



Патофизиологические механизмы формирования фибрилляции предсердий при синдроме апноэ сна

О.В. Лышова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Лышова, dr-lyshova@mail.ru

Для цитирования: Лышова О.В. Патофизиологические механизмы формирования фибрилляции предсердий при синдроме апноэ сна. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (37): 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-37-16-19

Между фибрилляцией предсердий и нарушениями регуляции дыхания во время сна существует двунаправленная взаимосвязь. Представлены современные данные, отражающие основные звенья патогенеза возникновения фибрилляции предсердий при синдроме обструктивного апноэ сна и дыхания Чейна – Стокса с центральными апноэ. Рассмотрены непосредственные, опосредованные и хронические эффекты, приводящие к структурному и электрофизиологическому ремоделированию предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ сна, дыхание Чейна – Стокса с центральными апноэ, патофизиологические механизмы, ремоделирование предсердий

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – хаотические, нерегулярные возбуждения отдельных предсердных мышечных волокон или их групп с утратой механической систолы предсердий и нерегулярными, не всегда полноценными возбуждениями и сокращениями миокарда желудочков [1]. На протяжении последних нескольких десятилетий отмечается резкое увеличение частоты случаев ФП, преимущественно ее пароксизмальной формы. В России в 2019 г. насчитывалось около 2,5 млн пациентов с ФП (1,7% популяции) [2]. В отсутствие своевременного лечения данное нарушение сердечного ритма может привести к таким осложнениям, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Нарушение регуляции дыхания во сне, в частности синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), признается модифицируемым фактором, способствующим развитию ФП. Результаты крупномасштабных исследований, выполненных методом

менделевской рандомизации, показали более высокий риск развития ФП при генетически обусловленном СОАС и подтвердили роль ожирения в развитии сердечной аритмии [3, 4]. По данным разных групп исследователей, СОАС определяется у 21–74% пациентов с ФП [5, 6] и остается недиагностированным у 66% пациентов с персистирующей формой ФП [7]. У пациентов с ожирением эпизоды впервые возникшей ФП регистрируются в два раза чаще при наличии СОАС [8].

При постоянной форме ФП, особенно у лиц мужского пола старше 60 лет с хронической сердечной недостаточностью, гипотиреозом, чаще выявляется дыхание Чейна – Стокса с центральными апноэ [9]. Опубликованы данные, объединяющие результаты двух исследовательских групп, изучавших частоту встречаемости СОАС и дыхания Чейна – Стокса с центральными апноэ во сне при различных вариантах дисфункции левого желудочка [10]. Если сравнить выявляемость дыхания Чейна – Стокса



у бессимптомных больных с систолической и диастолической дисфункцией ($n = 47$), то в первом случае она несколько больше – 11 против 4% [11]. Если проанализировать встречаемость дыхания Чейна – Стокса в зависимости от значений фракции выброса левого желудочка ($n = 352$), то такая форма расстройства дыхания во сне диагностируется у 33% пациентов с сохраненной фракцией выброса и у 24% пациентов – с низкой [12].

Патофизиологическая связь между ФП и синдромами апноэ сна долгое время оставалась спекулятивной. Определенную ясность внесли результаты экспериментальных работ на животных, цель которых состояла в моделировании повторяющихся эпизодов апноэ для изучения роли различных пусковых факторов в возникновении ФП [13].

Патофизиологическая взаимосвязь ФП и СОАС

Пусковым фактором возникновения периодического дыхания с эпизодами апноэ обструктивного типа служит коллапс верхних дыхательных путей и стеноз глотки. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе аритмогенеза при СОАС, условно можно разделить на три группы:

- 1) непосредственные (или острые) реакции;
- 2) опосредованные (или подострые) эффекты;
- 3) хронические эффекты [11].

К остро возникающим реакциям относят:

- хроническую интермиттирующую гипоксию и гиперкапнию;
- резкие колебания тонуса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы в разные фазы сна, на протяжении эпизода апноэ и после него;
- микропробуждения, которые прерывают апноэ и помогают восстановить поток воздуха;
- быстрые перепады внутригрудного давления и изменения градиентов внутрисердечного трансмурального давления при каждом усилии вдоха и выдоха.

