

## Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна

Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С., Лозовая Т. А., Баранова Е. И.

**Цель.** Изучить ремоделирование сердца, концентрации в крови биомаркеров фиброза в зависимости от наличия ночной гипоксемии (НГ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

**Материал и методы.** В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 334 обследованных: 122 пациента с ФП(+)/ОАС(+), 117 пациентов с ФП(-)/ОАС(+), 95 пациентов с ФП(+)/ОАС(-). Обследованным выполнены респираторное мониторирование во время сна и трансторакальная эхокардиография, определены концентрации профибротических биомаркеров в крови.

**Результаты.** Средний уровень сатурации крови ниже, а доля времени сна с сатурацией <90% выше у пациентов с сочетанием ФП и ОАС по сравнению с пациентами без аритмии. Диаметр левого предсердия, объемы и индексы объемов обоих предсердий, размер легочной артерии и давление в легочной артерии у пациентов с ФП в сочетании с НГ больше, чем у пациентов с ФП без НГ. Уровни галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) в крови выше у пациентов с ФП в сочетании с НГ, чем у пациентов с ФП без НГ и чем у больных с НГ без ФП. У пациентов с ФП в сочетании с ОАС увеличение вероятности НГ ассоциировано с высокой концентрацией в крови GDF-15 (отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал: 1,001-1,34, p=0,002). Наличие НГ увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз (отношение шансов 2,57, 95% доверительный интервал: 1,47-4,46, p<0,001).

**Заключение.** ФП у больных с ОАС в сочетании с НГ характеризуется более значимым ремоделированием сердца (большей дилатацией левого и правого предсердий), более высокой легочной гипертензией и более высокими уровнями в крови профибротических факторов (галектина-3 и GDF-15), чем у пациентов без НГ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, ночная гипоксемия, биомаркеры фиброза.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бердышева В. А.\* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ионин В. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, с.н.с. Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Вакуленко А. С. — студент 6-го курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-5604-4741, Лозовая Т. А. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики № 1, ORCID: 0009-0004-6589-5754, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ilingina@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, НГ — ночная гипоксемия, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, ПП — правое предсердие, РМ — респираторное мониторирование, ФП — фибрилляция предсердий, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, SpO<sub>2</sub> — сатурация.

Рукопись получена 31.07.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 05.11.2024



**Для цитирования:** Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С., Лозовая Т. А., Баранова Е. И. Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6077. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6077. EDN REGWBA

## Nocturnal hypoxemia, cardiac remodeling, and blood concentrations of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

Berdysheva V. A., Ionin V. A., Vakulenko A. S., Lozovaya T. A., Baranova E. I.

**Aim.** To study cardiac remodeling, blood concentrations of fibrosis biomarkers depending on nocturnal hypoxemia (NH) in patients with atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA).

**Material and methods.** This case-control cross-sectional comparative study included 334 subjects as follows: 122 patients with AF(+)/OSA(+), 117 patients with AF(-)/OSA(+), 95 patients with AF(+)/OSA(-). The subjects underwent respiratory monitoring during sleep and transthoracic echocardiography. The blood concentrations of profibrogenic biomarkers were determined.

**Results.** The mean blood saturation level is lower, and the proportion of sleep time with saturation less than 90% is higher in patients with a combination of AF and OSA compared to patients without arrhythmia. The left atrial diameter, volumes and volume indices of both atria, pulmonary artery size, and pulmonary artery pressure in patients with AF combined with NH are greater than in patients with AF without NH. The blood levels of galectin-3 and growth differentiation factor-15 (GDF-15) are higher in patients with AF combined with NH than in patients with AF without NH and then in patients with NH without AF. In patients with AF in combination with

OSA, an increased probability of NH is associated with a high blood concentration of GDF-15 (odds ratio =1,21, 95% confidence interval 1,001-1,34, p=0,002). NH increased the AF probability by 2,6 times (odds ratio =2,57, 95% confidence interval 1,47-4,46, p<0,001).

