

**ОБЗОРЫ**

С.Г.Акобян<sup>1</sup>, Л.С.Коростовцева<sup>1</sup>, С.Ю.Вареницына<sup>1</sup>,  
А.П.Семенов<sup>1</sup>, М.В.Бочкарев<sup>1</sup>, Ю.В.Свириев<sup>1,2</sup>

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
<sup>1</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова»  
МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М.Сеченова» РАН,  
Санкт-Петербург

*Приводятся данные о связи нарушения дыхания во время сна (преимущественно синдрома обструктивного апноэ во время сна) с фибрилляцией предсердий, о его влиянии на прогноз пациентов с данным типом аритмии.*

**Ключевые слова:** нарушения дыхания во время сна, синдром обструктивного апноэ сна, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ожирение, CPAP-терапия

*The data are given on the relationship between the sleep breathing disorders (predominantly, obstructive sleep apnea) with atrial fibrillation and their effect on the outcomes in subjects with the arrhythmia.*

**Key words:** sleep breathing disorders, obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, arterial hypertension, obesity, CPAP therapy.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, с которой сталкиваются кардиологи и терапевты, и одной из основных причин заболеваемости и смертности. По статистике около 33 миллионов человек во всем мире страдают ФП и каждый год регистрируется около 5 миллионов новых впервые выявленных случаев данной аритмии [1]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом (примерно в 3 раза между 6-м и 8-м десятилетием жизни) [1]. При этом у пожилых пациентов (возраст  $\geq 75$  лет) с ФП отмечаются более высокие смертность и риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами в возрасте от 65 до 74 лет [2]. В Швеции в крупной исследуемой когорте (3020 мужчин и 3749 женщин) состоящей из пациентов с ФП в возрасте  $\geq 75$  лет смертность достигла 18,2% [3]. ФП приводит к увеличению риска инсульта (примерно в 5 раз), деменции (в 2 раза), инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смерти. В Соединенных Штатах Америки ишемические инсульты, связанные с ФП, составляют около 15% от всех инсультов в стране. При этом эти показатели увеличиваются до 36% у лиц в возрасте  $\geq 80$  лет. Также важно отметить, что инсульты, связанные с данной аритмией, чаще приводят к инвалидизации и требуют постоянного ухода за пациентом [4]. К наиболее значимым факторам риска развития ФП относятся возраст, пол, генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, ожирение, атеросклероз коронарных артерий (ИБС), клапанные пороки сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, курение, чрезмерное употребление алкоголя и т.д. [5]. Несмотря на активное внедрение стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, встречаемость ФП крайне высока, а эффективность лечения остается низкой, поэтому ведется поиск новых факторов риска, среди которых выделяют нарушения дыхания во сне (НДС).

Одним из ведущих подходов к терапии и вторичной профилактики ФП являются различные методы

катетерного лечения, однако, результаты исследований показывают низкую эффективность этих процедур (50-70%) и высокую частоту рецидивов ФП после выполнения оперативного вмешательства. Особенно высокие показатели неудовлетворительных результатов радиочастотной абляции регистрируются у пациентов с постоянной формой ФП или сопутствующими заболеваниями, такими как АГ и НДС [1].

В зависимости от патогенеза НДС делятся на центральные и обструктивные. В отличие от центральных апноэ, которые обычно вызваны нарушением регуляции дыхания со стороны центральной нервной системы, обструктивные эпизоды возникают вследствие обструкции верхних дыхательных путей, и поэтому дыхательные усилия грудной клетки и брюшной стенки сохраняются [1].

