

Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне

Яковлев А. В.¹, Чернышёв Р. С.¹, Сахончик К. С.¹, Шилов С. Н.¹, Гракова Е. В.², Копьева К. В.², Тепляков А. Т.², Ефремов И. А.¹, Кесслер М. С.¹, Яковлева Н. Ф.¹, Гребенкина И. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучение ассоциаций полиморфизма гена фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha, HIF-1α) (rs11549465), с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) средней и тяжелой степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включены 76 мужчин с СНсФВ и СОАС. Пациентам проводили полисомнографическое исследование, расчет индекса апноэ/гипопноэ, эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, оценивали уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). С помощью полимеразной цепной реакции анализировали полиморфизмы гена HIF1A (rs11549465). Через 12 мес. наблюдения оценивали характер клинического течения ХСН.

Результаты. Генотип Т/Т гена HIF1A ассоциировался с высоким риском прогрессирования ХСН (p=0,004), развития наджелудочковой экстрасистолии (p=0,004) и фибрилляции предсердий (p=0,039). Носительство генотипа Т/Т было ассоциировано с тяжелым течением СОАС (p=0,006) и повышением уровня NT-proBNP (p=0,044), а также коррелировало с отдельными эхокардиографическими показателями ремоделирования миокарда.

Заключение. Наличие генотипа Т/Т гена HIF1A взаимосвязано с тяжестью СОАС и повышенной активностью NT-proBNP, а также с выраженностью ремоделирования левых и правых камер сердца.

Носительство данного генотипа ассоциировалось с неблагоприятным характером течения ХСН и повышенным риском развития фибрилляции предсердий у больных с СНсФВ и СОАС.

Ключевые слова: полиморфизм, HIF1A, HIF-1α, хроническая сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ, генотип, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2022

Рецензия получена 31/05-2022

Принята к публикации 28/06-2022



Для цитирования: Яковлев А. В., Чернышёв Р. С., Сахончик К. С., Шилов С. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Ефремов И. А., Кесслер М. С., Яковлева Н. Ф., Гребенкина И. А. Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3276. doi:10.15829/1728-8800-2022-3276. EDN XCGBJC

Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea

Yakovlev A. V.¹, Chernyshev R. S.¹, Sakhonchik K. S.¹, Shilov S. N.¹, Grakova E. V.², Kopyeva K. V.², Teplyakov A. T.², Efremov I. A.¹, Kessler M. S.¹, Yakovleva N. F.¹, Grebenkina I. A.¹

¹Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the associations of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) gene polymorphism (rs11549465) with the clinical course of heart

failure (HF) with reserved ejection fraction (HFpEF) in patients with obesity and moderate and severe obstructive sleep apnea (OSA).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex-yak-card@mail.ru

Тел.: +7 (923) 239-87-90

[Яковлев А. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4763-0961, Чернышев Р. С. — студент, ORCID: 0000-0003-2414-2807, Сахончик К. С. — студент, ORCID: 0000-0002-3756-7292, Шилов С. Н. — д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7777-6419, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Ефремов И. А. — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-1704-2528, Кесслер М. С. — студентка, ORCID: 0000-0001-9176-5778, Яковлева Н. Ф. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-4736-6486, Гребенкина И. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-5563-2983].

Material and methods. The study included 76 men with HFpEF and OSAS. Patients underwent a polysomnography, echocardiography, and a 6-minute walk test. In addition, apnea/hypopnea index was calculated, and the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was assessed. *HIF1A* gene polymorphisms (rs11549465) were analyzed using polymerase chain reaction. After 12-month follow-up, the clinical course of HF was assessed.

Results. The T/T genotype of the *HIF1A* gene was associated with a high risk of HF progression ($p=0,004$), development of supraventricular premature beats ($p=0,004$) and atrial fibrillation ($p=0,039$). Carrying the T/T genotype was associated with severe OSA ($p=0,006$) and increased NT-proBNP ($p=0,044$), and also correlated with certain echocardiographic characteristics of myocardial remodeling.