**Conclusion.** AF in patients with OSA in combination with NH is characterized by more significant cardiac remodeling (greater left and right atrial dilation), higher pulmonary hypertension and higher blood levels of profibrogenic factors (galectin-3 and GDF-15) than in patients without NH.

**Keywords:** atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, nocturnal hypoxemia, fibrosis biomarkers.

**Relationships and activities.** The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, Registration № NIOKTR 123022700073-7.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Berdysheva V.A.\* ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Vakulenko A.S. ORCID: 0009-0006-5604-4741, Lozovaya T.A. ORCID: 0009-0004-6589-5754, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

\*Corresponding author: ilingina@mail.ru

Received: 31.07.2024 Revision Received: 10.10.2024 Accepted: 05.11.2024

**For citation:** Berdysheva V.A., Ionin V.A., Vakulenko A.S., Lozovaya T.A., Baranova E.I. Nocturnal hypoxemia, cardiac remodeling, and blood concentrations of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6077. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6077. EDN REGWBA

### Ключевые моменты

- У больных с обструктивным апноэ сна в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) установлена более выраженная ночная гипоксемия (НГ) по сравнению с пациентами без данной аритмии.
- Эхокардиографические параметры у пациентов с ФП и обструктивным апноэ сна в сочетании с НГ характеризуются более выраженным ремоделированием предсердий и более высокой легочной гипертензией, чем у обследованных без НГ.
- Для пациентов с обструктивным апноэ сна, НГ и ФП характерны более высокие уровни в крови биомаркеров фиброза — галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15, чем у больных без НГ.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, распространенность которого в популяции взрослых составляет 2-4%. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2024) высказано обоснованное предположение, что на протяжении жизни ФП может возникнуть у одного из трех взрослых людей [1]. Данная аритмия является важной медико-социальной проблемой, поскольку способствует увеличению инвалидизации и смертности, снижению когнитивных функций и качества жизни пациентов, а также увеличению экономических затрат на лечение больных [2]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии.

В настоящее время большое число исследований посвящено роли обструктивного апноэ сна (ОАС) в развитии ФП [3]. Установлено, что ОАС — фактор риска развития ФП, а основные патогенетические механизмы развития данной аритмии на фоне нарушений дыхания во сне: транзиторная гипоксия, высокое отрицательное внутригрудное давление и микропробуждения головного мозга с последующим нарушением баланса вегетативной регуляции [4]. ОАС приводит к развитию ремоделирования сердца и сосудов, в частности, к легочной гипертензии и дилатации правых камер сердца [5]. Кроме того, в экспери-

### Key messages

- In patients with obstructive sleep apnea combined with atrial fibrillation (AF), more pronounced nocturnal hypoxemia (NH) was established compared to patients without AF.
- Echocardiographic parameters in patients with AF and obstructive sleep apnea combined with NH are characterized by more pronounced atrial remodeling and higher pulmonary hypertension than in those examined without NH.
- Patients with obstructive sleep apnea, NH, and AF are characterized by higher blood levels of fibrosis biomarkers, galectin-3 and growth differentiation factor-15, than patients without NH.

ментальных работах показано, что тяжелые эпизоды ОАС вызывают быструю эктопию предсердий, что позволяет предположить, что ОАС может независимо создавать предсердные триггеры, способные индуцировать ФП [6]. Прогрессирующий характер структурного ремоделирования сердца, свойственный ОАС, наряду с электрофизиологическими изменениями, способствует развитию ФП при отсутствии соответствующей терапии нарушений дыхания во сне [7].

Воздействие ночной гипоксемии (НГ), связанной с нарушениями дыхания во сне, является значимым фактором риска развития ФП [8]. Транзиторная гипоксия, вызванная апноэ во сне, приводит к изменениям электрофизиологии предсердий, о чем свидетельствует повышенная восприимчивость к индукции ФП в экспериментальной модели хронической прерывистой гипоксии у крыс [9]. Наряду со структурными и электрофизиологическими механизмами, predisposing к развитию ФП, в основе данной аритмии лежат и молекулярно-генетические изменения. Вместе с тем молекулярные механизмы, способствующие ремоделированию сердца при ФП, до сих пор не вполне определены. В настоящее время большое внимание уделяется роли различных биомаркеров, циркулирующих в крови, в развитии ФП, однако связь уровней профиброзных факторов с наличием ФП у больных с ОАС и НГ изучена недостаточно.

