

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА НА УРОВНИ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 И ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРА-1А У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Балабанович Т. И., Шишко В. И., Шулика В. Р.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. На сегодняшний день синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) расценивается в качестве причины развития фибрилляции предсердий (ФП) и ее прогрессирования. По данным научной литературы, изменения свойств внеклеточного матрикса миокарда с последующим фиброзированием и ремоделированием сердца присущи СОАГС. Однако патогенетическая роль СОАГС в течении ФП пока изучена недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние СОАГС на уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТМР-1) и индуцируемого гипоксией фактора-1а (HIF-1а) в сыворотке крови у пациентов с ФП, ассоциированной с СОАГС, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследованы 140 пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ. С учетом наличия СОАГС по результатам кардиореспираторного мониторинга сформированы 2 клинические группы: группа 1 – пациенты без СОАГС; группа 2 – пациенты с СОАГС. У всех пациентов определяли содержание HIF-1а и ТМР-1 в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Показатели ТМР-1 и HIF-1а были достоверно выше в группе 2 при сравнении с группой 1 ($p < 0,001$). Отмечалась достоверная положительная корреляционная связь между уровнями ТМР-1, HIF-1а и степенью тяжести СОАГС ($p < 0,001$), а также размерами предсердий, выраженностью гипертрофии левого желудочка. При выполнении обратной множественной пошаговой регрессии выявлено, что уровни ТМР-1, HIF-1а тесно связаны с увеличением индекса гипоксемии (соответственно, $\beta = 0,418$; $p < 0,001$ и $\beta = 0,697$; $p < 0,001$).

Выводы. Наличие СОАГС у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ значительно влияет на содружественное повышение ТМР-1 и HIF-1а, что сопровождается развитием структурно-функционального ремоделирования сердца у данной категории пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, HIF-1а, ТМР-1.

Для цитирования: Балабанович, Т. И. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и индуцируемого гипоксией фактора-1а у пациентов с фибрилляцией предсердий / Т. И. Балабанович, В. И. Шишко, В. Р. Шулика // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 264-270. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-264-270>.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – расстройство сердечного ритма, которое относится к числу широко распространенных аритмий с важным медико-социальным значением [1-3]. Углубленное понимание патогенетической основы ФП наряду с оценкой роли факторов риска ФП в ее развитии и течении существенно повысит возможности первичной и вторичной профилактики данной аритмии.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – модифицируемый, независимый фактор риска развития ФП и ее осложнений [4-6]. В популяции пациентов с ФП распространенность СОАГС составляет 18-74% [4].

СОАГС рассматривается как провоспалительное и профиброзное состояние при ФП, способствующее развитию и рецидивированию аритмии. Согласно современным представлениям, дисбаланс синтеза матриксных металлопротеиназ (от англ. MMPs – matrix metalloproteinases) и их ингибиторов (от англ. TIMPs – tissue inhibitors of matrix metalloproteinases), косвенно определяющий степень структурного ремоделирования миокарда при ФП [7-9], ассоциируется с СОАГС

[10-16]. Имеющиеся литературные данные в этом направлении неоднозначны и противоречивы. Так, функциональная активность MMPs и TIMPs в отношении предсердного фиброза изучалась на животных моделях в процессе воспроизведения условий СОАГС. Отмечалась низкая активность MMP-2, сопровождавшаяся более выраженной степенью фиброза миокарда. При этом исследование уровней MMP-3, MMP-9, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2 не выявило корреляционной связи со степенью фиброза [12].

Е. Норрис и соавторы при анализе уровней MMP-9, TIMP-1 у пациентов с СОАГС в сравнении с лицами без такового выявили значительное увеличение этих показателей при СОАГС и достоверную положительную корреляционную связь с тяжестью синдрома [16]. В работе L. P. Chuang и соавторов отмечены высокий уровень MMP-9 у пациентов с СОАГС и отсутствие изменения уровней MMP-1, MMP-2, MMP-3, и TIMP-1 [11]. Однако A. G. Kaditis и соавторы при исследовании уровня MMP-9 у детей, страдающих СОАГС, не выявили достоверной связи тяжести синдрома с уровнем MMP-9 [11]. Описана положительная корреляционная связь меж-

ду уровнем MMP-9, выраженностью индекса гипоксемии и среднего значения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом при СОАГС [11]. Характерно, что в некоторых исследованиях демонстрируется снижение уровня MMP-9 после адекватного лечения СОАГС [11, 17].

