 4,3	38,3 ± 7,3	36,6 ± 8,8	38,3 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,234; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} = 0,891; p _{3,4} < 0,001
Размер ЛА, мм		21,3 ± 4,3	24,7 ± 7,3	20,6 ± 8,8	25,5 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,186; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,701; p _{3,4} < 0,001
Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст.		25,2 ± 4,3	30,7 ± 7,3	31,2 ± 8,8	32,7 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,634; p _{2,4} = 0,121; p _{3,4} = 0,191
ИММЛЖ, г/м²	мужчины	106,3 ± 12,2	113,3 ± 7,3	106,5 ± 8,8	121,6 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,681; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
	женщины	76,2 ± 10,1	104,8 ± 14,3	89,8 ± 8,8	115,1 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
ФВ ЛЖ,%		64,3 ± 7,3	61,3 ± 6,2	61,3 ± 4,2	60,8 ± 6	p > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; COAC — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ХС — холестерин; ЛА — легочная артерия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

выраженности дневной сонливости по результату Эпвортского опросника не было установлено различий в группах с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) и МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), но в обеих группах данный показатель был значимо выше, чем у больных без СОАС. По результатам сравнения данных КРМ у пациентов с СОАС при наличии ФП и без данной аритмии ИАГ, средняя продолжительность апноэ, индекс десатурации (число эпизодов снижения сатурации крови более чем на 3 %), минимальный и средний уровень сатурации крови (SpO_2) статистически значимо не различались (табл. 2).

Определение концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в плазме крови, позволило установить, что концентрации галектина-3, GDF-15, PIIINP и PINP выше у пациентов с МС(+)/ФП(+)/

СОАС(+), чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), и значительно выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Статистически значимых различий в концентрации TGF-beta 1 и CTGF у обследованных с СОАС не было установлено. В свою очередь, концентрации галектина-3, CTGF, GDF-15, PIIINP и PINP у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) были выше, чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Концентрации провоспалительных цитокинов — СРБ и СТ-1 у больных с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), и выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Уровень ФНО-альфа в плазме крови не различался у всех обследованных, ИЛ-6 выше у больных с СОАС, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне. Данные о концентрациях биомаркеров фиброза и вос-

Таблица 2

ДАННЫЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметры	Метаболический синдром				Статистическая значи- мость, р-значение
	ФП (-)		ФП (+)		
	COAC (-) n = 56 (1)	COAC (+) n = 73 (2)	COAC (-) n = 79 (3)	COAC (+) n = 78 (4)	
Эпвортская шкала сонливости, баллы	5,2 ± 0,3	12,4 ± 0,3	5,1 ± 0,3	13,9 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,764; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,291; p _{3,4} < 0,001
ИАГ, количество в час сна	2,0 ± 0,3	28,2 ± 2,3	2,1 ± 0,3	28,8 ± 3,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,454; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,731; p _{3,4} < 0,001
Число пациентов с легкой/средней/тяжелой степенью тяжести СОАС	—	24/24/25	—	27/23/28	p > 0,05
Средняя длительность апноэ, секунды	12,0 ± 0,3	20,1 ± 0,3	12,2 ± 0,3	18,4 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,874; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,645; p _{3,4} < 0,001
ИД, количество в час	3,5 ± 0,3	28,6 ± 0,3	2,3 ± 0,3	28,5 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,164; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,931; p _{3,4} < 0,001
SpO ₂ ср., %	95,5 ± 0,3	91,9 ± 0,3	95,5 ± 0,3	92,3 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,454; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,731; p _{3,4} < 0,001
SpO ₂ мин., %	88,7 ± 0,3	72,9 ± 0,3	84,1 ± 0,3	74,2 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,551; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,641; p _{3,4} < 0,001;
% от времени сна с SpO2 менее 89 %	0,3 ± 0,3	19,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3	18,5 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,654; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,431; p _{3,4} < 0,001

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ во время сна; ИД — индекс десатурации; SpO_2 ср. — среднее значение сатурации; SpO_2 мин. — минимальное значение сатурации

**КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ,
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ**

Биомаркеры	ФП (–)		ФП (+)		Статистическая значимость, р-значение
	COAC (–) n = 56 (1)	COAC (+) n = 73 (2)	COAC (–) n = 79 (3)	COAC (+) n = 78 (4)	
Альдостерон, пг/мл	91,2 (58,3–128,1)	105,1 (68,0–132,1)	91,9 (71,1–125,1)	110,5 (82,6–166,5)	$p_{1,2} = 0,373$; $p_{1,3} = 0,127$; $p_{1,4} = 0,02$; $p_{2,3} = 0,201$; $p_{2,4} = 0,265$; $p_{3,4} = 0,01$
Галектин-3, нг/мл	4,2 (2,8–5,3)	8,4 (5,1–11,6)	6,8 (5,3–8,2)	13,4 (8,5–17,6)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,05$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
TGF-beta1, пг/мл	1973,5 (1460,3– 4500,4)	2048,7 (1431,3– 2721,5)	2389,5 (1894,7– 3949,4)	2882,5 (2431,5– 4263,5)	$p > 0,05$
CTGF, пг/мл	108,1 (65,7–134,7)	153,6 (111,1–178,2)	146,4 (89,1–180,1)	166,1 (98,6–218,3)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,198$; $p_{3,4} < 0,001$
GDF-15, пг/мл	475,5 (425,2–622,3)	856,3 (622,5–1956,4)	689,0 (557,7–929,5)	1648,3 (775,3–2568,1)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,04$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,01$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
PIINP, нг/мл	38,1 (25,4–50,2)	50,6 (38,9–68,3)	60,8 (47,7–90,1)	95,6 (78,6–120,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,201$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
PINP, пг/мл	1737,6 (834,1–2582,9)	2355,3 (1925,0– 3382,1)	2965,1 (1889,8– 3675,3)	3459,4 (2167,1– 4112,1)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,281$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
СРБ, мг/мл	0,8 (0,3–1,3)	3,1 (1,3–6,5)	2,2 (0,9–3,9)	3,8 (2,1–4,8)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,05$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,001$; $p_{2,4} = 0,01$; $p_{3,4} < 0,001$
ФНО-альфа, пг/мл	4,1 (3,2–7,3)	4,2 (3,1–5,7)	4,1 (2,8–6,7)	4,9 (3,1–6,5)	$p > 0,05$
СТ-1, пг/мл	549,5 (363,1–660,1)	549,1 (411,9–960,7)	681,4 (480,1–960,1)	1223,3 (925,3–1855,3)	$p_{1,2} = 0,823$; $p_{1,3} = 0,164$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,381$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	1,6 (0,7–2,8)	3,3 (1,4–4,9)	1,3 (0,8–2,8)	3,6 (1,2–5,6)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,587$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,131$; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: COAC — синдром обструктивного апноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 — кардиотрофин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; TGF-beta 1 — трансформирующий фактор роста-бета 1; CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов; PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа; PIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

паления в сравниваемых группах обследованных представлены в таблице 3.

В обследуемой когорте пациентов с COAC выявлены положительные корреляции между галектином-3 и СТ-1 ($r = 0,410$, $p = 0,00002$), галектином-3 и GDF-15 ($r = 0,430$, $p = 0,0003$), галектином-3 и PIINP ($r = 0,451$, $p = 0,0001$). Корреляционный

анализ позволил выявить, что более сильная положительная связь наблюдается между уровнем ИАГ и концентрациями в крови GDF-15 ($r = 0,661$, $p < 0,00001$), галектином-3 ($r = 0,519$, $p < 0,00001$), ИЛ-6 ($r = 0,310$, $p = 0,0001$) и СРБ ($r = 0,361$, $p = 0,002$). Однако, по данным многофакторного регрессионного анализа, методом ступенчатого исключения

установлено, что статистически наиболее значимыми были связь ИАГ с GDF-15 ($\beta = 0,526$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($\beta = 0,239$, $p < 0,0001$). Выявлены отрицательные корреляции среднего уровня SpO_2 с СРБ ($r = -0,354$, $p = 0,001$), галектином-3 ($r = -0,451$, $p < 0,00001$), GDF-15 ($r = -0,637$, $p < 0,00001$), а минимальный уровень SpO_2 в наибольшей степени имел отрицательную связь с концентрацией GDF-15 ($r = 0,664$, $p < 0,00001$) (рис. 1). Многофакторная регрессионная модель с использованием метода ступенчатого исключения, первый шаг которой представлен в таблице 4, позволил установить, что увеличение продолжительности снижения уровня SpO_2 менее 89 % по отношению к общему времени сна в более значимой степени влияло на концентрацию циркулирующего в плазме крови фактора GDF-15 ($R^2 = 0,564$; $\beta = 0,603$, $p = 0,0003$).