Цель работы — изучить ремоделирование сердца, концентрации в крови биомаркеров фиброза в зависимости от наличия НГ у пациентов с ФП и ОАС.

Таблица 1

Клинические и антропометрические показатели у больных с ОАС и ФП

Показатели		ФП(+), ОАС(+) (n=122) (1)	ФП(-), ОАС(+) (n=117) (2)	ФП(+), ОАС(-) (n=95) (3)	Статистическая значимость, p	
					P <sub>1,2,3</sub>	P <sub>1,2</sub> , P <sub>1,3</sub> , P <sub>2,3</sub>
Возраст, лет		59,1±9,0	56,9±8,6	56,5±9,5	p>0,05	—
Пол, мужчины/женщины		66/56	60/57	53/42	p>0,05	—
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		35,7±6,1	36,7±8,7	28,5±4,1	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,300 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
Окружность талии, см	Мужчины	121,6±17,3	121,0±17,2	101,3±14,2	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,854 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
	Женщины	110,4±14,4	113,9±18,5	91,4±15,3	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,286 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
Окружность шеи, см	Мужчины	48,2±3,8	48,1±5,8	43,4±4,2	p=0,0005	p <sub>1,2</sub> =0,908 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,01
	Женщины	39,1±4,0	41,9±3,7	37,9±2,8	p=0,0008	p <sub>1,2</sub> =0,007 p <sub>1,3</sub> =0,318 p <sub>2,3</sub> =0,0005

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий.

Материал и методы

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 334 обследованных (мужчин и женщин) в возрасте от 28 до 84 лет. В исследование не включались пациенты с онкологическими и системными заболеваниями, тяжелыми нарушениями функции почек, печени и легких, тиреотоксикозом, первичным альдостеронизмом, острыми нарушениями мозгового кровообращения, острыми воспалительными заболеваниями и обострениями хронических заболеваний, кардиохирургическими вмешательствами в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, синдромом центрального апноэ сна. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра (2022). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследуемые группы составили: 122 пациента с ФП в сочетании с ОАС — ФП(+)/ОАС(+), 117 пациентов с ОАС без ФП — ФП(-)/ОАС(+), 95 пациентов с ФП без ОАС — ФП(+)/ОАС(-). Всем обследованным выполнены антропометрические измерения и трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Диагностика ОАС выполнялась с помощью респираторного мониторинга во время сна (PM) SOMNOlab 2 (Lowenstein-Weinmann, Германия). ОАС верифицирован по данным PM при наличии ≥5 эпизодов апноэ или гипопноэ в час. Степень тяжести

ОАС оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ: легкая степень (5-14 эпизодов апноэ/гипопноэ в час), средняя (15-29 эпизодов в час) и тяжелая степень ОАС (≥30 эпизодов в час) [10]. Кроме того, определялись следующие параметры PM: средний и минимальный уровень сатурации (SpO<sub>2</sub>) крови во время сна, доля (%) времени от общей продолжительности сна с SpO<sub>2</sub> <90%, индекс десатурации, который определялся как число эпизодов снижения SpO<sub>2</sub> крови более, чем на 3%, в час, средняя и максимальная продолжительность апноэ во сне. По данным PM выявлялась НГ, которая была верифицирована в случаях, когда время снижения SpO<sub>2</sub> <90% составляло >10% общего времени сна [11]. За время сна в данной работе принималось общее время исследования без учета артефактов и времени бодрствования (определяемого с помощью датчика положения тела, характера дыхания и дневника пациента, в котором фиксировалось время отхода ко сну и время пробуждения).