Conclusion. T/T genotype of the *HIF1A* gene is associated with OSA severity and increased NT-proBNP, as well as with the severity of left and right heart remodeling. The carriage of this genotype was associated with an unfavorable course of HF and an increased risk of atrial fibrillation in patients with HFpEF and OSA.

Keywords: polymorphism, *HIF1A*, HIF-1 α , heart failure, obstructive sleep apnea, genotype, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Yakovlev A. V.* ORCID: 0000-0002-4763-0961, Chernyshev R. S. ORCID: 0000-0003-2414-2807, Sakhonchik K. S. ORCID: 0000-0002-3756-7292, Shilov S. N. ORCID: 0000-0002-7777-6419, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kop'eva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Efremov I. A. ORCID: 0000-0002-1704-2528, Kessler M. S. ORCID: 0000-0001-9176-5778, Yakovleva N. F. ORCID: 0000-0002-4736-6486, Grebenkina I. A. ORCID: 0000-0002-5563-2983.

*Corresponding author: alex-yak-card@mail.ru

Received: 17/04-2022

Revision Received: 31/05-2022

Accepted: 28/06-2022

For citation: Yakovlev A. V., Chernyshev R. S., Sakhonchik K. S., Shilov S. N., Grakova E. V., Kop'eva K. V., Teplyakov A. T., Efremov I. A., Kessler M. S., Yakovleva N. F., Grebenkina I. A. Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3276. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3276. EDN XCGBJC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПСГ — полисомнография, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, HIF — hypoxia-inducible factor (фактор, индуцируемый гипоксией), *HIF1A* — ген, кодирующий HIF-Subunit Alpha (HIF-1 α), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New York Heart Association.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Фактор, индуцированный гипоксией (HIF), является важным медиатором патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых осложнений синдрома обструктивного апноэ во сне, способствующих формированию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Степень экспрессии гена, кодирующего HIF-1 α (*HIF1A*), в значительной степени определяется его генетическим полиморфизмом.

Что добавляют результаты проведенного исследования?

- Носительство генотипа T/T гена *HIF1A*, ассоциированное с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне, в дальнейшем может быть использовано при стратификации риска и разработки персонализированной лечебной стратегии для этой когорты пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypoxia-induced factor (HIF) is an important mediator of pathogenetic mechanisms involved in the development of cardiovascular complications of obstructive sleep apnea, contributing to heart failure with preserved ejection fraction. The degree of HIF-1 α (*HIF1A*) gene expression is largely determined by genetic polymorphism.

What might this study add?

- HIF1A* gene T/T genotype carriage, associated with an unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea, can later be used in risk stratification and development of a personalized treatment strategy for this cohort of patients.

Введение

Одной из наиболее острых проблем современной практической кардиологии является лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), что связано с отсутствием на данный момент эффективных медикаментозных стратегий

лечения, обладающих высоким классом доказательности в отношении положительного влияния на прогноз [1, 2]. При этом распространенность СНсФВ в последние годы стремительно увеличивается, достигая 50% среди всех пациентов с ХСН [3]. В этих условиях особое значение играет надежный контроль коморбидной патологии у па-

циентов с СНсФВ в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (2020) [4]. Повышенный интерес исследователей вызывает сочетание СНсФВ с нарушениями дыхания во сне, в особенности — с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). По данным литературы распространенность СОАС среди пациентов с СНсФВ значительно превышает общепопуляционный уровень и ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом [5, 6]. Это объясняется общностью ряда патогенетических механизмов при данных состояниях: гиперактивацией симпатической нервной системы, окислительным стрессом, хроническим субклиническим воспалением.

Достижения современной молекулярной биологии позволяют проследить отдельные связи между снижением содержания кислорода и клеточным ответом на гипоксию. В качестве одного из универсальных медиаторов гипоксии в последние годы рассматривается фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF) [7]. При этом HIF отводят ключевую роль в контроле транскрипции генов, ответственных за переключение метаболизма с аэробного на анаэробный путь [8], а также инициации иммунного ответа с усилением фагоцитарной активности нейтрофилов и предотвращением их апоптоза в условиях гипоксии [9].