По мнению E. Belaidi и соавторов, в формировании предсердного фиброза, ассоциированного с СОАГС, одну из возможных ролей играет сигнальный путь «активные формы кислорода (от англ. ROS – reactive oxygen species) – гипоксией индуцируемый фактор-1 α (от англ. HIF-1 α – hypoxia inducible factor-1 α) – эндотелин-1» («ROS–HIF-1 α –эндотелин-1») [13], представленный следующими событиями: при хронической интермиттирующей гипоксемии (ХИГ) повышается тонус симпатoadренальной системы, активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиливается выработка активных форм кислорода и свободных радикалов с развитием окислительного стресса, повышением экспрессии HIF-1 α , активацией ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), инициируется воспаление (гиперэкспрессия фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6, интерлейкина-8, трансформирующего фактора роста β 1, С-реактивного белка, молекул адгезии и др.). MMP-9 обладает значительным количеством транскрипционных факторов и выраженной цитокиновой зависимостью, что обуславливает чрезмерную экспрессию MMP-9 в подобных условиях. TIMP-1 ингибирует MMP-9 и по принципу ответной реакции возможно нарастание концентрации TIMP-1. Помимо такой активации TIMP-1, нельзя исключить и прямого влияния ХИГ при СОАГС и ее последствий на синтез TIMP-1 [18].

Спектр указанных выше нейрогуморальных изменений нарушает равновесие в системе MMPs и TIMPs, сдвигая баланс в сторону синтеза коллагена, создавая условия для прогрессирования фиброза у пациентов с СОАГС. В связи с этим можно полагать, что анализ уровней TIMP-1 и HIF-1 α в сыворотке крови у пациентов с ФП, ассоциированной с СОАГС, даст представление об определенной роли СОАГС в патогенезе ФП.

Цель исследования – оценить влияние СОАГС на уровни TIMP-1 и HIF-1 α в сыворотке крови у пациентов с ФП, ассоциированной с СОАГС, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы

В исследование включены 140 пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ, находившиеся на стационарном лечении в учреждениях здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» и «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 30 до 70 лет с ФП и наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, ИБС выше СН ФК II, ХСН выше IIА стадии (NYHA ФК III–IV), инфаркт миокарда, анамнез кардиохирургического вмешательства, некоронарогенные заболевания миокарда, нарушение мозгового кровообращения на момент обследования и в предшествовавшие 6 месяцев, декомпенсированный сахарный диабет и другая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, лёгких, активный воспалительный процесс любой локализации, злокачественные новообразования, предположительная связь между наличием ФП и алкогольными эксцессами, краниофациальная и ЛОР-патология, требующая хирургической коррекции, прием психотропных средств (бензодиазепиновых снотворных, барбитуратов, транквилизаторов), отказ пациента или его низкая приверженность к участию в исследовании.

Средний возраст пациентов составил 55,72 \pm 7,97 года. В выборке было 99 (70,71%) мужчин и 41 (29,29%) женщина. В зависимости от наличия СОАГС обследованные пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты без СОАГС (27 мужчин (67,5%) и 13 женщин (32,5%); средний возраст 53,88 \pm 9,78 года); группа 2 – с СОАГС (72 – мужчины (72%) и 28 женщин (28%); средний возраст 56,44 \pm 7,05 года).

Всем обследуемым проводили физикальное исследование, антропометрию (измеряли окружность шеи (ОШ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ)), эхокардиографию (ЭхоКГ) и другие общеклинические исследования. Сбор жалоб и анамнеза дополняли тестированием по Эпвортской шкале. Всем пациентам проведена стратификация риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, риска кровотечений – по шкале HAS-BLED.

