

Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна

Осипова О. А.^{1,2}, Гостева Е. В.^{1,3}, Петричко Т. А.⁴, Пономаренко Т. Н.¹, Букатов В. В.¹, Шепель Р. Н.², Васильева Л. В.³, Крышка А. А.¹, Сердюкова А. В.¹, Брижанева А. С.¹

¹ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж; ⁴КГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения" Министерства здравоохранения Хабаровского края. Хабаровск, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

Материал и методы. В исследование включено 195 пациентов со стабильной ИБС, из которых 63 без ОАС и 132 больных ИБС с ОАС. Средний возраст пациентов составил 63,4±3,7 года. Оценку биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления проводили, определяя концентрацию матриксной металлопротеиназы (ММП)-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и рассчитывая индексы: NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (тромбоциты/лимфоциты). Эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу.

Результаты. Установлено отсутствие статистически значимых различий по показателям системного воспаления (MCP-1, индексы NLR, PLR) между группой пациентов с ИБС и ИБС с легкой степенью ОАС, и достоверно более высокий уровень MCP-1, индексов NLR, PLR при более тяжелых формах ОАС. У пациентов ИБС с тяжелой формой ОАС эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ диагностирован у 75% лиц, в то время как концентрический — всего у 25%.

Заключение. У больных стабильной ИБС установлено, что чем тяжелее ОАС, тем более выражено системное воспаление (MCP-1, NLR, PLR) и в большем проценте случаев имеет место эксцентри-

ческая гипертрофия ЛЖ, что, возможно, связано с дисбалансом маркеров фиброза (высокой концентрацией ММП-9 при почти неизменном уровне тканевого ингибитора ММП-1).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ сна, системное воспаление, обмен коллагена, ремоделирование миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/10-2023

Рецензия получена 13/11-2023

Принята к публикации 27/11-2023



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Петричко Т. А., Пономаренко Т. Н., Букатов В. В., Шепель Р. Н., Васильева Л. В., Крышка А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С. Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3819. doi:10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova_75@inbox.ru

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры кардиологии с курсом аритмологии и интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Петричко Т. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-1770-3370, Пономаренко Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-4056-0765, Букатов В. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1122-1816, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Васильева Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9900-556X, Крышка А. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0009-3274-7217, Сердюкова А. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4068-880X, Брижанева А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X].

Role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Osipova O. A.^{1,2}, Gosteva E. V.^{1,3}, Petrichko T. A.⁴, Ponomarenko T. N.¹, Bukatov V. V.¹, Shepel R. N.², Vasilyeva L. V.³, Kryshka A. A.¹, Serdyukova A. V.¹, Brizhaneva A. S.¹

¹Belgorod National Research University, Belgorod; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ⁴Institute for Continuing Education of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia

Aim. To study the relationship of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation with left ventricular (LV) remodeling in patients with stable coronary artery disease (CAD) and obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. The study included 195 patients with stable CAD, of which 63 without OSA and 132 patients with combination of CAD and OSA. The mean age of patients was 63,4±3,7 years. Biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation were assessed by determining the concentration of matrix metalloproteinase (MMP)-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and calculating the neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). Echocardiography was performed according to a standard protocol.

Results. There were no significant differences in systemic inflammation parameters (MCP-1, NLR, PLR) between the group of patients with CAD and CAD with mild OSA and a significantly higher level of MCP-1, NLR, PLR in more severe OSA. In patients with CAD and severe OSA, the eccentric LV remodeling was diagnosed in 75% of individuals, while the concentric type was diagnosed in only 25%.

Conclusion. In patients with stable CAD, the more severe the OSA, the more pronounced systemic inflammation (MCP-1, NLR, PLR), and there are higher proportion of eccentric LV hypertrophy, which may be associated with an imbalance of fibrosis markers (high concentration of MMP-9 with an almost unchanged level of tissue inhibitor of MMP-1).