Активность ферментов регулируется соответствующим вариантом генотипа, определяющего их экспрессию. По имеющимся данным, экспрессия транскрипционного фактора HIF в значительной степени определяется его генетическим полиморфизмом, что в дальнейшем влияет на резистентность организма к гипоксии и может модифицировать течение целого ряда заболеваний [10].

В настоящее время установлены 34 однонуклеотидных полиморфизма в гене *HIF1A*, кодирующем субъединицу 1 α этого белка (HIF-1 α), которые были исследованы на наличие взаимосвязи с риском развития почти 50 различных патологических состояний [11]. Наиболее изученными полиморфными вариантами гена *HIF1A* являются rs11549465 C>T и rs11549467 T>C, первый из которых обуславливает замену пролина на серин в 582-й позиции белка, второй — аланина на треонин в 588-й позиции; и оба полиморфизма находятся в домене кислород-зависимой деградации [12]. Белок HIF-1 α с данными аминокислотными заменами обладает усиленной трансактивационной способностью в условиях гипоксии и чаще других известных полиморфизмов данного гена ассоциируется с рисками неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Например, оба представленных полиморфизма гена *HIF1A* ассоциированы с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда.

Учитывая роль гипоксии в патогенезе СОАС, в последние годы исследователи предпринимают активные попытки изучения роли HIF-1 α в развитии данного синдрома [13]. Результаты экспериментальных исследований на животных указывают на то, что HIF-1 α инициирует гиперсимпатикотонию и окислительный стресс [14]. Однако информация об изучении распространенности различных генотипов *HIF1A* у пациентов с СНсФВ и СОАС представлена в доступных литературных источниках в весьма ограниченном объеме. Между тем генетические исследования в данной когорте пациентов потенциально могли бы выявить возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) СОАС на самых ранних стадиях. Более того, в публикуемых в последние годы работах рассматривается возможность фармакологического [15, 16] и нефармакологического [17] терапевтического воздействия непосредственно на сигнальный путь, опосредованный HIF-1 α , а также влияния на экспрессию его генотипа.

Цель исследования — изучение ассоциаций полиморфизма гена фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha, HIF-1 α) (rs11549465), с характером клинического течения СНсФВ у пациентов с ожирением и СОАС средней и тяжелой степени тяжести.

Материал и методы

В исследование включено 76 пациентов мужского пола с СОАС в соответствии с представленными критериями. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск “РЖД-Медицина” (Протокол № 27 от 16.04.2018).

Критерии включения в исследование: 1) подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании; 2) индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >14/час; 3) концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥ 125 пг/мл; 4) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$; 5) признаки диастолической дисфункции по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 6) мужской пол; 7) индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; 8) артериальная гипертензия (АГ) (включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии).

Критерии невключения: 1) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; 2) обострение бронхолегочной патологии; 4) поражение клапанного аппарата сердца; 5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 6) ИБС; 7) факт предварительной регистрации фибрилляции предсердий (ФП) при записи стандартной электрокардиографии (ЭКГ) покоя или суточного мониторингирования ЭКГ; 8) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 9) установленные онкологические заболевания любой локализации; 10) отказ от участия в исследовании.

Таблица 1

Описание клинических и инструментальных параметров в зависимости от характера течения ХСН