Диагноз СОАГС устанавливался по результатам кардиореспираторного мониторинга (КРМ) программно-аппаратным комплексом «Кардиотехника-04» (ИНКАРТ, Россия). Анализировались такие показатели, как индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ), индекс гипоксемии (ИГ), среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (mSpO₂), минимальное (minSpO₂), максимальное (maxSpO₂), средний минимальный уровень кислорода в эпизодах десатурации (сред. minSpO₂), общее время сатурации менее 90% (TSpO₂<90%). Диагноз ФП устанавливался на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и утвержденных национальных клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59).

Уровень HIF-1 α был определен в сыворотке венозной крови, забор которой осуществлялся в утренние часы после пробуждения пациента, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Human HIF-1 α (ELISA Kit Cat. № EH0551), диапазон измерения в данном наборе 0,156–10 нг/мл. Уровень TIMP-1 был опре-

делен в сыворотке венозной крови с помощью ИФА набором Human TIMP-1 (ELISA Kit Cat. № EH0294), диапазон измерения в данном наборе 31,25-2000 пг/мл. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (Wuhan Fine Biotech Corporation, Китай).

Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, AXHAR207F394425FA-Q). Для непрерывных величин приведены: медиана (Me), квартили распределения – нижняя и верхняя (LQ; UQ) (в случае их несоответствия закону нормального распределения); среднее (M) и стандартное отклонение (σ) ($M \pm \sigma$) (при соответствии количественных признаков закону нормального распределения). Для оценки различий количественных признаков между независимыми группами использовался U-критерий Ман-

на-Уитни. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах применялся тест Краскела-Уоллиса. Множественные попарные сравнения проводились с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. Для изучения взаимосвязи переменных применяли регрессионный анализ, корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты групп 1 и 2, участвующие в исследовании, были сопоставимы между собой по полу, возрасту. В таблице 1 представлена характеристика пациентов.

Медиана срока текущего эпизода ФП (в месяцах) для пациентов группы 1 составила 0,07 (0,03; 2), а для пациентов группы 2 – 3,0 (0,07; 6) ($p=0,004$). При определении в сыворотке уровня HIF-1 α пациенты группы 2 характеризовались достоверно более высокими значениями по сравнению с пациентами группы 1 (8,08 (4,45; 17,11) нг/мл и 1,73 (0,94; 4,84) нг/мл, соответственно; $p < 0,001$), что, возможно, является следствием ХИГ при СОАГС [13]. Выявлен достоверно более высокий уровень TIMP-1 у пациентов группы 2 в сравнении с пациентами группы 1 (694,94 (446,7; 1111,2) пг/мл и 414,54 (318,24; 582,26) пг/мл, соответственно; $p < 0,001$). Этот факт может быть объяснен ответной реакцией на потенциальную активацию MMP-9 при СОАГС, а также напрямую влиянием последствий ХИГ [11].

По результатам ЭхоКГ наблюдались различия показателей у пациентов групп 1 и 2. Данные представлены в таблице 2.

Корреляционная связь прослеживалась между уровнями TIMP-1, HIF-1 α и параметрами ЭхоКГ, такими как передне-задний размер ЛП с TIMP-1 ($R=0,368$; $p < 0,001$) и HIF-1 α ($R=0,241$; $p=0,004$); медиально-латеральный размер ЛП с TIMP-1 ($R=0,372$; $p < 0,001$) и HIF-1 α ($R=0,325$; $p < 0,001$); верхне-нижний размер ЛП с TIMP-1 ($R=0,279$; $p < 0,001$) и HIF-1 α ($R=0,345$; $p < 0,001$); КСР с TIMP-1 ($R=0,198$; $p=0,019$) и HIF-1 α ($R=0,216$; $p=0,011$); КСО с TIMP-1 ($R=0,306$; $p < 0,001$) и HIF-1 α ($R=0,262$; $p=0,002$); КДО с TIMP-1 ($R=0,214$; $p=0,011$) и HIF-1 α ($R=0,193$; $p=0,022$); ТМЖПд с TIMP-1 ($R=0,327$; $p < 0,001$) и HIF-1 α ($R=0,337$; $p < 0,001$); ТЗСд с TIMP-1 ($R=0,17$;