Keywords: coronary artery disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation, collagen metabolism, myocardial remodeling.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Petrichko T. A. ORCID: 0000-0003-1770-3370, Ponomarenko T. N. ORCID: 0009-0007-4056-0765, Bukatov V. V. ORCID: 0000-0002-1122-1816, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-0002-9900-556X, Kryshka A. A. ORCID: 0009-0009-3274-7217, Serdyukova A. V. ORCID: 0000-0003-4068-880X, Brizhaneva A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X.

*Corresponding author: osipova_75@inbox.ru

Received: 27/10-2023

Revision Received: 13/11-2023

Accepted: 27/11-2023

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Petrichko T. A., Ponomarenko T. N., Bukatov V. V., Shepel R. N., Vasilyeva L. V., Kryshka A. A., Serdyukova A. V., Brizhaneva A. S. Role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3819. doi:10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ

ИАГ — индекс апноэ-гипноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОАС — обструктивное апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ЭКГ — электрокардиография, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне, приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока и оказывает влияние на тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний.
- При ОАС перемежающаяся гипоксия приводит к повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных стабильной ишемической болезнью сердца с ОАС степень системного воспаления выше при более тяжелом течении ОАС.
- Дисбаланс соотношения маркеров фиброза ММП-9/ТИМП-1 (матриксная металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1) у больных ишемической болезнью сердца с наличием ОАС отражается в увеличении количества пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования левого желудочка.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-disordered breathing type, results in reduced or absent airflow and influences the severity of cardiovascular disease.
- In OSA, intermittent hypoxia leads to increased levels of circulating inflammatory markers.

What might this study add?

- In patients with stable coronary artery disease and OSA, the severity of systemic inflammation is higher with more severe OSA.
- An imbalance in matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 ratio in patients with coronary artery disease and OSA is reflected in an increase in the number of patients with an eccentric left ventricular remodeling.

Введение

Среди всех заболеваний в Российской Федерации, ведущих к высокой смертности, лидирующее положение занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), ее вклад в структуру смертности составляет 52,6% [1]. Исследования показали, что у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность выше по сравнению с общей популяцией [2], именно поэтому эта группа пациентов в последнее десятилетие привлекает особое внимание медицинского сообщества. В ряде перекрестных исследований сообщалось о связи ОАС с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ИБС [3]. Эпидемиологические исследования установили эти ассоциации, однако патогенетические механизмы, объясняющие связь между ОАС и ССЗ остаются до конца не известными, в связи с чем, активно продолжаются экспериментальные и клинические исследования, которые, возможно, представят полные данные о механизмах, лежащих в основе осложнений ОАС.

Предполагается, что гипоксия, которая развивается вследствие сужения или коллапса верхних дыхательных путей, имеет первостепенное значение для реализации патофизиологических механизмов развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при ОАС за счет симпатической активации, окислительного стресса и системного воспаления [4].

ОАС связано с мультисистемным поражением органов-мишеней вследствие микро- и макрососудистых изменений, приводящих к каротидному и коронарному атеросклерозу, повышенной жесткости артерий, повреждению сетчатки, микроальбуминурии и ремоделированию сердца. Последнее включает гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), а также диастолическую и систолическую дисфункцию сердца [5].

Кроме того, активация симпатической нервной системы при ОАС способствует сужению периферических сосудов, и вызывает повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Системная гипертензия также может способствовать гипертрофии сердца, диастолической дисфункции и потенциально привести к сердечной недостаточности [6]. Кроме того, повышенное отрицательное внутригрудное давление, вызванное окклюзией дыхательных путей и, как следствие, повышенным дыхательным усилием, создает дополнительную механическую нагрузку на сердце, что приводит к прогрессированию сердечного ремоделирования [7].

Воспалительные процессы играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистой системы, в то же время маркеры воспаления (цитокины, хемокины), связанные с сердечно-сосудистым

риском, повышены и у пациентов с ОАС. В связи с этим прилагаются усилия по выяснению причинно-следственных связей между ОАС и воспалительными процессами. Хроническая перемежающаяся гипоксия и фрагментация сна усиливают хроническую воспалительную реакцию, таким образом, хроническое стимулирование иммунной системы может играть существенную роль в патогенезе ОАС [8]. При воспалении стимулируется продукция цитокинов и хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [9].