Параметр	Показатель
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	47 (38; 55)
Вес, кг, Ме (Q25; Q75)	108 (98; 119)
Рост, см, Ме (Q25; Q75)	178 (174; 181,5)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	34 (31,6; 37,9)
ИАГ, Ме (Q25; Q75)	28 (23,0; 34,0)
Средняя сатурация, %, Ме (Q25; Q75)	94,4 (93,5; 95,8)
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	60,0 (55,5; 62)
Продольный размер левого предсердия, см, Ме (Q25; Q75)	5,35 (5,0; 6,2)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см, Ме (Q25; Q75)	5,7 (5,3; 6,2)
Межжелудочковая перегородка, см, Ме (Q25; Q75)	1,1 (1,0; 1,2)
Задняя стенка ЛЖ, см, Ме (Q25; Q75)	1,1 (0,9; 1,2)
Фракционное изменение площади ПЖ, %, Ме (Q25; Q75)	39,0 (36,0; 42,5)
ИРМПЖ, Ме (Q25; Q75)	0,24 (0,24; 0,26)
ИММЛЖ, г/м ² , Ме (Q25; Q75)	111,4 (87,5; 128,7)
ХСН, ФК I, n (%)	24 (31,6)
ХСН, ФК II, n (%)	45 (59,2)
ХСН, ФК III, n (%)	7 (9,2)
ТШХ, м, Ме (Q25; Q75)	411,0 (378,0; 512,0)
СДПЖ, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	30,0 (19,0; 38,0)
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q25; Q75)	220,8 (145,1; 997,3)

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИМТ — индекс массы тела, ИРМПЖ — индекс работы миокарда ПЖ, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдения

Неблагоприятное событие	n, %
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	32 (42,1)
Развитие ФП	16 (21,1)
Желудочковая экстрасистолия	15 (19,7)
Повторные госпитализации	10 (13,1)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,3)
Острый коронарный синдром	2 (2,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,3)
Летальный исход	1 (1,3)

Примечание: ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование (ПСГ) с использованием диагностической системы Somnolab2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по индексу ИАГ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества сомнологов (2018) обструктивное апноэ регистрировалось при отсутствии или значительном (>90% от исходного) уменьшении носоротового воздушного потока в течение не <10 сек на фоне сохраняющихся дыхательных усилий, гипопноэ — при уменьшении носоротового воздушного потока на ≥30% в сочетании со

снижением сатурации кислорода не менее чем на 3% и/или реакцией активации [18]. ИАГ является общепринятым критерием оценки тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне при СОАС. Однако в исследованиях и публикациях последних лет прогностическая значимость данного параметра в отношении риска ССО подвергается серьезным сомнениям [19]. Отчетливые корреляции с сердечно-сосудистыми рисками по результатам большинства проведенных исследований сохранялись при этом для более выраженной степени дыхательных расстройств. Принимая это во внимание, в настоящее время в исследование включали пациентов со средней (14< ИАГ <30/час) и тяжелой (ИАГ ≥30/час) степенями СОАС.

ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу. Для верификации ХСН с помощью иммуноферментного анализа оценивался уровень NT-proBNP в сыворотке крови. После включения в исследование всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) по стандартному протоколу.

В качестве генетического маркера с помощью полимеразной цепной реакции оценивали полиморфизм гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465). Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из клеток Buccalального эпителия, используя метод фенол-хлороформной экстракции.

Через 12 мес. проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ, проводили суточное мониторирование ЭКГ и ретроспективно оценивали характер клинического течения ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН считали: летальный исход, снижение дистанции ходьбы по ТШХ с переходом в более

Таблица 3

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
в зависимости от полиморфизмов гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465)

Ген	Генотип	ОШ	95% ДИ	p
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	0,530	0,275-1,020	0,652
	C/T	1,124	0,572-2,210	0,217
	C/C	2,056	1,209-7,735	0,304
Прогрессирование СН				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	2,66	1,237-4,780	0,004
	C/T	0,651	0,314-1,350	0,439
	C/C	0,697	0,363-1,349	0,332
Развитие ФП				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	2,75	1,307-5,801	0,039
	C/T	0,690	0,363-1,349	0,637
	C/C	0,651	0,314-1,349	0,278
Развитие желудочковой экстрасистолы IV-V градации по Lown				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	1,2712	1,806-8,104	0,091
	C/T	1,9811	0,918-2,172	0,645
	C/C	1,0189	0,871-1,618	0,678
Повторные госпитализации				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	1,8372	1,006-5,423	0,675
	C/T	1,0123	0,832-2,086	0,645
	C/C	0,6013	0,571-1,018	0,912