Таблица 1. – Общая характеристика обследованных пациентов

Table 1. – Baseline clinical characteristics of patients in the study sample

Показатели	Группа 1, n=40	Группа 2, n=100	P
Возраст, лет	53,88 \pm 9,78	56,44 \pm 7,05	нд
Пол, муж n (%) / жен n (%)	27 (67,5) / 13 (32,5)	72 (72) / 28 (28)	нд
ИМТ, кг/м ²	27,99 (25,55; 31,33)	32,53 (29,36; 36,15)	<0,001
ОШ, см	40 (36,5; 42,5)	43 (41; 45)	<0,001
Эпворт, балл	6 (4; 8,5)	7,5 (5; 10)	нд
СНА ₂ DS ₂ -VAsC, балл	3 (1,5; 3)	3 (2; 4)	нд
НАS-BLED, балл	1 (0; 1)	1 (1; 1)	нд
Пароксизмальная ФП, n (%)	27 (67,5)	43 (43)	0,023
Персистирующая ФП, n (%)	11 (27,5)	41 (41)	
Постоянная ФП, n (%)	2 (5)	16 (16)	
Сахарный диабет (СД), n (%)	1 (2,5)	12 (12)	нд
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (7,5)	10 (10)	нд
АГ:			0,042
- I степени, n (%)	7 (17,5)	10 (10)	
- II степени, n (%)	25 (62,5)	82 (82)	
- нет АГ, n (%)	8 (20)	8 (8)	
ИБС:			0,084
- кардиосклероз, n (%)	22 (55)	48 (48)	
- ССН ФК I, n (%)	4 (10)	9 (9)	
- ССН ФК II, n (%)	7 (17,5)	36 (36)	
- нет ИБС, n (%)	7 (17,5)	7 (7)	
ХСН:			0,014
- ФК I, n (%)	21 (52,5)	47 (47)	
- ФК II, n (%)	13 (32,5)	50 (50)	
- нет ХСН, n (%)	6 (15)	3 (3)	

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

Таблица 2. – Сравнительная характеристика параметров Эхо-КГ у пациентов исследуемых групп
Table 2. – Comparative analysis of echocardiographic parameters of patients in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
Передне-задний размер левого предсердия (ЛП), мм	38,5 (36; 40,5)	42 (39; 45)	<0,001
ЛП в 4-камерной позиции, медиально-латеральный размер, мм	38 (36; 40)	42,5 (39,5; 45)	<0,001
ЛП в 4-камерной позиции, верхне-нижний размер, мм	50 (45; 53)	55 (50; 62)	<0,001
Конечно-диастолический размер (КДР), мм	52 (47; 56)	53 (49,5; 57,5)	нд
Конечно-систолический размер (КСР), мм	34 (31; 37)	35 (32; 39)	нд
Конечно-диастолический объем (КДО), мл	127 (117; 145)	143 (121; 167)	0,014
Конечно-систолический объем (КСО), мл	48 (43; 57,5)	56,5 (47,5; 68)	0,005
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %	61,5 (57; 63,5)	58,5 (55; 63)	нд
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), мм	11,5 (11; 13)	13,05 (12; 15)	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСд), мм	11 (10; 12)	12 (11; 13)	<0,001
Размер правого желудочка (ПЖ), мм	23 (21; 25)	25,5 (23; 28)	<0,001
Толщина передней стенки ПЖ (ТпсПЖ), мм	3,95 (3,55; 4,25)	4,7 (4; 5)	нд
Медиально-латеральный размер правого предсердия (ПП) в 4-камерной позиции, мм	34 (33; 36,5)	38 (36; 42)	<0,001
ПП в 4-камерной позиции, верхне-нижний размер, мм	47 (44; 49,5)	49 (48; 55)	<0,001
Фракционное изменение площади ПЖ (ФИП ПЖ), %	56 (52,4; 58)	52 (46; 55,8)	<0,001
Систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛА), мм рт. ст.	24,5 (21; 27,5)	29 (25; 34)	<0,001