Образцы плазмы или сыворотки крови были центрифугированы с последующим хранением при температуре -40°С и использовались для определения концентраций биомаркеров фиброза с помощью стандартных коммерческих наборов: галектин-3 — Human GAL3 (Galectin-3) ELISA Kit, соединительнотканый фактор роста фибробластов (CTGF) — Human CTGF (Connective tissue growth factor) ELISA Kit, ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF 15) — Human GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) ELISA Kit.

Статистический анализ данных выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (IBM SPSS Statistics). Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью

Таблица 2

Данные РМ больных с ОАС и ФП

Показатели	ФП(+), ОАС(+) (n=122) (1)	ФП(-), ОАС(+) (n=117) (2)	ФП(+), ОАС(-) (n=95) (3)	Статистическая значимость, p	
				p	p <sub>1,2</sub> , p <sub>1,3</sub> , p <sub>2,3</sub>
ИАГ, количество в 1 ч сна	32,5±17,8	30,9±21,8	2,0±1,1	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,524 p <sub>1,3</sub> <0,0001 p <sub>2,3</sub> <0,0001
Число пациентов с легкой степенью тяжести ОАС	21/122 (17,2%)	41/117 (35,0%)	—	p=0,002	—
Число пациентов со средней степенью тяжести ОАС	31/122 (25,4%)	22/117 (18,8%)	—	p>0,05	—
Число пациентов с тяжелой степенью тяжести ОАС	70/122 (57,4%)	54/117 (46,2%)	—	p=0,002	—
Средняя длительность апноэ, секунд	24,0±10,6	22,6±8,9	12,8±4,9	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,346 p <sub>1,3</sub> <0,0001 p <sub>2,3</sub> <0,0001
Максимальная длительность апноэ, секунд	53,7±27,0	55,7±30,2	16,5±11,3	p=0,001	p <sub>1,2</sub> =0,645 p <sub>1,3</sub> =0,0002 p <sub>2,3</sub> =0,0004
Индекс десатурации, количество в 1 ч	30,8±18,0	28,3±21,5	2,2±1,1	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,328 p <sub>1,3</sub> <0,0001 p <sub>2,3</sub> <0,0001
SpO <sub>2</sub> ср., %	90,3±3,5	92,0±3,4	95,1±0,9	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,0002 p <sub>1,3</sub> <0,0001 p <sub>2,3</sub> <0,0001
SpO <sub>2</sub> мин., %	74,8±10,2	73,5±13,0	88,6±3,0	p<0,0001	p <sub>1,2</sub> =0,395 p <sub>1,3</sub> <0,0001 p <sub>2,3</sub> <0,0001
% времени сна с SpO <sub>2</sub> <90%	15,5 [11,0; 34,0]	13,0 [1,0; 27,1]	—	p=0,002	—

**Сокращения:** ИАГ — индекс апноэ/гиппноэ сна, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, SpO<sub>2</sub> — сатурация, SpO<sub>2</sub> мин. — минимальное значение сатурации, SpO<sub>2</sub> ср. — среднее значение сатурации.

критериев Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) ± стандартное отклонение (σ), при распределении, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов [25%;75%]. Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента, а для сравнения в независимых группах с распределением, отличающимся от нормального, использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ<sup>2</sup>-критерия Пирсона, расчет отношения шансов (ОШ) проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Также использовался метод многофакторного регрессионного анализа при оценке влияния факторов на количественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом ОШ.

Исследование было выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

**Результаты**

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу. Индекс массы тела и окружность талии были меньше у пациентов без нарушений дыхания во сне, и сопоставимы в группах ФП(-)/ОАС(+) и ФП(+)/ОАС(+). Окружность шеи была больше у мужчин с ОАС, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне, а у женщин окружность шеи была больше в группе ФП(-)/ОАС(+) по сравнению с ФП(+)/ОАС(+) и ФП(+)/ОАС(-) (табл. 1).