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

тяжелый функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association), госпитализации в стационар по поводу декомпенсации ХСН и острого коронарного синдрома, развитие пароксизмов ФП или регистрация желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III-V класса по Ryan). Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям [4, 20].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 76 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ >14/час) в среднем возрасте 47 (38,0; 55,0) лет с ХСН I-III ФК (по NYHA). Распространенность СОАС среди обследованной когорты мужчин с ожирением, АГ и ХСНсФВ составила 67,4%. При этом по результатам ПСГ у включенных в исследование пациентов не регистрировались значимые эпизоды центрального и смешанного апноэ во

сне, более характерные для сердечной недостаточности со сниженной ФВ (индекс центрального апноэ во сне у включенных в исследование пациентов не превышал 4 в час). Все пациенты страдали АГ, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной антигипертензивной терапии на момент включения в исследование у них были достигнуты целевые уровни АД. Клинико-демографическая характеристика больных в обследованных группах представлена в таблице 1. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, зарегистрированные в течение 12 мес. проспективного наблюдения, представлены в таблице 2.

По данным логистической регрессии установлено, что генотип T/T гена *HIF1A* был значимо ассоциирован с высоким риском прогрессирования ХСН — отношение шансов (ОШ) 2,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,237-4,780 (p=0,004), развитием наджелудочковой экстрасистолы — ОШ 3,27; 95% ДИ: 1,345-5,56 (p=0,004) и ФП — ОШ 2,75; 95% ДИ: 1,307-5,801 (p=0,039). При этом значимых ассоциаций исследуемого полиморфизма гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465) с другими неблагоприятными клиническими событиями — повторными госпитализациями в стационар и желудочковыми аритмиями высокого риска — не выявлено (таблица 3).

Было также выявлено, что носительство генотипа T/T ассоциировано с тяжелым течением СОАС

Таблица 4

Параметры ЭхоКГ и ПСГ в зависимости от полиморфизмов гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465), Me (Q25; Q75)

Показатель	<i>HIF1A</i> (1772C>T, rs11549465)			p
	T/T (n=13)	C/T (n=27)	C/C (n=36)	
ИАГ	32 (28; 38,4)	20 (18; 25)	27 (22; 32)	0,006
SpO ₂ ср, %	93,5 (92,4; 94,5)	94,5 (93,5; 97)	95 (95; 101)	0,704
ФВ ЛЖ, %	59 (55; 62)	61 (56; 62)	61 (61; 62)	0,078
ЛП, см	5,4 (5,1; 5,8)	5,1 (4,3; 5,5)	4,8 (4,2; 5,1)	0,002
КДР ЛЖ, см	5,8 (5,7; 6,8)	5,5 (4,7; 5,6)	5,7 (4,8; 5,9)	0,477
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	0,435
ЗСЛЖ, см	1,15 (0,9; 1,2)	1,05 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,3)	0,203
S ПП, см ²	20,8 (16,8; 22,8)	16,8 (16,4; 17,4)	18,8 (16,0; 20,8)	0,031
Фракционное изменение S ПЖ, %	37 (35; 40)	39,5 (36; 42)	42,6 (36; 46)	0,009
ИРМПЖ	0,24 (0,22; 0,26)	0,25 (0,24; 0,28)	0,25 (0,24; 0,31)	0,777
ИММЛЖ, г/м ²	116 (94,6; 134,6)	118 (86; 122,2)	166,7 (79; 155,26)	0,573
ТПСПЖ, см	4 (4; 5)	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,5; 4,0)	0,046
КДР ПЖ, см	3,1 (2,2; 2,9)	2,9 (1,8; 3,1)	2,6 (1,98; 2,98)	0,621
СДПЖ, мм рт.ст.	29 (22; 42)	27 (19; 33)	26,5 (19; 27)	0,199
NT-proBNP, пг/мл	256,8 (195,1; 1097,3)	145,9 (128,9; 912,1)	176,0 (131,8; 452,1)	0,044

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИРМПЖ — индекс работы миокарда ПЖ, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КДР ПЖ — конечный диастолический размер ПЖ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ТПСПЖ — толщина передней стенки ПЖ, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, S ПЖ — площадь ПЖ, S ПП — площадь правого предсердия, SpO₂ср — среднее насыщение кислородом крови.