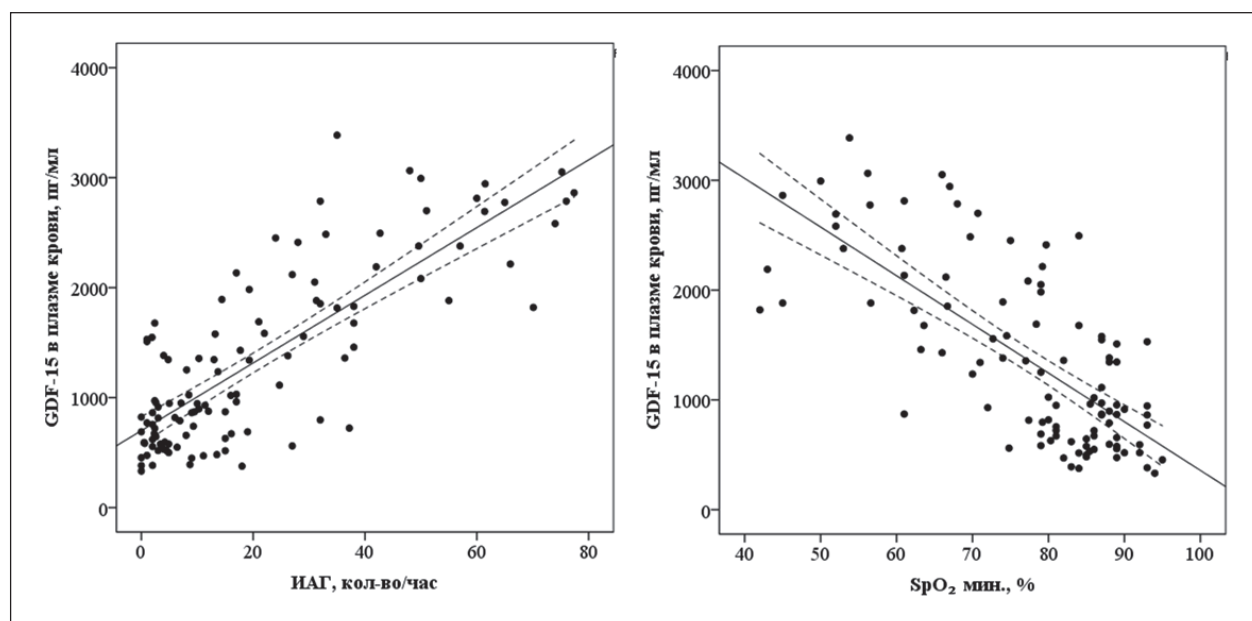
По результатам анализа данных, полученных при электроанатомическом картировании миокарда левого предсердия у пациентов с ФП, которым проводилась изоляция устьев легочных вен, установлено, что у пациентов с ФП и СОАС выраженность фиброза была больше, чем у больных с ФП без СОАС (28,6 (23,6–36,6) и 13,5 (9,9–23,6) %, $p = 0,0002$). Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь степени выраженности фиброза с ИАГ ($r = 0,708$, $p < 0,00001$) и отрицательную связь с минимальным уровнем SpO_2 ($r = -0,513$, $p = 0,02$). Установленная закономерность была подтверждена по данным регрессионного анализа для связи ИАГ и степени выраженности фиброза ($\beta = 1,223$,

$p < 0,0001$). Корреляционно-регрессионный анализ выявил, что у пациентов с ФП и СОАС наиболее сильная положительная связь степени выраженности фиброза с биомаркерами: PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Патогенез ФП — многокомпонентный и сложный процесс, в основе которого лежат процессы формирования фиброза миокарда как субстрата для развития аритмии, а также анатомическое и электрическое ремоделирование миокарда предсердий и нарушение вегетативной регуляции с гиперактивацией симпатической или парасимпатической нервной системы [14]. В связи с множественными факторами риска развития ФП пациенты с данным нарушением ритма имеют, как правило, большое число коморбидных состояний, среди которых не только сердечно-сосудистые заболевания, но и внекардиальные факторы риска: ожирение, сахарный диабет и СОАС [1]. Увеличение распространенности АГ и ожирения у пациентов с ФП в последние годы свидетельствует об актуальности изучения механизмов развития аритмии и поиска предикторов прогноза различных видов терапии у этой категории больных [15]. Увеличение массы тела не только увеличивает риск развития ФП, но и повышает вероятность нарушений дыхания во сне у пациентов с ожирением [16]. В свою очередь, СОАС усугубляет тяжесть метаболических нарушений.