При оценке параметров РМ установлено, что у пациентов с ОАС при наличии ФП и без данной аритмии индекс апноэ/гиппноэ, индекс десатурации, средняя и максимальная продолжительность апноэ статистически значимо не различались (табл. 2). По результатам сравнения данных SpO<sub>2</sub>, минимальный уровень SpO<sub>2</sub> у пациентов в группах ФП(+)/ОАС(+) и ФП(-)/ОАС(+) был сопоставим, однако у пациентов с сочетанием ФП и ОАС средний уровень SpO<sub>2</sub> был ниже, а доля времени сна с SpO<sub>2</sub> <90% выше по сравнению с пациентами без данной аритмии.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели у больных с ОАС и ФП при наличии или отсутствии НГ

Показатели	НГ(+), ФП(+)(n=93)	НГ(-), ФП(+)(n=29)	Статистическая значимость, p	
Диаметр ЛП, мм	48,8±7,7	45,6±5,4	p=0,050	
Объем ЛП, мл	109,0±41,1	89,5±17,8	p=0,021	
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	49,8±15,8	43,2±10,3	p=0,046	
Объем ПП, мл	80,0 [60,0; 93,8]	65,0 [56,3; 80,0]	p=0,032	
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	37,0 [30,0; 45,0]	32,0 [28,5; 38,5]	p=0,044	
Парастернальный размер ПЖ, мм	34,6±5,3	33,4±3,7	p=0,326	
Базальный размер ПЖ, мм	39,7±6,8	37,3±4,3	p=0,112	
Размер ЛА, мм	26,1±4,1	24,1±3,1	p=0,027	
Расчетное давление в ЛА, мм рт.ст.	36,3±7,5	31,6±9,3	p=0,023	
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	Мужчины	130,2±37,8	113,0±19,3	p=0,120
	Женщины	111,0±34,7	108,7±23,6	p=0,828
ФВ ЛЖ, %	59,3±7,7	62,2±5,2	p=0,066	

**Сокращения:** ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, НГ — ночная гипоксемия, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

НГ и уровень циркулирующих в крови биомаркеров фиброза

Биомаркеры	ФП	НГ(+)(n=158)	НГ(-)(n=81)	Статистическая значимость, p
Галектин-3, нг/мл	—	7,6 [2,2; 11,6]	4,8 [4,1; 7,1]	0,156
	+	13,1 [7,5; 16,9]	7,0 [4,9; 13,4]	0,002
	p	0,0002	0,0001	
СТGF, пг/мл	—	176,6 [142,3; 843,1]	128,6 [113,0; 153,5]	0,00001
	+	181,3 [145,0; 246,0]	154,0 [105,8; 181,3]	0,00006
	p	0,518	0,430	
GDF-15, пг/мл	—	894,8 [676,6; 2082,1]	650,5 [517,9; 834,3]	0,00001
	+	1458,3 [787,5; 2573,9]	893,0 [641,0; 1303,08]	0,0004
	p	0,022	0,038	

**Сокращения:** НГ — ночная гипоксемия, ФП — фибрилляция предсердий, СТGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

У больных с сочетанием ФП и ОАС встречаемость тяжелой степени нарушений дыхания во сне (57,4%) по сравнению с пациентами без данного нарушения ритма (46,2%) выше ( $\chi^2=3,01$ , ОШ 1,57, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,94-2,62, p=0,002).

При анализе встречаемости НГ у пациентов с ОАС было установлено, что у больных с ОАС частота НГ была значимо выше при сочетании ОАС с ФП, чем у пациентов без ФП (76,2 и 55,6%,  $\chi^2=11,39$ , p<0,001). Наличие НГ у обследованных с ОАС увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз (ОШ 2,57, 95% ДИ: 1,47-4,46, p<0,001).

С целью анализа влияния НГ на ремоделирование сердца все пациенты с ОАС и ФП были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НГ

(табл. 3). При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих ремоделирование камер сердца, установлено, что диаметр левого предсердия (ЛП), объемы и индексы объемов ЛП и правого предсердия (ПП) у пациентов с ФП в сочетании с НГ были больше, чем у больных без НГ. Размер легочной артерии и давление в легочной артерии были больше у пациентов с сочетанием ФП и НГ.