($p=0,006$) и повышением уровня NT-proBNP ($p=0,044$), а также достоверно коррелирует с отдельными ЭхоКГ показателями ремоделирования миокарда левых и правых камер сердца: продольным размером левого предсердия ($p=0,002$), площадью правого предсердия ($p=0,031$) и фракционным изменением площади правого желудочка (ПЖ) ($p=0,009$) (таблица 4).

Обсуждение

В большинстве опубликованных ранее работ по исследованию генетических детерминант СОАС и его ССО исследовались в основном гены, ответственные за экспрессию воспалительных цитокинов. В работе Zhang Z, et al. (2019) была выявлена значимая ассоциация с сердечно-сосудистыми исходами генов, кодирующих интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и С-реактивный белок [21]. С учетом важной роли окислительного стресса в патогенезе СОАС в зоне повышенного внимания исследователей оказались и вероятные генетические предикторы медиаторов окислительного стресса. В частности, в публикации Veatch OJ, et al. (2020) указано на взаимосвязь с тяжестью СОАС и его осложнений генов, ответственных за активность металлопротеиназы-9 [22]. Учитывая важную медиаторную роль HIF-1 α одновременно и в реакциях окислительного стресса, и в воспалительных цитокиновых каскадах, интерес к исследованию генотипов *HIF1A* в качестве потенциальных гене-

тических предикторов СОАС вполне оправдан. Однако пока о подобных исследованиях упоминается в единичных публикациях. В частности, в работе белорусских авторов Балабанович Т.И. и др. (2019) исследуемые нами генотип C/T и аллель T полиморфного варианта C1772T гена *HIF1A* также были ассоциированы с высоким риском развития СОАС у пациентов с АГ, ИБС и ФП [23]. При этом выделенный генотип мог быть ассоциирован с СОАС и с уже имеющейся ранее сердечно-сосудистой патологией. Согласно дизайну нашего исследования, ИБС и ФП являлись критериями невключения, и манифестация сердечно-сосудистой патологии, за исключением контролируемой медикаментозно АГ, регистрировалась уже после включения в исследование, что увеличивает вероятность ассоциации данного генотипа непосредственно с развитием СОАС и его осложнений.

Одними из частых кардиоваскулярных осложнений СОАС являются нарушения сердечного ритма в ночное время суток. Наиболее отчетливо по данным исследований последних лет определяется ассоциация СОАС с риском развития ФП [24]. Развитие персистирующей ФП, несомненно, способствует ускорению темпов ремоделирования миокарда и более быстрому прогрессированию ХСН. При этом HIF-1 α рассматривается в качестве одного из ключевых медиаторов, ответственных за инициацию процессов фиброобразования миокарда и увеличение тромбогенного потенциала крови

у пациентов с ФП [25]. В последние годы ведется активный поиск возможных генетических предикторов развития ФП, однако большая часть выявляемых генетических детерминант в этих исследованиях была ассоциирована с другими факторами риска аритмии — ИБС, возрастом, ИМТ [26, 27], а результаты изучения ассоциации распространенности генотипа 1772C>T (rs11549465) с впервые выявленной ФП в доступных литературных источниках не представлены. Выявленная в настоящем исследовании генетическая предрасположенность к развитию ФП у пациентов с СОАС в перспективе может быть использована для стратификации риска развития аритмии на фоне СОАС и учитываться при решении клинических вопросов начала антиаритмической и антитромботической терапии у наиболее уязвимых в этом отношении пациентов.