Рисунок 1. Корреляционно-регрессионный анализ связи концентрации циркулирующего в плазме фактора GDF-15 с индексом апноэ/гипопноэ во сне и минимальным уровнем сатурации в крови (SpO_2)



Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ во время сна.

**МНОГОФАКТОРНАЯ РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВРЕМЕНИ СНА
С САТУРАЦИЕЙ КРОВИ МЕНЕЕ 89 % НА БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ**

Биомаркеры	Beta	Статистическая значимость, р-значение
Альдостерон, пг/мл	–0,21109	0,38372
Галектин-3, нг/мл	–0,22874	0,29187
TGF-beta 1, пг/мл	0,04860	0,84975
CTGF, пг/мл	0,32387	0,16008
GDF-15, пг/мл	0,78121	0,00276
PIINP, нг/мл	0,09708	0,65264
PINP, пг/мл	0,05749	0,74615
СРБ, мг/мл	–0,07583	0,72438
ФНО-альфа, пг/мл	–0,04065	0,89520
СТ-1, пг/мл	0,05295	0,81446
ИЛ-6, пг/мл	–0,07783	0,82165

Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 — кардиотрофин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; СРБ — С-реактивный белок; TGF-beta 1 — трансформирующий фактор роста-бета 1; CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов; PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа; PIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

В исследовании О. Ю. Чижова с соавторами (2019) установлено, что проявления МС были выявлены у 36 % пациентов с СОАС, при этом тяжесть метаболических нарушений коррелировала со степенью выраженности нарушения дыхания во сне. Было показано, что действие интермиттирующей острой гипоксии приводит к активации НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению провоспалительного ответа. Следовательно, порочный круг взаимодействия ожирения и нарушений дыхания во сне замыкается [17].

Пациентам с МС свойственно ремоделирование сердца, которое лежит в основе возникновения и прогрессирования ФП. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения, увеличение объема циркулирующей плазмы, что способствует развитию дилатации предсердий. В нашей работе было установлено, что эхокардиографические параметры, характеризующие дилатацию левого и правого предсердий, в большей степени выражены у пациентов с ФП и СОАС, чем у больных с СОАС без ФП, несмотря на то, что пациенты в этих группах были сопоставимы по параметрам абдоминального ожирения. В то же время у пациентов с МС без аритмии с СОАС объемы правого и левого предсердий были больше, чем у обследованных без СОАС и без ФП, что свидетельствует о дополнительном влиянии СОАС на дилатацию предсердий. Основной механизм ремоделирования предсердных камер у пациентов с СОАС — это возрастающее отрицательное внутригрудное давление на фоне остановки дыхания,

гипоксии и гиперактивации дыхательного центра головного мозга, что механически растягивает миокард, тем самым провоцируя анатомическое ремоделирование [4].

СОАС, как правило, возникает у больных с висцеральным ожирением. Известно, что висцеральная жировая ткань активно экспрессирует провоспалительные цитокины, что совместно с оксидативным стрессом у пациентов с СОАС может индуцировать развитие и поддержание процессов образования фиброза и влиять на структурное ремоделирование миокарда. Ранее мы установили, что у пациентов с МС и ФП концентрации провоспалительных цитокинов СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа выше, чем у пациентов с ФП без МС [7]. ФНО-альфа — клеточный сигнальный белок, который секретируется макрофагами, в том числе в жировой ткани, и вовлечен в воспалительный патогенетический каскад. Гиперпродукция ИЛ-6 совместно с ФНО-альфа оказывают провоспалительное действие, стимулируя дифференцировку фибробластов, их пролиферацию и миграцию, а данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что независимо от специфической этиологии и локализации воспаления повышение уровня ИЛ-6 вызывает электрическое ремоделирование предсердий за счет подавления миокардиальных коннексинов [18]. По результатам проведенного нами исследования не было установлено статистически значимого повышения ФНО-альфа в обследуемых группах, что, вероятно, обусловлено большим влиянием ожирения