Для оценки влияния НГ на концентрации биомаркеров фиброза в крови все обследованные с ОАС (с ФП и без данной аритмии) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НГ (табл. 4). Установлено, что концентрации в крови галектина-3, СТGF и GDF-15 у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией и ОАС без НГ. Уровни галектина-3 и GDF-15 в крови были выше у пациентов с ФП в сочетании с НГ, чем у пациентов с НГ без ФП. По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с ОАС увеличение вероятности НГ ассоциировано с высоким значением концентрации в крови GDF-15 (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,001-1,34, p=0,002).

**Обсуждение**

ФП часто сочетается с ОАС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП (2024), ОАС является одним из факторов риска развития ФП и способствует прогрессированию данной аритмии [1].

Структурное ремоделирование предсердий играет решающую роль в развитии ФП. Согласно данным исследования Chen H, et al. (2024), у пациентов с тяжелым ОАС вероятность развития ФП в 3 раза выше, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне, что связано с изменениями вегетативной нервной системы и структурным ремоделированием сердца, в т.ч. с увеличением размеров обоих предсердий [12].

Ранее в ретроспективном исследовании нами было установлено, что объем ЛП, а также объем ПП у пациентов с ФП и тяжелым ОАС больше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне средней степени тяжести, и значительно больше, чем у больных с апноэ легкой степени [13].

Транзиторная НГ связана с ремоделированием ЛП, что может быть обусловлено повышением уровня активных форм кислорода, активностью лактатдегидрогеназы, апоптозом и экспрессией фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа и цитокинов, связанных с воспалением [14]. По данным Takagi T, et al. (2020), индекс апноэ-гипопноэ является независимым предиктором увеличения объема ПП, при этом дилатация ПП была связана с тяжестью апноэ во сне независимо от формы ФП [15]. В данной работе показано, что пациентам с ОАС и НГ в сочетании с ФП свойственно более значимое ремоделирование сердца, чем больным без НГ, что характеризуется более выраженной дилатацией обоих предсердий.

Наряду с дилатацией камер сердца, в развитии ФП ключевую роль играет формирование фиброза миокарда [16]. В настоящее время доказана роль профибротического действия галектина-3 в развитии ФП [17]. По данным Singh M, et al. (2019), умеренное или тяжелое апноэ сна ассоциировано с повышенным уровнем галектина-3 [18]. Вместе с тем работ, посвященных изучению уровня данного биомаркера у пациентов с нарушениями дыхания во сне в сочетании с ФП нами не обнаружено. Можно полагать, что одним из факторов, стимулирующих синтез галектина-3 при ОАС, является НГ, т.к. в нашей работе уровень галектина-3 был выше у пациентов при наличии НГ.

Наряду с галектином-3, CTGF является мощным профибротическим фактором, однако его роль при ФП не вполне определена. Результаты исследования Wen-Chin K, et al. (2011) показали, что экспрессия CTGF в предсердиях у пациентов при наличии ФП увеличена [19]. Опубликованы данные о повышении уровня CTGF на фоне хронической гипоксемии в эксперименте у крыс [20]. Согласно нашим данным, концентрация в крови CTGF у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией и ОАС без НГ.

GDF-15 является членом надсемейства трансформирующих факторов роста-бета1 и имеет особое значение для пациентов с ОАС, т.к. является стресс-индуцированным цитокином и экспрессируется с целью регуляции апоптоза в поврежденных тканях на фоне воспаления, гипоксии и митохондриального окислительного стресса [21]. Известно, что повышенный уровень GDF-15 ассоциирован с наличием основных факторов риска развития ФП, а также с выраженностью фиброза ЛП при этой аритмии [22]. По данным Балабанович Т. И. и др. (2022), при

сочетании ФП с ОАС содержание GDF-15 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без нарушений дыхания во сне, и зависит от тяжести ОАС [23]. Ранее нами установлено, что увеличение доли уровня SpO<sub>2</sub> крови менее 89% за время сна ассоциировано с увеличенной концентрацией GDF-15 в плазме крови [24]. В данной работе показано, что патогенетическая связь ОАС с высоким уровнем GDF-15 подтверждается тем, что при наличии НГ у больных с ОАС концентрация GDF-15 выше, чем у пациентов с ОАС без НГ, а увеличение вероятности НГ у пациентов с ФП в сочетании с ОАС ассоциировано с высоким уровнем GDF-15 в крови.