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

$p=0,044$) и HIF-1 α ($R=0,254$; $p=0,002$); медиально-латеральный размер ПП с TIMP-1 ($R=0,411$; $p<0,001$) и HIF-1 α ($R=0,287$; $p<0,001$); верхне-нижний размер ПП с TIMP-1 ($R=0,256$; $p=0,002$) и HIF-1 α ($R=0,29$; $p<0,001$); размер ПЖ с TIMP-1 ($R=0,245$; $p=0,003$) и HIF-1 α ($R=0,317$; $p<0,001$); ТпсПЖ с TIMP-1 ($R=0,336$; $p<0,001$) и HIF-1 α ($R=0,399$; $p<0,001$); ДЛА с TIMP-1 ($R=0,324$; $p<0,001$) и HIF-1 α ($R=0,245$; $p=0,004$). Установлена отрицательная корреляционную связь между уровнями TIMP-1, HIF-1 α и ФВ ЛЖ ($R=-0,279$; $p<0,001$ и $R=-0,232$; $p=0,005$, соответственно) и ФИП ПЖ ($R=-0,349$; $p<0,001$ и $R=-0,295$; $p<0,001$, соответственно).

С учетом формы ФП выявлено, что пациенты с постоянной формой ФП характеризовались достоверно более высокими значениями TIMP-1 в сравнении с пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП (1306,03 (880,01; 1546,61) пг/мл и 507,69 (350,58; 873,75) пг/мл и 495,41 (423,4; 916,95) пг/мл, соответственно; $p=0,001$). Уровень HIF-1 α был достоверно выше у паци-

ентов с постоянной формой ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной ФП (10,72 (6,32; 20,38) нг/мл и 4,76 (1,75; 8,26) нг/мл; $p=0,007$), тогда как при сравнении с пациентами с персистирующей формой ФП (7,58 (2,58; 12,45) нг/мл) достоверных различий по данному показателю не выявлено. По уровню TIMP-1, HIF-1 α пациенты с персистирующей ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП достоверно не различались.

При анализе данных КРМ пациенты группы 2 характеризовались более выраженными показателями ИАГ, ИГ, показателями десатурации по сравнению в пациентами группы 1 (табл. 3).

С целью изучения зависимости уровней TIMP-1 и HIF-1 α от степени тяжести СОАГС пациенты группы 2 были разделены на подгруппы: ИАГ от 5 до <15 – пациенты с легкой формой СОАГС, ИАГ от 15 до <30 – пациенты с умеренной формой, ИАГ ≥ 30 – пациенты с тяжелой формой (табл. 4).

Таблица 3. – Показатели КРМ исследуемых групп пациентов

Table 3. – Parameters of cardiorespiratory monitoring of patients in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
ИАГ, эпиз/ч	4 (2,5; 4)	25 (14; 37)	<0,001
minSpO ₂ , %	89,35 (87,9; 90,85)	85,5 (81,8; 87,35)	<0,001
mSpO ₂ , %	94,05 (93,5; 95,15)	93,35 (91,95; 94,4)	<0,001
maxSpO ₂ , %	95,5 (94,8; 96,7)	95,6 (94,8; 96,2)	нд
Средняя minSpO ₂ , %	91,4 (90,7; 92,2)	89,9 (88,25; 90,95)	<0,001
ИГ	0 (0; 2)	14,5 (5,5; 24)	<0,001
TSpO _{2-90%} сек	63 (19; 623,5)	884,5 (116; 2849)	<0,001

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

Таблица 4. – Сравнительный анализ уровней TIMP-1 и HIF-1 α в зависимости от степени тяжести СОАГС**Table 4.** – Comparative analysis of the levels of TIMP-1 and HIF-1 α depending on the severity of OSAHS

Уровень	ИАГ <5 (n=40)	ИАГ от 5 до <15 (n=26)	ИАГ от 15 до <30 (n=36)	ИАГ \geq 30 (n=52)	P
TIMP-1, пг/мл	414,54 (318,24; 582,26)	477,24 (404,48; 650,91)	765,77 (454,43; 1182,86)	909,23 (483,17; 1315,25)	P ₁₋₂ =нд, P ₁₋₃ <0,001, P ₁₋₄ <0,001, P ₂₋₃ =нд, P ₂₋₄ <0,001, P ₃₋₄ =нд
HIF-1 α , нг/мл	1,73 (0,94; 4,84)	3,91 (1,99; 5,87)	7,42 (4,45; 13,79)	15,76 (9,34; 20,38)	P ₁₋₂ =нд, P ₁₋₃ <0,001, P ₁₋₄ <0,001, P ₂₋₃ =нд, P ₂₋₄ <0,001, P ₃₋₄ <0,001