При воспалении нарушается баланс между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их ингибиторами. Следует отметить, что гипотеза дополнительного участия маркеров фиброза, в частности ММП, в патогенетических механизмах и возможного использования их как маркеров хронической проходящей гипоксии, представляется новым и актуальным направлением [10].

Результаты исследований на культурах клеток человека и животных показали, что экспрессия, секреция и активность ММП индуцируются в условиях гипоксии [11], что позволяет предположить потенциальную роль ММП в развитии фиброза миокарда у пациентов с ОАС. Дисрегуляция функционирования ММП-9 сопряжена с развитием многих патологических состояний, в т.ч. ССЗ [12, 13]. Ингибирование протеолитической активности ММП осуществляется за счет связывания специфического тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) с активным доменом ММП-9. Баланс между ММП-9 и ТИМП-1 определяет фактическую активность фермента и контролирует деградацию внеклеточного матрикса [13, 14]. Установлено, что уровень ТИМП-1 четко связан с тяжестью ОАС и не зависит от возраста, пола, индекса массы тела или сопутствующих ССЗ и цереброваскулярных заболеваний [15].

Цель исследования — изучить взаимосвязь биомаркеров фиброза миокарда и системного воспаления с ремоделированием ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС и ОАС.

Материал и методы

В одномоментное когортное исследование, проведенное на базе областной клинической больницы святителя Иоасафа (г. Белгород) и городской поликлиники № 18 (г. Воронеж) с мая 2021 по июнь 2023г включено 195 пациентов со стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 3,7$ года, из них 155 (79,5%) мужчин и 40 (20,5%) женщин. Контрольную группу составили 36 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, без клинически выраженных ССЗ.

Критерии включения: 1) стабильная стенокардия функционального класса 1-2; 2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: 1) возраст <50 лет; 2) хроническая сердеч-

Таблица 1

Демографическая характеристика и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)
Возраст, лет	62 (59; 64)	62 (58; 65)	64 (60; 69)
Пол (%), (м/ж)	26/10 (72,2/27,8)	52/11 (82,5/17,5)	103/29 (78/22)
ИМТ, кг/м ²	25,2±1,7	28,1±1,5	32,4±2,1 [#]
ЧСС, уд./мин	65±3,0	72±3,0	80±2,0 [#]
Стаж ИБС, лет (M±SD)	–	7,6±2,3	7,8±2,2
Наличие АГ, абс. (%)	–	50 (79,4)	132 (100) ^{##}
Наличие СД 2 типа, абс. (%)	2 (5,6)	17 (27,0)	49 (37,1) [#]
Наличие ХБП, абс. (%)	4 (11,1)	16 (25,4)	38 (28,8)
Наличие ФП, абс. (%)	0	7 (11,1%)	32 (24,2) [#]
Табакокурение, абс. (%)	12 (33,3)	37 (58,7)	83 (62,9)
Индекс пачка/лет, (M±SD)	11,0±1,5	11,5±2,0	12,0±2,0
Дислипидемия, абс. (%)	11 (30,6)	63 (100)	132 (100)
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%)	8 (22,2)	40 (63,5)	90 (68,2)

Примечание: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$ – между группами 2 и 3. АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, м/ж – мужчины/женщины, ОАС – обструктивное апноэ сна, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association); 3) инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; 4) острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в предыдущие 6 мес.; 5) тяжелые поражения печени, почек; 6) онкозаболевания в анамнезе.

Диагноз ИБС установлен в соответствии с рекомендациями 2020г [16]. ОАС диагностировали в соответствии с рекомендациями [17], уровень тяжести ОАС оценивали по частоте возникновения респираторных событий: легкая степень ≥ 5 , но < 15 событий в час; умеренная ≥ 15 , но < 30 событий в час; тяжелая ≥ 30 событий в час. Синдром ОАС диагностирован, если ОАС сопровождается симптомами дневной сонливости, которая обычно определяется с использованием шкалы сонливости Эпворта (ESS) с порогом в 10 баллов (максимум 24).