Известно, что НГ при наличии ОАС, в частности, уровень минимальной SpO<sub>2</sub> ночью ниже 78% является предиктором внезапной сердечной смерти [25]. В некоторых исследованиях сообщается, что большая доля времени сна с SpO<sub>2</sub> <90% ассоциирована с более высокой частотой возникновения ФП у пациентов с апноэ сна [8, 26]. В нашей работе показано, что у пациентов с сочетанием ФП и ОАС по сравнению с больными без данного нарушения ритма средний уровень SpO<sub>2</sub> ниже, а доля времени сна с SpO<sub>2</sub> <90% больше. Кроме того, показано, что у пациентов с сочетанием ОАС и ФП частота НГ значимо выше, чем у пациентов без ФП, а наличие НГ у обследованных с апноэ сна увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз.

Хроническая гипоксемия связана с долгосрочными адаптивными изменениями токов ионных каналов кардиомиоцитов, что повышает чувствительность предсердий к эпизодам автономной рефлекторной активности, а также является мощным фактором гипоксического стресса, что приводит к развитию фиброза [4]. Полученные нами данные подтверждают это положение — концентрации профибротических факторов (галектина-3, CTGF, GDF-15) у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией без НГ.

Эффективное лечение ОАС способствует предупреждению развития ФП [7]. Некоторые исследования демонстрируют также снижение уровня циркулирующих в крови биомаркеров (GDF-15) на фоне эффективного лечения апноэ сна у пациентов с ОАС [27]. Можно полагать, что наличие тяжелой гипоксемии и высоких уровней в крови биомаркеров фиброза, наряду с выраженным ремоделированием предсердий, могут послужить основанием для более раннего начала лечения больных ОАС с помощью PAP-терапии (терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях), тем самым предотвращая серьезные сопутствующие заболевания [28], в т.ч. развитие и рецидивирование ФП.

**Ограничения исследования.** ФП является многофакторным заболеванием, на риск развития которого, наряду с ОАС, оказывают влияние и многие другие состояния (артериальная гипертензия, ожирение,

сердечная недостаточность и т.д.). Для многих из них свойственно также хроническое субклиническое воспаление, ассоциированное с повышением уровня в крови профибротических субстанций.

### Заключение

ФП у больных с ОАС в сочетании с НГ характеризуется более значимым ремоделированием серд-

ца (большей дилатацией ЛП и ПП), более высокой легочной гипертензией и более высокими уровнями в крови профибротических факторов (галектина-3 и GDF-15), чем у пациентов без НГ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