Все эти многократно повторяющиеся изменения, связанные с остановками дыхания во время сна, способствуют возникновению и быстрому прогрессированию системной гипертензии, диастолической дисфункции левого желудочка, ремоделированию левого предсердия и сердечной недостаточности. Вместе с тем каждое из перечисленных состояний может самостоятельно predispose к развитию ФП. Так, хроническая интермиттирующая гипоксия и гиперкапния сокращают эффективный рефрактерный период предсердий; повышение симпатического тонуса predispose к эктопической активности, вызывая изменения в экспрессии ионных каналов кардиомиоцитов; колебания отрицательного внутригрудного давления во время апноэ способствуют эктопической активности за счет растяжения предсердий и их дальнейшего структурного ремоделирования.

К опосредованным (подострым) эффектам относят структурное и электрофизиологическое ремодели-

рование миокарда предсердий, что сопровождается неуклонным прогрессированием системного воспаления и окислительного стресса.

Структурное ремоделирование проявляется расширением полости левого предсердия, увеличением давления и трансмурального градиента в полости левого желудочка, возрастанием венозного возврата крови к сердцу. Под электрофизиологическим ремоделированием миокарда понимают уменьшение времени эффективного рефрактерного периода предсердий, динамическое удлинение интервала QT на поверхностной электрокардиограмме, укорочение временной задержки между окончанием механического сокращения и электрической активацией сердца, возникновение ранних и отсроченных постдеполяризаций.

Системное воспаление и окислительный стресс являются общепризнанными факторами патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевая роль в этом процессе отводится накоплению эпикардальной жировой ткани, непосредственно прилегающей к миокарду предсердий [14]. При этом риск развития ФП повышается за счет:

- жировой инфильтрации субэпикардального слоя миокарда предсердий;
 - активации вегетативных нервных сплетений, приводящей к укорочению потенциала действия, ускорению транспорта кальция в кардиомиоциты предсердий;
 - развития и поддержания местной воспалительной реакции на фоне увеличения продукции интерлейкинов и фактора некроза опухоли альфа;
 - увеличения выработки активных форм кислорода.
- СОАС может рассматриваться как хроническое вялотекущее воспалительное заболевание, ключевым проявлением которого считается интермиттирующая гипоксия, способствующая индукции факторов транскрипции (ядерного фактора каппа В и ядерного фактора для экспрессии интерлейкинов) [15]. Экспрессия провоспалительных цитокинов способствует миграции лейкоцитов к эндотелию сосудов и увеличению числа адгезивных молекул на поверхности клеток. Дополнительно к развитию сосудистого воспаления приводит увеличение продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов. Длительное отсутствие лечения СОАС ассоциируется с возникновением хронических эффектов: увеличения объема эпикардальной жировой ткани, прогрессирования метаболических нарушений, хронического воспаления и фиброза. Ремоделирование целевых контактов в миокарде предсердий (коннексыны), активация сигнальных путей инфламмосомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) служат потенциальными медиаторами повышенной уязвимости к развитию ФП при СОАС [16].

Зависимость между тяжестью синдрома апноэ сна и темпом прогрессирования ремоделирования левого предсердия у человека остается недостаточно изученной. Предполагается участие в данном процессе генетических механизмов.



Многоуровневая схема патофизиологических механизмов возникновения фибрилляции предсердий при синдроме обструктивного апноэ сна

Многоуровневая схема патофизиологических механизмов возникновения ФП при СОАС представлена на рисунке.

Патофизиологическая взаимосвязь ФП и дыхания Чейна – Стокса с центральными апноэ

Пусковым фактором возникновения периодического дыхания с эпизодами апноэ центрального типа являются нарушения регуляторных механизмов между периферическими хеморецепторами (преимущественно на уровне каротидных телец в области бифуркации сонных артерий) и центральными (медуллярными) хеморецепторами. Для дыхания Чейна – Стокса характерен особый вид фазы гипервентиляции, состоящей из четырех и более дыхательных циклов, образующих паттерн «крещендо – декрещендо». При этом длительность цикла периодического дыхания должна составлять не менее 40 с, обычно от 45 до 90 с (измерения проводятся от начала фазы апноэ до окончания фазы гипервентиляции) [13]. Патофизиологическая взаимосвязь этой формы синдрома центрального апноэ сна и ФП изучена меньше.