Забор крови проводили в утренние часы из локтевой вены. Определение концентрации в плазме крови ММР-9, ТИМР-1, МСР-1 проводили методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре BioRad xMark со спектральным диапазоном длины волны 200-1000 нм, шагом установки длины волны 1 нм, диапазоном измерений 0-4 ед. оптической плотности, с использованием высокочувствительных наборов – матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9, Human ELH-MMP9-1 (ELISA Kit, RayBiotech Inc., Китай), ELH-TIMP1-1 (ELISA Kit, RayBiotech Inc., Китай) (ТИМР-1), моноцитарный хемотаксический фактор-1 ProcartaPlex Human MCP-1 SIMPLEX (ELISA Kit, Affymetrix (eBioscience), США). Размораживание плазмы проводилось однократно непосредственно перед исследованием.

Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов. Рассчитывали индексы: NLR (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов): $NLR = N/L$; PLR – соотношение абсолютного количества тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L), по формуле $PLR = P/L$.

Эхокардиографию проводили на сканерах Vivid-7 (Израиль) и MyLab 70 (Италия) по стандартному протоколу. Исследование проводили в положении больного лежа на левом боку в стандартных позициях с оценкой размерных, объемных и скоростных показателей ЛЖ.

Диагностика стабильной ИБС проводилась с помощью нагрузочной электрокардиографии (ЭКГ). Диагностическим ЭКГ-признаком ишемии является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ продолжительностью, по крайней мере, 0,06-0,08 сек от точки в одном или более ЭКГ-отведении и появления типичной стенокардии умеренной и высокой интенсивности.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 2016. Оценивали нормальность распределения непрерывных данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для их сравнения применяли независимый выборочный T-критерий Непрерывные переменные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Значение $p < 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ОАС. Первую группу составили 63 пациента с ИБС без ОАС, вторую – 132 пациента с ИБС и ОАС. Основные анамнестические данные и проводимая фармакотерапия представлены в табли-

Таблица 2

Показатели системного воспаления и обмена коллагена в изучаемых группах больных (Me, Q25; Q75)

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)		
			5≤ ИАГ >15 событий в час (n=52)	15≥ ИАГ <30 событий в час (n=44)	ИАГ ≥30 событий в час (n=36)
			1	2	3
МСР-1, пг/мл	56,8 (36,3;72,9)	88,2 (69,4;104,1)**	93,4 (80,9;114,7)	121,2 (95,3;139,0)&&	147,6 (126,2;161,7)^^
Индекс NLR	1,7 (1,2; 2,2)	1,8 (1,3;2,5)	1,8 (1,4;2,6)	2,1 (1,5; 2,8)&	2,9 (2,2; 3,5)^^
Индекс PLR	111,4 (85,2;128,3)	126,5 (89,8;160,9)*	134,1 (109,9;165,7)	172,2 (139,1;199,5) &&	221,9 (189,2;263,8)^^
ММП-9, нг/мл	29,3 (13,6;56,1)	42,4 (24,9;75,3)**	45,2 (25,7; 76,1)	57,3 (32,4;83,7)&&	68,0 (47,9;104,3)^
ТИМП-1, нг/мл	82,9 (53,2;197,2)	116,0 (45,0;159,7)**	123,5 (67,8;162,1)	134,1 (80,3;150,4)&	138,4 (76,9;152,7)
ММП-9/ ТИМП-1, у.е.	0,35 (0,14;0,42)	0,37 (0,24;0,55)	0,37 (0,28;0,56)	0,43 (0,38;0,58)&	0,49 (0,39;0,62)^

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01 — между группой 1 и 2; # — p<0,05; ## — ир<0,01 — между 2 и 3; & — p<0,05; && — p<0,01 между 3 и 4; ^ — p<0,05, ^^ — p<0,01 — между 4 и 5. ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОАС — обструктивное апноэ сна, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор ММП, у.е. — условные единицы, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 3