на этот фактор, а пациенты были сопоставимы по ИМТ. Концентрация ИЛ-6 была выше у пациентов с СОАС, чем у обследованных без нарушений дыхания, но статистически значимо не различалась в группах с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) и МС(+)ФП(-)/СОАС(+). Концентрация СРБ, по данным многих исследований, рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный биомаркер воспаления и повреждения тканей и коррелирует с синтезом ИЛ-6, который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления, а ФНО-альфа также является пирогенной субстанцией, которая стимулирует синтез СРБ в печени [19]. Мы установили статистически значимое увеличение СРБ у пациентов с ФП и СОАС, в то же время данный биомаркер имел положительную связь с ИАГ и отрицательную связь с минимальным значением SpO_2 и, возможно, имеет более важное прогностическое значение в данной когорте пациентов. Другой, не менее важный провоспалительный биомаркер из семейства интерлейкинов — СТ-1, который играет важную роль в контроле энергетических процессов в организме и регуляции метаболизма глюкозы. Увеличение массы жировой ткани приводит к повышению продукции СТ-1 с целью поддержания гомеостаза метаболических процессов, однако его избыточное образование способствует пролиферации кардиомиоцитов и активации профибротической системы [20]. В исследовании М. J. Moreno-Aliaga с соавт. установлено, что СТ-1 и лептин повышены у пациентов с СОАС, в то же время известно, что СТ-1 увеличивает риск ФП у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена [21, 22]. В настоящее время мы установили, что наиболее высокая концентрация в сыворотке крови СТ-1 у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+), что, вероятно, обусловлено наличием абдоминального ожирения и гипергликемии натощак. В то же время гиперпродукция СТ-1 обуславливает увеличение массы миокарда в данной когорте пациентов, однако связи с параметрами, характеризующими сатурацию в крови, не было выявлено.

СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами коллапса верхних дыхательных путей, связанных с десатурацией (снижением кислорода) и нарушением сна, что при систематическом и длительном процессе приводит к фрагментации сна у пациентов с СОАС с гиперактивацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с индукцией каскада формирования фиброза миокарда, что усугубляется воздействием провоспалительных цитокинов на миокард у пациентов с ожирением. В экспериментальных работах по моделированию кардиоренального фиброза у жи-

вотных установлено, что альдостерон индуцирует фиброз посредством увеличения экспрессии галектина-3 и TGF-beta 1, активирующих фибробласты, синтезирующие коллаген I и III типов [23]. В изученной нами когорте пациентов выявлено, что концентрация альдостерона у пациентов с СОАС выше, чем у обследованных без нарушений дыхания во сне, однако значимых различий в зависимости от наличия ФП не было установлено. Также не было установлено различий в обследуемой когорте пациентов уровня TGF-beta 1, который является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза структур сердца, и секретируется различными клетками: кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и клетками — эффекторами воспаления [24]. Однако мы установили, что у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) наиболее высокая концентрация в сыворотке крови галектина-3, гиперпродукция которого обусловлена индукцией макрофагов альдостероном и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, СТ-1), что, вероятно, играет более значимую патогенетическую роль у пациентов с СОАС. В исследовании мы установили, что данный биомаркер фиброза имеет сильную положительную связь с ИАГ и отрицательно коррелирует со средним значением SpO_2 у пациентов с СОАС, а также положительно коррелирует с СТ-1 и PIPNP. Известно, что у пациентов с активным ремоделированием миокарда совместная экспрессия CTGF и TGF-beta 1 увеличивает синтез коллагена I и III типов и уменьшает его деградацию, что приводит к аккумуляции избытка волокон и фиброзу. При развитии фиброзных изменений меняется не только интенсивность синтеза коллагенов I и III типов, но и их соотношение в сторону увеличения продукции коллагена I типа, определяющего жесткость миокарда и развитие диастолической дисфункции [25]. В обследуемой когорте пациентов концентрация CTGF выше у больных с СОАС вне зависимости от наличия ФП, однако уровни PINP и PIPNP статистически значимо выше у пациентов с ФП и СОАС, чем у больных с СОАС без ФП. Особо следует подчеркнуть, что, по данным многофакторного регрессионного анализа, из изучаемых биомаркеров фиброза и воспаления увеличение концентрации галектина-3 и PINP в большей степени увеличивало степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия, процентное отношение которого у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) было статистически значимо больше, чем у больных с МС(+)ФП(+)/СОАС(-).