Результаты нескольких исследований подтвердили повышенную частоту возникновения ФП у пациентов с синдромом центрального апноэ сна [17]. В таких случаях пусковые факторы возникновения ФП во многом схожи с таковыми при СОАС. К ним отно-

сят гипоксию и колебания уровня углекислого газа, микропробуждения, повышенную симпатическую и нейрогуморальную активность, окислительный стресс и хроническое воспаление. Различия заключаются в следующем. Резкие колебания дыхательного объема в фазы гипер- и гиповентиляции и уровня углекислого газа поддерживают высокую активность симпатического отдела автономной нервной системы, повышается концентрация предсердного натрийуретического пептида. Избыток катехоламинов приводит к учащению частоты сердечных сокращений и пульса, повышению уровня системного артериального давления и повышенной потребности миокарда в кислороде. Создаются все предпосылки для аритмогенеза. Со временем нейрогуморальные нарушения способствуют ремоделированию предсердий вследствие окислительного стресса, воспаления и электрической нестабильности. Повышенный симпатический тонус, интермиттирующая гипоксия и механическая нагрузка на миокард предсердий формируют уязвимый субстрат в предсердиях, риск развития ФП повышается.

Анализ опубликованных данных свидетельствует об отсутствии какого-либо уникального патофизиологического субстрата, предрасполагающего к развитию ФП при нарушениях регуляции дыхания во время сна. ❄



Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб.: Фолиант, 1999.
2. Анализ потенциального социально-экономического ущерба, наносимого обществу в связи с развитием фибрилляции предсердий у населения разных возрастных групп в Российской Федерации. Отчет о научно-исследовательской работе Института экономики здравоохранения Высшей школы экономики. М., 2023.
3. Chen W., Cai X., Yan H., Pan H. Causal effect of obstructive sleep apnea on atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. J. Am. Heart Assoc. 2021; 10 (23): e022560.
4. Ardissino M., Reddy R.K., Slob E.A.W., et al. Sleep disordered breathing, obesity and atrial fibrillation: a Mendelian randomisation study. Genes (Basel). 2022; 13 (1): 104.
5. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R., et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. JAMA Cardiol. 2018; 3 (6): 532–540.
6. Abumumar A.M., Dorian P., Newman D., Shapiro C.M. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 2018; 41 (5): 601–607.
7. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69 (7): 841–858.
8. Khan A., Patel J., Sharma D., et al. Obstructive sleep apnea screening in patients with atrial fibrillation: missed opportunities for early diagnosis. J. Clin. Med. Res. 2019; 11 (1): 21–25.
9. Lanfranchi P.A., Somers V.K., Braghiroli A., et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. Circulation. 2003; 107 (5): 727–732.
10. Wachter R., Lüthje L., Klemmstein D., et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. Eur. Respir. J. 2013; 41 (2): 376–383.
11. Mehra R., Chung M.K., Olshansky B., et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: mechanistic insights and clinical implications: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2022; 146: e119–e136.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur. Heart J. 2021; 42 (5): 373–498.
13. Лышова О.В. Синдромы апноэ во сне / В кн. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. 2-е изд. Т. 5. М.: ИД «Медпрактика-М», 2022; 8–50.
14. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (3): 316–325.
15. Deshmukh A., Covassin N., Dauvilliers Y., Somers K.V. Sleep disruption and atrial fibrillation: evidence, mechanisms and clinical implications. Circ. Res. 2025; 137 (5): 788–808.
16. Saleeb-Mousa J., Nathanael D., Coney A.M., et al. Mechanisms of atrial fibrillation in obstructive sleep apnoea. Cells. 2023; 12 (12): 1661.
17. Sanchez A.M., Germany R., Lozier M.R., et al. Central sleep apnea and atrial fibrillation: a review on pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. Int. J. Cardiol. Heart Vasc. 2020; 30: 100527.

Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation in Sleep Apnea Syndrome

O.V. Lyshova, PhD, Prof.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Olga V. Lyshova, dr-lyshova@mail.ru

There is a two-way relationship between atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. Current data reflecting the main pathways of the pathogenesis of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea syndrome and Cheyne – Stokes respiration with central apnea are presented. Acute, subacute, and chronic effects leading to structural and electrophysiological remodeling of the atria are discussed.

Keywords: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea syndrome, Cheyne – Stokes respiration with central sleep apnea, pathophysiological mechanisms, atrial remodeling