Типы геометрии ЛЖ у изучаемых групп пациентов (Me, Q25; Q75)

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)		
			5≤ ИАГ >15 событий в час (n=52)	15≥ ИАГ <30 событий в час (n=44)	ИАГ ≥30 событий в час (n=36)
			1	2	3
НГЛЖ, абс. (%)	30 (83,3)***	11 (17,5)	9 (17,3)	0	0
КРЛЖ, абс. (%)	4 (11,1)	18 (28,6)***	16 (30,8)	8 (18,2)&&&	4 (11,1)^^
КГЛЖ, абс. (%)	0	29 (46,0)***	23 (44,2)	16 (36,4)&&	5 (13,9)^^^
ЭГЛЖ, абс. (%)	2 (5,6)	5 (7,9)**	4 (7,7)	20 (45,4)&&&	27 (75,0)^^^

Примечание: ** — p<0,01; *** — p<0,001 — между группой 1 и 2; &&& — p<0,001; &&& — p<0,001 — между 3 и 4; ^^ — p<0,01, ^^ — p<0,001 — между 4 и 5. ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОАС — обструктивное апноэ сна, ЛЖ — левый желудочек, НГ — нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

це 1. Пациенты группы 2 (ИБС при наличии ОАС) имели более высокие показатели индекса массы тела ($\Delta 13,3\%$, $p<0,05$) и частоты сердечных сокращений ($\Delta 10,0\%$, $p<0,05$), чаще страдали сахарным диабетом 2 типа ($\Delta 27,2\%$, $p<0,01$), артериальной гипертонией ($\Delta 20,6\%$, $p<0,01$) и фибрилляцией предсердий ($\Delta 13,1\%$, $p<0,05$) по сравнению с пациентами с ИБС без ОАС.

Мы проверили гипотезу о том, что дисбаланс между уровнями ММП-9 и ТИМП-1 связан с тяжестью ОАС. Для этого группу 2 разделили на три подгруппы в зависимости от тяжести ОАС легкая степень — 52 чел., средняя — 44 чел., тяжелая — 36 чел. Показатели системного воспаления и фиброза миокарда в изучаемых группах больных представлены в таблице 2. Установлено отсутствие достоверной разницы по показателям системного воспаления (МСР-1, индекс NLR, PLR) и фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1) между группой пациентов с ИБС и подгруппой ИБС при наличии ОАС легкой степени. В то же время, в подгруппе средней тяжести ОАС уровень МСР-1 был выше на 22,9% ($p<0,01$), NLR на 14,3% ($p<0,05$),

PLR на 22,1% ($p<0,01$), ММП-9 на 21,1% ($p<0,01$), ТИМП-1 на 7,9% ($p<0,05$) по сравнению с пациентами с легкой степенью ОАС. В подгруппе тяжелой степени ОАС показатели МСР-1 были выше на 17,9% ($p<0,01$), NLR на 27,6% ($p<0,01$), PLR на 22,4% ($p<0,01$), ММП-9 на 12,9% ($p<0,05$) по сравнению с показателями пациентов из подгруппы средней тяжести. При оценке соотношения ММП-9/ТИМП-1 статистически значимых различий между контрольной группой, пациентами ИБС без ОАС и ИБС с легкой степенью ОАС не выявлено, в то время как при средней тяжести ОАС соотношение ММП-9/ТИМП-1 выше на 14,0% ($p<0,05$) по сравнению с легкой степенью, и на 12,2% ($p<0,05$) при тяжелой степени по сравнению со средней степенью тяжести ОАС.