Примечание – нд – недостоверные межгрупповые различия

Положительная корреляционная связь установлена между уровнем TIMP-1 и ИАГ, а также ИГ ($p < 0,001$), и между уровнем HIF-1 α и ИАГ, а также ИГ ($p < 0,001$). Чем ниже уровень десатурации, тем сильнее выражена экспрессия HIF-1 α и TIMP-1 ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Корреляционные связи TIMP-1 и HIF-1 α с параметрами КРМ**Table 5.** – Correlations of the levels of TIMP-1 and HIF-1 α with parameters of cardiorespiratory monitoring

Показатель	TIMP-1		HIF-1 α	
	R	p	R	p
ИАГ, эпиз/ч	0,425	<0,001	0,64	<0,001
ИГ	0,424	<0,001	0,713	<0,001
minSpO ₂ , %	-0,317	<0,001	-0,565	<0,001
mSpO ₂ , %	-0,261	0,002	-0,373	<0,001
maxSpO ₂ , %	-0,113	нд	-0,134	нд
Средняя minSpO ₂ , %	-0,286	<0,001	-0,479	<0,001
TSpO _{2<90%} , сек	0,325	<0,001	0,548	<0,001

Примечание – нд – недостоверные межгрупповые различия

Для анализа зависимости показателей сыровоточных уровней TIMP-1 и HIF-1 α от показателей – возраст, пол, ИМТ, ИАГ, ИГ, срок теку-

щего эпизода ФП, наличие в анамнезе АГ, ИБС, ХСН, СД – использован метод обратной пошаговой множественной регрессии. Установлено, что достоверно значимое влияние на изменения показателей сыровоточного уровня TIMP-1 и HIF-1 α в исследуемой выборке пациентов оказывает ИГ (соответственно, $\beta = 0,418$; $F = 29,206$; $R^2_{adj} = 0,169$; $p < 0,001$ и $\beta = 0,697$; $F = 130,2$; $R^2_{adj} = 0,482$; $p < 0,001$).

Таким образом, данное исследование демонстрирует существенные ассоциации уровней TIMP-1 и HIF-1 α с наличием и степенью тяжести СОАГС у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ, что позволяет предположить специфическую роль данных биомаркеров в ремоделировании миокарда и оценке степени прогрессирования ФП у данной категории пациентов.

Выводы

1. Выявлена достоверно более высокая сыровоточная концентрация TIMP-1 и HIF-1 α у пациентов с неклапанной ФП, ассоциированной с СОАГС, на фоне ИБС и/или АГ в сравнении с лицами без данного синдрома.

2. Нарастание уровней TIMP-1 и HIF-1 α пропорционально увеличению степени тяжести СОАГС у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ, что может косвенно определять более выраженное структурное ремоделирование сердца у данной категории пациентов.

Литература

- Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives / K. Vlachos [et al.] // World J. Cardiol. – 2016. – Vol. 8, iss. 3. – P. 267-276. – doi: 10.4330/wjcv.v8.i3.267.
- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm [et al.] ; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG // Europace. – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 1385-1413. – doi: 10.1093/europace/eus305.
- Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections / H. Stefansdottir [et al.] // Europace. – 2011. – Vol. 13 (8). – P. 1110-1117. – doi: 10.1093/europace/eur132.
- The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation / L. Desteghe [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2018. – Vol. 107, iss. 8. – P. 617-631. – doi: 10.1007/s00392-018-1248-9.
- Булгак, А. Г. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, первичным храпом и ишемической болезнью сердца / А. Г. Булгак, Е. С. Тарасик // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 286-292. – doi:10.29235/1814-6023-2018-15-3-286-292.
- Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ сна как фактора риска ишемической болезни сердца / Н. П. Митьковская [и др.] // Военная медицина. – 2013. – № 1. – С. 127-133.
- Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 59-65. – doi: 10.18087/cardio.2018.7.1014.
- Katoh, Y. Can we predict electroanatomical remodeling of left atrium in patients with non-valvular atrial fibrilla-