### Литература/References

1. Van Gelder I, Rienstra M, Bunting K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314-414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-8. (In Russ.) Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42-8.
3. Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;28(6):666-76. doi:10.1177/2047487320915664.
4. Saleeb-Mousa J, Nathanael D, Coney AM, et al. Mechanisms of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Cells*. 2023;12(12):1661. doi:10.3390/cells12121661.
5. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002258. doi:10.1183/13993003.02258-2020.
6. Konecny T, Miles WM. Treating obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: focus on substrate, triggers, and those evasive outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(7):878-81. doi:10.1016/j.jacep.2022.06.001.
7. Arutyunyan GG, Agaltsov MV, Davtyan KV, Drapkina OM. The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):119-24. (In Russ.) Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь? *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):119-24. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-119-124.
8. Heininger CM, Thompson NR, Milinovich A, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and pulmonary physiologic influences in atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12:e031462. doi:10.1161/jaha.123.031462.
9. Bober SL, Ciriello J, Jones DL. Atrial arrhythmias and autonomic dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):1160-8. doi:10.1152/ajpheart.00173.2017.
10. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, 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.650.
11. Myall KJ, West AG, Martinovic JL, et al. Nocturnal hypoxemia associates with symptom progression and mortality in patients with progressive fibrotic interstitial lung disease. *Chest*. 2023;164(5):1232-42. doi:10.1016/j.chest.2023.05.013.
12. Chen H, Zhang Q, Hao Y, et al. Cardiac autonomic dysfunction and structural remodeling: the potential mechanism to mediate the relationship between obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1346400. doi:10.3389/fmed.2024.1346400.
13. Berdysheva VA, Ionin VA, Vakulenko AS, et al. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome: results of a retrospective study. *Arterial Hypertension*. 2024;30(1):58-69. (In Russ.) Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С. и др. Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ во сне: результаты ретроспективного исследования. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(1):58-69. doi:10.18705/1607-419X-2024-2395.
14. Chen YL, Chen YC, Wang HT, et al. The impact of intermittent hypoxemia on left atrial remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Life (Basel)*. 2022;12(2):148. doi:10.3390/life12020148.
15. Takagi T, Nakamura K, Hashimoto H, et al. The impact of sleep apnea on right atrial structural remodeling with atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2022;75(6):665-72. doi:10.1016/j.jicc.2019.12.012.
16. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-75. doi:10.1111/jcmm.16350.
17. Procyk G, Czaplá A, Jatocha K, et al. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(12):1481-92. doi:10.1007/s00109-023-02378-5.
18. Singh M, Hanis CL, Redline S, et al. Sleep apnea and galectin-3: possible sex-specific relationship. *Sleep Breath*. 2019;23(4):1107-14. doi:10.1007/s11325-019-01788-5.
19. Wen-Chin K, Chuang-Ye H, Shaw-Min H, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circ J*. 2011;75:1592-600. doi:10.1253/circj.CJ-10-0892.
20. Ma Z, Zhang K, Wang Y, et al. Doxycycline improves fibrosis-induced abnormalities in atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation in chronic intermittent hypoxia rats. *Med Sci Monit*. 2020;26:e918883. doi:10.12659/MSM.918883.
21. 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(4):915. doi:10.3390/jcm11040915.
22. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартьянова Л. У., Петелина Т. И. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
23. Balabanovich TI, Shishko VI, Shulika VR. Growth differentiation factor-15 as a biomarker of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Recipet*. 2022;25(4):556-65. (In Russ.) Балабанович Т. И., Шишко В. И., Шулика В. Р. Фактор дифференцировки роста-15 как биомаркер рецидивирования после электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Рецепт*. 2022;25(4):556-65. doi:10.34883/PI.2022.25.4.019.
24. Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, et al. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial Hypertension*. 2022;28(4):405-18. (In Russ.) Ионин В. А., Павлова В. А., Ананын А. М. и др. 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):405-18. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418.
25. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.
26. Blanchard M, Gervès-Pinquier C, Feuilloley M, et al. Association of nocturnal hypoxemia and pulse rate variability with incident atrial fibrillation in patients investigated for obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):1043-51. doi:10.1513/AnnalsATS.202009-1202OC.
27. Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, et al. Changes the level of differentiating growth factor — GDF 15 in patients with sleep apnea syndrome after aPAP-therapy: pilot study. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5-2):118-24. (In Russ.) Мадаева И. М., Титова Е. В., Бердина О. Н. и др. Изменение уровня дифференцировочного фактора роста — GDF 15 у пациентов с синдромом апноэ сна на фоне аРАР-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(5-2):118-24. doi:10.17116/jnevro2024124052118.
28. Fiedorczuk P, Polecka A, Walasek M, Olszewska E. Potential diagnostic and monitoring biomarkers of obstructive sleep apnea-umbrella review of meta-analyses. *J Clin Med*. 2022;12(1):60. doi:10.3390/jcm12010060.