Результаты анализа структуры и геометрии ЛЖ представлены в таблице 3. Установлено, что нормальную геометрию ЛЖ пациенты с ИБС и при коморбидности ИБС с легкой формой ОАС имели с одинаковой частотой. В подгруппах пациентов ИБС со средней и тяжелой степенью ОАС лиц с нормальной геометрией ЛЖ не было. Концентри-

ческое ремоделирование ЛЖ у пациентов со средней тяжестью ОАС на 40,9% встречалось чаще по сравнению с легкой ОАС ($p < 0,001$), а при тяжелой степени — на 39,0% чаще, чем при средней степени тяжести ОАС у лиц с ИБС ($p < 0,01$). Концентрическая гипертрофия ЛЖ на 17,6% встречалась чаще у пациентов со средней степенью тяжести, чем при легкой ($p < 0,01$), а при тяжелой степени — на 61,8% чаще, чем при средней степени тяжести ($p < 0,001$). Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась чаще на 83,0% у пациентов со средней степенью тяжести, чем при легкой ($p < 0,001$), а при тяжелой степени — на 39,5% чаще, чем при средней степени тяжести ($p < 0,01$). Таким образом, среди пациентов со стабильной ИБС (74,6%) и пациентов с ИБС с легкой степенью ОАС (75%) преобладали лица с концентрическим типом ремоделирования миокарда ЛЖ, при средней степени тяжести ОАС концентрический тип имели 54,6% лиц, и 45,4% — эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. У пациентов с ИБС с тяжелой формой ОАС эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ имели 75% лиц, в то время как концентрический — всего 25%.

Обсуждение

На сегодняшний день патофизиологические механизмы, связывающие ОАС и ССЗ, остаются не до конца изученными. Одним из звеньев, связывающих эти состояния, является системное воспаление, поскольку провоспалительные цитокины вовлечены в регуляцию сна.

Nadeem R, et al. (2013), изучив стандартизированные средние различия (standardized mean difference, SMD), составившие для высокочувствительного С-реактивного белка 1,77, для фактора некроза опухоли α (TNF- α) — 1,03, для интерлейкина-6 (IL-6) — 2,16, для IL-8 — 4,22, подтвердили предположение о том, что ОАС является провоспалительным состоянием [18]. Одним из наиболее значимых хемокинов, активирующих моноциты и другие иммунные клетки, активно участвующие в воспалении, является MCP-1. В литературе нет однозначного мнения о связи между ОАС и уровнями MCP-1 в крови, в частности, в то время как некоторые исследования показали высокие уровни MCP-1 в сыворотке/плазме крови у пациентов с ОАС по сравнению с контрольной группой [19], другие исследования, напротив, не смогли подтвердить такую закономерность [20] или представили противоположные результаты [21]. В метаанализе Imani MM, et al. (2022) [22], который включал одиннадцать исследований, уровни MCP-1 в сыворотке/плазме крови у пациентов с ОАС были выше, чем в контрольной группе (SMD=0,81; $p=0,0007$), а также у лиц с тяжелым ОАС по сравнению с пациентами с легким и средней тяжести ОАС (SMD=0,42; $p < 0,0001$) [22].

В нашей предыдущей работе было установлено, что у пациентов со стабильной ИБС и ОАС выраженность системного воспаления выше, что отражается в более высоких индексах нейтрофилы/лимфоциты, моноциты/лимфоциты, тромбоциты/лимфоциты и тромбоциты \times нейтрофилы/лимфоциты [23], однако не был представлен анализ в зависимости от степени тяжести ОАС. В настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие достоверных различий по показателям системного воспаления (MCP-1, индексы NLR, PLR) между группой пациентов с ИБС и ИБС с легкой степенью ОАС и установлен более высокий уровень MCP-1, индексов NLR, PLR при ОАС средней и тяжелой степени.

Таким образом, при хронической перемежающейся гипоксии и фрагментации сна происходит активация системной воспалительной реакции; следовательно, хронически стимулируемая иммунная система может играть существенную роль в патогенезе ОАС.