В свою очередь, GDF-15, член надсемейства трансформирующих факторов роста beta 1, пред-

ставляет особый интерес у пациентов с СОАС, так как является стресс-индуцированным цитокином и экспрессируется с целью регуляции апоптоза в тканях при повреждении на фоне воспаления, гипоксии и митохондриального окислительного стресса [26]. Несколько проспективных исследований показали, что GDF-15 является прогностическим фактором риска больших кровотечений, смертности и инсульта при ФП [27]. В настоящее время опубликованы лишь единичные работы о роли данного биомаркера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нарушениями дыхания во сне. В небольшом когортном исследовании пациентов без учета коморбидной патологии K. Sagi с соавт. не было установлено различий концентрации GDF-15 у пациентов с СОАС и без нарушений дыхания во сне [28]. В нашей работе установлено, что концентрация GDF-15 в плазме крови у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) выше, чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) и значительно выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Данный биомаркер имел наиболее сильную положительную связь с ИАГ и отрицательно коррелировал со средним и минимальным уровнем SpO_2 , что было подтверждено результатами регрессионного анализа. Установленные факты подтверждают экспериментальные результаты работы H. Zheng с соавторами (2020), которые выявили новый молекулярный механизм экспрессии GDF-15, регулируемый активированным путем UPR в клетках при воздействии гипоксии [29]. По результату многофакторного регрессионного анализа методом ступенчатого исключения мы также установили, что увеличение продолжительности снижения уровня SpO_2 менее 89 % за ночь в значимой степени увеличивало концентрацию циркулирующего в плазме фактора GDF-15. Таким образом, связь данного биомаркера с показателями сатурации крови, по-видимому, имеет особое прогностическое значение для пациентов с ФП и СОАС.

Полученные новые данные об увеличении концентрации в крови профиброгенных и провоспалительных факторов у пациентов с ФП в сочетании с МС и СОАС свидетельствуют о важной роли этих биомаркеров в развитии данной аритмии у этих больных. СОАС характеризуется структурным ремоделированием сердца — увеличением объемов левого и правого предсердий, а также повышением уровня в крови провоспалительных и профиброгенных факторов, оказывающих, наряду с системным действием, и локальное влияние на миокард с формированием фиброза левого предсердия — основного субстрата для развития ФП.

Выводы

1. Степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна больше, чем у больных с данной аритмией без нарушений дыхания во время сна.

2. Концентрация в крови маркеров фиброза галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 и N-концевого пропептида проколлагена I и III типов у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна выше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне без аритмии и значительно выше, чем у больных с фибрилляцией предсердий без апноэ во сне.

3. Концентрация в крови маркеров воспаления С-реактивного белка, кардиотрофина-1 у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с апноэ во сне выше, чем у пациентов без нарушений дыхания и фибрилляции предсердий.

4. Установлено, что уровень минимальной сатурации крови во сне и увеличение доли уровня сатурации крови менее 89 % за время сна в значимой степени увеличивало концентрацию GDF-15 в плазме крови.

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна установлена сильная положительная связь степени выраженности фиброза с индексом апноэ/гипопноэ во сне и с концентрацией PINP и галектин-3, циркулирующих в крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Israel Moshe Barbash et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2021;42:3427–3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62–73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
3. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010; 159:850–856. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005

4. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967–970. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.137
5. Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малавин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с obstructive sleep apnea. *Архив Внутренней Медицины.* 2019;9:85–92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92 [Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9:85–92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92. In Russian].
6. Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Morozov AN, Shlyakhto EV. Galectin-3, N-terminal propeptides of type I and III procollagen in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21:1–12. doi:10.3390/ijms21165689
7. Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д. и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343 [Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Nifontov SE, Bazhenova EA, Belyaeva OD et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343. In Russian].
8. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep.* 2012;35:921–932. doi:10.5665/sleep.1952
9. Kurt OK, Tosun M, Talay F. Serum cardiotrophin-1 and IL-6 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inflammation* 2013;36:1344–1347. doi:10.1007/s10753-013-9673-4
10. Sari K, Ede H, Kapusuz Gencer Z, Ozkiris M, Yesim Gocmen A, Selim Intepe Y. The correlation of serum growth differentiation factor-15 level in patients with obstructive sleep Apnea. *Published Online First:* 2015. doi:10.1155/2015/807683
11. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1994;17(6):540–545.
13. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:479–504. doi:10.5664/jcsm.6506
14. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:215–224. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.020
15. Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Ма И. и др. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399 [Petrishcheva EY, Ionin VA, Bliznyuk OI, Pavlova VA, Skuridin DS, Ma I, et al. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26:391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399. In Russian].
16. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–571. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060
17. Чижова О. Ю. Значение obstructive sleep apnea в развитии метаболического синдрома и ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2019;11:49–52. doi:10.17816/mechnikov201911249–52 [Chizhova OYu. The role of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity. *Bulletin of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2019;11(2):49–52. doi:10.17816/mechnikov201911249–52. In Russian].
18. Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbani B et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6-mediated changes in connexin expression. *J Am Heart Assoc.* 2019;8. doi:10.1161/JAHA.118.011006
19. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:392–399. doi:10.1016/j.pcad.2008.10.005
20. Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrin Metab.* 2008;294. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007
21. Moreno-Aliaga MJ, Romero-Lozano MA, Castaño D, Prieto J, Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte.* 2012;1:112–115. doi:10.4161/adip.19696
22. Ионин В. И., Заславская Е. Л., Петрищева Е. Ю., Барашкова Е. И., Скуридин Д. С., Филатова А. Г. и др. Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Barashkova EI, Skuridin DS, Filatova AG et al. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390. In Russian].
23. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure.* 2015;3:59–67. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.002
24. Kaur K, Zarzoso M, Ponce-Balbuena D, Guerrero-Serna G, Hou L, Musa H et al. TGF- β 1, released by myofibroblasts, differentially regulates transcription and function of sodium and potassium channels in adult rat ventricular myocytes. *PLoS ONE.* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0055391
25. Neuberger HR, Cacciatore A, Reil JC, Gräber S, Schäfers HJ, Ukena C et al. Procollagen propeptides: serum markers for atrial fibrosis? *Clinical Research in Cardiology.* 2012;101:655–661. doi:10.1007/s00392-012-0440-6
26. Pezzo MP, Tufano A, Franchini M. Role of new potential biomarkers in the risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11. doi:10.3390/jcm11040915
27. Shoemaker MB, Stevenson WG. The ABC death risk score: is it time to start measuring GDF-15? *Published Online First.* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx584
28. Sari K, Ede H, Gencer ZK, Ozkiris M, Gocmen AY, Intepe YS. The Correlation of serum growth differentiation factor-15 level

in patients with obstructive sleep apnea. *BioMed Research International*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/807683

29. Zheng H, Wu Y, Guo T, Liu F, Xu Y, Cai S. Hypoxia induces growth differentiation factor 15 to promote the metastasis of colorectal cancer via PERK-eIF2 α signaling. *BioMed Research International*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/5958272

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник НИИССЗ НКЦа, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Павлова Виктория Александровна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Ананьев Андрей Михайлович — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6082-0751, e-mail: andreyananin98@yandex.ru;

Барашкова Елизавета Ивановна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7888-4374, e-mail: lisafya22@gmail.com;

Заславская Екатерина Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: memlikster@gmail.com;

Морозов Александр Николаевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7047-432X, e-mail: sanmor@mail.ru;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

Valery A. Ionin, MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Viktoria A. Pavlova, MD, Resident, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Andrey M. Ananyin, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-6082-0751, e-mail: andreyananin98@yandex.ru;

Elizaveta I. Barashkova, MD, Resident, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7888-4374, e-mail: lisafya22@gmail.com;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: memlikster@gmail.com;

Alexandr N. Morozov, MD, Assistant, Department of Surgery

№ 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7047-432X, e-mail: sanmor@mail.ru;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, FESC, Professor, Head, Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, Almazov National Medical Research Centre, Professor, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.