Обнаруженная ассоциация полиморфизма 1772C>T, rs11549465 гена *HIF1A* с исходным уровнем NT-proBNP, вероятно, отражает начальные признаки ремоделирования сердца на фоне выраженного СОАС, прогрессирование которого сопровождается неизбежным повышением АД в малом и большом кругах кровообращения. На наличие возможной генетической предрасположенности к ССО у пациентов с СОАС указывают и выявленные нами ассоциации генотипа Т/Т исследуемого полиморфизма гена *HIF1A* с отдельными ЭхоКГ параметрами — размерами левого и правого предсердий, фракционным изменением площади ПЖ. О том, что данные параметры являются маркерами раннего ремоделирования миокарда при тяжелом течении СОАС, свидетельствуют ранее опубликованные работы [28], в которых были продемонстрированы отчетливые ассоциации основного критерия тяжести СОАС — ИАГ — с такими ЭхоКГ параметрами, как объем левого предсердия и фракционное изменение площади ПЖ.

Литература/References

1. Kanorski SG, Borisenko YuV. Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Effective Treatment Possible? *Kardiologiia*. 2018;58(6):85-9. (In Russ.) Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? *Кардиология*. 2018;58(6):85-9. doi:10.18087/cardio.2018.6.10154.
2. Sokolov AA, Martsinkevich GI. Heart Failure in Patients with Preserved Ejection Fraction — Pumping Heart Failure? *Kardiologiia*. 2018;58(6):79-84. (In Russ.) Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — насосная несостоятельность сердца? *Кардиология*. 2018;58(6):79-84. doi:10.18087/cardio.2018.6.10125.
3. Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. *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.
4. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ). Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
5. Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
6. Lyshova OV, Kostenko II. Predictors of Obstructive Sleep Apnea Syndrome According to Results of Clinical Examination and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Kardiologiia*.

Проведенное исследование имеет объективные ограничения, связанные с объемом выборки и продолжительностью наблюдения, что требует подтверждения полученных результатов в более крупных исследованиях. Вместе с тем, результаты проведенной работы указывают на потенциальную возможность использования в ближайшей перспективе генотипирования гена, кодирующего HIF-1α, для стратификации сердечно-сосудистых рисков и построения персонализированной стратегии лечения пациентов с СОАС. В публикуемых в последние годы исследованиях рассматривается также возможность фармакологического терапевтического воздействия непосредственно на сигнальный путь опосредованный HIF-1α и выделение генетических предикторов патогенетической роли HIF-1α в развитии ССО в этой связи также может иметь определенное практическое значение.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что носительство генотипа Т/Т обуславливает раннее ремоделирование левого и правого желудочков сердца и является фактором риска более тяжелого течения СОАС, ХСН, а также развития ФП у пациентов с СНсФВ и СОАС, и могут быть использованы для разработки эффективной профилактики ССО.

При подтверждении полученных результатов в более крупных исследованиях определение генотипа *HIF1A* может в перспективе стать эффективным инструментом для стратификации сердечно-сосудистых рисков и выработки персонализированной стратегии лечения этих пациентов.