- tion by transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1? / Y. Katoh, Y. Nakazato // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75, iss. 3. – P. 536-537. – doi: 10.1253/circj.cj-11-0071.
9. Драпкина, О. М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // *Артериальная гипертензия.* – 2013. – Т. 19, № 6. – С. 487-494.
 10. Analysis of the correlations between oxidative stress, gelatinases and their tissue inhibitors in the human subjects with obstructive sleep apnea syndrome / E. Hopps [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66, iss. 6. – P. 803-810.
 11. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies / X. Fang [et al.] // *Sleep Med.* – 2019. – Vol. 67. – P. 110-119. – doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1247.
 12. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells / P. Ramos [et al.] // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 54. – doi: 10.1186/1465-9921-15-54.
 13. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications / E. Belaidi [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 168. – P. 1-11. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.010.
 14. Нейрогуморальные маркеры кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне / Е. К. Юшкевич [и др.] // *Медицинский журнал.* – 2016. – № 2 (56). – С. 53-57.
 15. Khalyfa, A. Connexins and Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea / A. Khalyfa, D. Gozal // *Curr. Sleep Med. Rep.* – 2018. – Vol. 4, iss. 4. – P. 300-311. – doi:10.1007/s40675-018-0130-7.
 16. Gelatinases and their tissue inhibitors in a group of subjects with obstructive sleep apnea syndrome / E. Hopps [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2016. – Vol. 62 (1). – P. 27-34. – doi: 10.3233/CH-151928.
 17. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives / K. Archontogeorgis [et al.] // *Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 930535. – doi:10.1155/2014/930535.
 18. Adegunsoye, A. Inflammatory response mechanisms exacerbating hypoxemia in coexistent pulmonary fibrosis and sleep apnea / A. Adegunsoye, J. Balachandran // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID 10105. – doi: 10.1155/2015/10105.
- ### References
1. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, Karamichalakis N, Xydonas S, Efremidis M, Sideris A. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World J. Cardiol.* 2016;8(3):267-276. doi:10.4330/wjc.v8.i3.267.
 2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14(10):1385-1413. doi:10.1093/europace/eus305.
 3. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace.* 2011;13(8):1110-1117. doi:10.1093/europace/eur132.
 4. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Dendale P, Sanders P, Heidebuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(8):617-631. doi:10.1007/s00392-018-1248-9.
 5. Bulgak AG, Tarasik ES. Variabelnost serdechnogo ritma u pacientov s sindromom obstruktivnogo apnoje sna, pervichnym hrapom i ishemicheskoy bolezni serdca [Heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome, primary snoring and ischemic heart disease]. *Izvestija Nacionalnoj akademii nauk Belarusi. Serija medicinskih nauk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series]. 2018;15(3):286-292. doi:10.29235/1814-6023-2018-15-3-286-292. (Russian).
 6. Mitkovskaya NP, Grigorenko EA, Lazar EA, Pinchuk AF. Klinicheskaja harakteristika sindroma obstruktivnogo apnoje sna kak faktora riska ishemicheskoy bolezni serdca [Clinical characteristics of obstructive sleep apnea as a risk factor of coronary heart disease]. *Voennaja medicina* [Military medicine]. 2013;1:127-133. (Russian).
 7. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Arakelyan MG, Lifanova LS, Shlyappo MA, Alexandrova SA, Makarenko VN. Jepikardialnyj zhir i fibrilljacija predserdij: rol profibrogennyh mediatorov [Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrogenic Mediators]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2018;58(7):59-65. doi:10.18087/cardio.2018.7.1014. (Russian).
 8. Katoh Y, Nakazato Y. Can we predict electroanatomical remodeling of left atrium in patients with non- valvular atrial fibrillation by transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1? *Circ. J.* 2011;75(3):536-537. doi: 10.1253/circj.cj-11-0071.
 9. Драпкина ОМ, Емельянов АВ. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение [Fibrosis and atrial fibrillation – mechanisms and treatment]. *Артериальная гипертензия* [Arterial Hypertension]. 2013;19(6):487-494. (Russian).
 10. Hopps E, Lo Presti R, Montana M, Canino B, Calandrino V, Caimi G. Analysis of the correlations between oxidative stress, gelatinases and their tissue inhibitors in the human subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015;66(6):803-810.
 11. Fang X, Chen J, Wang W, Feng G, Li X, Zhang X, Zhang Y, Zhang J, Xu Z, Tai J, Ni X. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep Med.* 2020;67:110-119. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1247.
 12. Ramos P, Rubies C, Torres M, Batlle M, Farre R, Brugada J, Montserrat JM, Almendros I, Mont L. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir. Res.* 2014;15(1):54. doi:10.1186/1465-9921-15-54.
 13. Belaidi E, Morand J, Gras E, Pépin JL, Godin-Ribuot D. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications. *Pharmacol. Ther.* 2016;168:1-11. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.07.010.
 14. Юшкевич ЕК, Митковская НР, Григоренко ЕА, Патеюк ИВ. Нейрогуморальные маркеры кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне [Neurohumoral markers of cardiovascular risk in the patients with obstructive sleep apnea syndrome].