Значимым элементом воспалительного процесса является дисрегуляция белков внеклеточного матрикса. Воспалительный стресс индуцирует выработку протеолитических ферментов (т.е. протеиназ) внутриклеточно. Протеиназы в первую очередь расщепляют коллаген, ламинин и эластин. Имеются убедительные доказательства того, что уровни MMP-9 и TIMP-1 повышены у пациентов с ОАС, системной гипертензией, инфарктом миокарда и хронической ИБС [24, 25]. Любой дисбаланс между синтезом и деградацией коллагена может привести к его аномальному дополнительному отложению в различных тканях. В проведенном нами исследовании установлен сопоставимый уровень MMP-9 и TIMP-1, а также их соотношения в сыворотке крови у пациентов со стабильной ИБС и ИБС с легким ОАС ($p > 0,05$). Содержание MMP-9 ($p < 0,01$), TIMP-1 ($p < 0,05$) и соотношение MMP-9/TIMP-1 были достоверно выше в подгруппе с ОАС средней тяжести по сравнению с легкой степенью ОАС ($p < 0,05$). Самые высокие значения MMP-9 установлены у пациентов с тяжелым течением ОАС. В то же время выявлено отсутствие достоверных различий в содержании в сыворотке крови TIMP-1 между подгруппой средней тяжести и тяжелого течения ОАС. При этом максимально выраженный дисбаланс между синтезом и деградацией коллагена (MMP-9/TIMP-1) имели пациенты с тяжелым течением ОАС. Таким образом, у пациентов с ИБС, имеющих ОАС средней и тяжелой степени, обнаружены более высокие, значения MCP-1, NLR, PLR, MMP-9 по сравнению с пациентами без ОАС и с легкой степенью ОАС, что свидетельствует о существенном дисбалансе между процессами синтеза и деградации коллагена у этих больных.

Ремоделирование — это непрерывный, процесс, который приводит к увеличению жесткости стенок крупных кровеносных сосудов и миокарда, что, в конечном итоге, увеличивает риск системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, соответственно [26]. Несмотря на имеющиеся доказательства взаимосвязи между ССЗ и нарушениями дыхания во сне, данные о вкладе степени тяжести ОАС в патогенетические механизмы усугубления ИБС до конца не изучены и носят противоречивый характер. Так, результаты исследования Sleep Heart Health Study подтверждают наличие взаимосвязи между ОАС и гипертрофией ЛЖ в зависимости от индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), степени десатурации кислорода во время сна [27]. В то же время, в работе Yamagushi T, et al. связи ИАГ и гипертрофии ЛЖ обнаружено не было [28]. В настоящем исследовании установлено, что чем тяжелее нарушения ОАС, тем больше пациентов имели эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

С внедрением эхокардиографии в широкую клиническую практику стало возможным изучение процесса структурно-функциональной перестройки миокарда при ССЗ. Исследования, посвященные ре-

моделированию миокарда при артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности установили, что изменения камер сердца — не только адаптивный процесс, но и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Однако в работах, посвященных особенностям ремоделирования миокарда у больных ИБС, изучение нарушения структуры и геометрии ЛЖ при коморбидности с ОАС в зависимости от степени тяжести ОАС проводилось редко.

Заключение

У больных стабильной ИБС установлено, что чем тяжелее ОАС, тем более выражено системное воспаление (MCP-1, NLR, PLR) и в большем проценте случаев имеет место эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, что возможно связано с выраженным дисбалансом маркеров фиброза миокарда (высокой концентрацией ММП-9, при почти неизменном уровне ТИМП-1).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Smelov PA, Nikitina SY, Ageeva LI, et al. Zdravookhranenie v Rossii. 2021: Stat.sb./Rosstat. M., 2021. 171 p. (In Russ.) Смелов П. А., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. и др. Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
- Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Zvartau NE, et al. Prognostic value of obstructive sleep apnea syndrome: intermediate results of a five-year prospective observation. Arterial Hypertension. 2011;17(1):10-6. (In Russ.) Свирияев Ю. В., Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э. и др. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения. Артериальная гипертензия. 2011;17(1):10-6. doi:10.18705/1607-419X-2011-1.
- Agaltsov MV, Drapkina OM. Relation of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2405. (In Russ.) Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2405. doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.
- Larina VN, Mironova TN, Yelfimova EM, et al. Possibility of early detection of obstructive sleep breathing disorders at the outpatient stage. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):38-45. (In Russ.) Ларина В. Н., Миронова Т. Н., Елфимова Е. М. и др. Возможность раннего выявления нарушений дыхания во сне обструктивного характера на амбулаторном этапе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):38-45. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-38-45.
- Yakovlev AV, Efremov IA, Ryabikov AN, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Arterial Hypertension. 2023;29(2):164-74. (In Russ.) Яковлев А. В., Ефремов И. А., Рябиков А. Н. и др. Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):164-74. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-74.
- Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in chronic heart failure: a cardiologist's view. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):78-82. (In Russ.) Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):78-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
- Brodovskaya TO, Grishchenko OO, Grishina IF, Peretolchina TF. Features of cardiac remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the concept of early aging. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):27-34. (In Russ.) Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):27-34. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-27-34.
- Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. Kardiologija. 2021;61(11):77-88. (In Russ.) Гракова Е. В., Яковлев А. В., Шилов С. Н. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. Кардиология. 2021;61(11):77-88. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1615.

9. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B): 107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
10. Traxdorf M, Haferkamp J, Messbacher ME, et al. TIMP-1 as a biomarker in obstructive sleep apnea: screening, monitoring, risk stratification, and a step towards precision medicine. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2023;27(4):1374-83. doi:10.26355/eurrev_202302_31374.
11. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome *BioMed Res Int.* 2018;2018:1569701. doi:10.1155/2018/1569701.
12. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZhY, et al. Effect of pharmacotherapy on the dynamics of markers of collagen metabolism in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction on the background of ischemic heart disease in older age groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
13. Osipova OA, Gosteva EV, Golivets TP, et al. Dynamics of myocardial fibrosis markers in the use of beta-adrenoblockers and mineralocorticoid receptor antagonist in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction of ischemic genesis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3068. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П. и др. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):3068. doi:10.15829/1728-8800-2021-3068.
14. Polunina OS, Aksenov AI. Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling. *Astrakhan Medical Journal.* 2016;11(2):42-57. (In Russ.) Полунина О. С., Аксенов А. И. Роль белков-матриксина и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал.* 2016;11(2):42-57.
15. Peker Y, Akdeniz B, Altay S, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases: where are we? *Anatol J Cardiol.* 2023;27(7):375-89. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2023.3307.
16. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.2020.
17. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. *Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. *Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). Эффективная фармакотерапия.* 2018;(35):34-45.
18. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:1003-12. doi:10.5664/jcsm.3070.
19. Kong D, Qin Z, Wang W, Kang J. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation. *Clin. Invest. Med.* 2017;40:E25-33. doi:10.25011/cim.v40i1.28051.
20. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, et al. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight.* 2017;2:17. doi:10.1172/jci.insight.94379.
21. Silva WA, Almeida-Pititto B, Santos RB, et al. Obstructive sleep apnea is associated with lower adiponectin and higher cholesterol levels independently of traditional factors and other sleep disorders in middle-aged adults: The ELSA-Brasil cohort. *Sleep Breath.* 2021;25:1935-44. doi:10.1007/s11325-021-02290-7.
22. Imani MM, Sadeghi M, Mohammadi M, et al. Association of Blood MCP-1 Levels with Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2022;58(9):1266. doi:10.3390/medicina58091266.
23. Osipova OA, Gosteva EV, Zhernakova NI, et al. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(9):3705. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705.
24. Mashaqi S, Mansour HM, Alameddin H. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(3):567-91. doi:10.5664/jcsm.8928.
25. Aksenov AI, Polunina OS, Myasoedova EI. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors of patients with chronic ischemia disease. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2016;(4):64-9. (In Russ.) Аксенов А. И., Полунина О. С., Мясоедова Е. И. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;(4):64-9.
26. Yafarova AA, Kiselev AR, Sheptulina AF, Drapkina OM. Modern ideas about the role of galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3546. (In Russ.) Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546.
27. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2008;117:2599-607. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.17892.
28. Yamagushi T, Takata Y, Usui Y, et al. Nocturnal Intermittent Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Hypertension.* 2016;29:372-8. doi:10.1093/ajh/hpv115.