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

- 2018;58(9):12-20. (In Russ.) Лышова О.В., Костенко И.И. Преди́кторы синдро́ма обструктивного апно́э сна по дан-ным клинического исследования и результатам суточного мониторингирования артериального давления. Кардиология. 2018;58(9):12-20. doi:10.18087/cardio.2018.9.10169.
7. Chumakova SP, Urazova OI, Vins MV, et al. The content of hypoxia-inducible factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):105-12. (In Russ.) Чумакова С.П., Уразова О.И., Винс М.В. и др. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(3):105-12. doi:10.20538/1682-0363-2020-3-105-112.
8. Tretyakova OS, Zadnipyanyi IV. Myocar­de bioenergy under hypoxia: age-related aspects. Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy. 2020;4(1):52-62. (In Russ.) Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Биознергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020;4(1):52-62. doi:10.17116/operhirurg2020401152.
9. Popravka ES, Linkova NS, Trofimova SV, et al. Hif-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. Uspehi sovremennoy biologii. 2018;138(3):259-72. (In Russ.) Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В. и др. HIF-1 — маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей. Успехи современной биологии. 2018;138(3):259-72. doi:10.7868/S0042132418030043.
10. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, et al. Hypoxia-inducible factor (hif): structure, function and genetic polymorphism. Hygiene and Sanitation. 2019; 98(7): 723-8. (In Russ.) Жукова А.Г., Казизкая А.С., Сазонтова Т.Г. и др. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. Гигиена и санитария. 2019;98(7):723-8. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728.
11. Efremova EV, Shutov AM, Makeeva ER, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologia. 2019;59(2S):25-30. (In Russ.) Ефремова Е.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р. и др. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(2S):25-30. doi:10.18087/cardio.2533.
12. Lopez-Reyes A, Rodriguez-Perez JM, Fernandez-Torres J, et al. The HIF1A rs2057482 polymorphism is associated with risk of developing premature coronary artery disease and with some metabolic and cardiovascular risk factors. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. Exp Mol Pathol. 2014;96(3):405-10. doi:10.1016/j.yexmp.2014.04.010.
13. Prabhakar N, Peng Y, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. Journal of Clinical Investigation. 2020;130:5042-51. doi:10.1172/JCI137560.
14. Zoccal DB, Bonagamba LG, Oliveira FR, et al. Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia. Exp Physiol. 2007;92(1):79-85. doi:10.1113/expphysiol.2006.035501.
15. Shcherbak NS, Galagudza MM, Shlyakhto EV. The role of hypoxia-induced factor-1 (HIF-1) in cytoprotection effect in ischemic and pharmacologic postconditioning. Russian Journal of Cardiology. 2014;(11):70-5. (In Russ.) Щербак Н.С., Галагудза М.М., Шляхто Е.В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования. Российский кардиологический журнал. 2014;(11):70-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-70-75.
16. Aitbaev KA, Murkamilov IO, Fomin VV. Inhibition of HIF-prolyl 4-hydroxylases as a promising approach to the therapy of cardiometabolic diseases. Terapevticheskii arkhiv. 2018;94(2):153-9. (In Russ.) Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Ингибирование HIF-пролил 4-гидроксилаз как перспективный подход к терапии кардиометаболических заболеваний. Терапевтический архив. 2018;94(2):153-9. doi:10.26442/terarkh201890886-94.
17. Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AS, et al. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1α expression and morphofunctional changes in the myocardium. Ulyanovsk Medico-biological J. 2017;2:138-45. (In Russ.) Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С. и др. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1α и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;2:138-45. doi:10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
18. 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. Effective Pharmacotherapy. 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. Эффективная фармакотерапия. 2018;35:34-45.
19. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. J Sleep Res. 2020;29:e13066. doi:10.1111/jsr.13066.
20. Kobalava GD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
21. Zhang Z, Wang Q, Chen B, et al. Association study of genetic variations of inflammatory biomarkers with susceptibility and severity of obstructive sleep apnea Mol Genet Genomic Med. 2019;7(8):e801. doi:10.1002/mgg3.801.
22. Veatch OJ, Bauer CR, Keenan BT, et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records. BMC Med Genomics. 2020;13(1):105. doi:10.1186/s12920-020-00755-4.
23. Balabanovich TI, Shishko VI, Stepuro TL, et al. Association of HIF-1α genetic polymorphism with the risk of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in atrial fibrillation patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2019;3(2):666-71. (In Russ.) Балабанович Т.И., Шишко В.И., Степура Т.Л. и др. Взаимосвязь полиморфизма гена HIF-1α с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий, страдающих ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019;3(2):666-71.
24. Linz D, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):87-94. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.003.
25. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Alzubi J, Mainigi SK. Atrial fibrillation: the role of hypoxia-inducible factor-1-regulated

- cytokines. Mol Cell Biochem. 2021;476:2283-93. doi:10.1007/s11010-021-04082-9.
26. Kerchberger VE, Huang Y, Koyama T, et al. Clinical and Genetic Contributors to New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Adults. Crit Care Med. 2020;48(1):22-30. doi:10.1097/CCM.0000000000004034.
27. Li G, Lu WH, Wu XW, et al. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:79. doi:10.1186/s12872-015-0073-6.
28. 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. Bulletin of Siberian Medicine 2021;20(2):102-12. (In Russ.) Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н. и др. Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(2):102-12. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1615.