- Medicinskij zhurnal* [Medical Journal]. 2016;2(56):53-57. (Russian).
15. Khalyfa A, Gozal D. Connexins and Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Curr. Sleep Med. Rep.* 2018;4(4):300-311. doi:10.1007/s40675-018-0130-7.
 16. Hoppes E, Canino B, Montana M, Calandrino V, Urso C, Lo Presti R, Caimi G. Gelatinases and their tissue inhibitors in a group of subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016;62(1):27-34. doi:10.3233/CH-151928.
 17. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Pulm. Med.* 2014;2014:930535. doi.org/10.1155/2014/930535.
 18. Adegunsoye A, Balachandran J. Inflammatory response mechanisms exacerbating hypoxemia in coexistent pulmonary fibrosis and sleep apnea. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:510105. doi: 10.1155/2015/510105.

THE IMPACT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME ON THE LEVELS OF TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 AND HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1A IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

Balabanovich T. I., Shyshko V. I., Shulika V. R.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is associated with increased incidence and progression of atrial fibrillation (AF). Experimental studies indicate that OSAHS can modify the cardiac extracellular matrix (ECM). However, significant mechanisms of cardiac remodeling in AF patients with OSAHS have not been uncovered.

The aim: to evaluate the impact of OSAHS on serum levels of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in AF patients with ischemic heart disease (IHD) and/or arterial hypertension (AH), suffering from OSAHS.

Material and methods. We examined 140 non-valvular AF patients with IHD and/or AH. Cardiorespiratory monitoring was conducted in the studied subjects and they were divided into 2 groups according to the presence of OSAHS: group 1 – non-OSAHS patients; group 2 – patients with OSAHS. Serum levels of TIMP-1 and HIF-1 α were assayed using commercially available ELISA kit.

Results. The patients with OSAHS had higher levels of TIMP-1 and HIF-1 α than non-OSAHS patients ($p < 0.05$). The levels of TIMP-1 and HIF-1 α positively correlated with the severity of OSAHS, as well as with the degree of atrial dilatation and left ventricular hypertrophy ($p < 0.05$). Multiple regression showed a link between the levels of TIMP-1, HIF-1 α and the respiratory disturbance index ($\beta = 0.418$; $p < 0.001$ and $\beta = 0.697$; $p < 0.001$ respectively).

Conclusion. Presence of OSAHS in AF patients with IHD and/or AH is associated with increased serum levels of TIMP-1 and HIF-1 α , and thus modifies the ECM of cardiovascular tissues.

Keywords: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, HIF-1 α , TIMP-1

For citation: Balabanovich TI, Shyshko VI, Shulika VR. The impact of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome on tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and hypoxia inducible factor-1 α levels in atrial fibrillation patients. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(3):264-270. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-264-270>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee

Об авторах / About the author

*Балабанович Татьяна Игоревна / Balabanovich Tatiana, e-mail: TatiBo1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5552-8764

Шишко Виталий Иосифович / Shyshko Vitaly, e-mail: vshyshko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8244-2747

Шулика Валентина Ришардовна / Shulika Valentina, e-mail: valentina_sh67@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 24.03.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 15.05.2020