По разным оценкам НДС чаще всего встречаются в возрасте от 50 до 70 лет [6], при этом частота НДС достигает 30-50% среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. За последние два десятилетия получены данные о существенно более высоких показателях частоты НДС, что предположительно связано со значительным увеличением распространенности наиболее важного фактора риска для НДС - ожирения. В эпидемиологических исследованиях отмечаются и гендерные различия в распространенности НДС. Так, они выявляются примерно у 17% мужского и 9% женского населения во всем мире. При этом синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС), подразумевающий сочетание обструктивных апноэ-гипопноэ с клиническими проявлениями (дневной сонливостью, засвидетельствованными эпизодами остановок дыхания во время сна, повышением артериального давления и пр.), по разным оценкам выявляется у 14% мужчин и 5% взрослых женщин [6]. Гендерные различия объясняются особенностями просвета верхних дыхательных путей (у мужчин просвет уже, чем у женщин) и воздействием половых гормонов на регуляцию дыхания. Как известно, прогестерон стимулирует дыхание, а тестостерон подавляет дыхатель-

ный центр. Косвенным подтверждением является то, что с наступлением менопаузы распространенность СОАС у женщин достигает показателей, сопоставимых с таковыми среди мужчин [7].

Известно, что аналогичная связь прослеживается и в отношении ФП: в молодом возрасте риск ФП выше у мужчин, в то время как в старшей возрастной группе вероятность развития ФП у лиц обоего пола сопоставима [8]. Более того, необходимо отметить и ряд других общих факторов риска и предрасполагающих или сопутствующих состояний между СОАС и ФП: ожирение, АГ, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца. В современном мире эпидемия ожирения рассматривается как основной фактор, способствующий развитию СОАС [2]. Еще в 1889 г. R. Caton описал пациента, у которого после значимой прибавки массы тела появились храп, остановки дыхания во сне и выраженная дневная сонливость [9]. Воздействие избыточной массы тела и ожирения связано с локальным отложением жира в области шеи, которое приводит к коллапсу верхней части дыхательных путей и нарушению нейромышечной регуляции просвета дыхательных путей. С другой стороны, эта связь может носить двухсторонний характер. Некоторые исследования указывают на то, что остановки дыхания во сне приводят к нейрогуморальным изменениям - нарушению секреции кортизола, соматотропина, адипокинов лептина и грелина, а это в свою очередь вызывает усиление аппетита, тормозит мобилизацию жиров из депо и, как результат, приводит к ожирению, замыкая «порочный круг» [10, 11].

Отдельную группу составляют пациенты с СОАС, у которых отсутствуют ожирение и избыточное отложение жира в области шеи. Ряд исследований с использованием ультразвуковых и рентгеновских методов обследования показали, что у этих пациентов обычно встречаются краниофациальные аномалии, в частности небольшой размер челюсти (микрोगнатия) и смещение нижнечелюстного симфиза, являющегося опорой для передней стенки глотки, назад (ретрогнатия) [12]. Наличие подобных аномалий сопровождается изменением анатомии верхних дыхательных путей и способствует сужению их просвета и коллапсу. Однако к настоящему времени нет данных о том, имеются ли отличия в возможных сердечно-сосудистых последствиях СОАС, развивающегося на фоне избыточной массы тела или на фоне аномалий лицевого скелета. Логично, что вследствие исходно большей выраженности метаболических нарушений и активации симпатоадреналовой системы при ожирении СОАС, развивающийся на фоне избыточной массы тела, может быть ассоциирован с более высоким риском нарушений ритма. Однако данная гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Эпидемиологические исследования показали сильную ассоциацию между НДС и ФП. СОАС часто встречается у пациентов с ФП и является независимым фактором риска данной аритмии. Недавние исследования показали высокую распространенность апноэ во время сна у пациентов с ФП (в диапазоне от 32 до

49%) [13, 14]. В крупной исследуемой когорте (n=1210) R. Mehra и его коллеги обнаружили, что у лиц с НДС риск развития ФП в 4 раза выше, чем у людей без НДС, причем взаимосвязь сохранялась и после внесения поправок по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и распространенности ИБС. Интересно, что вторичное исследование той же когорты, при выделении подгруппы пациентов с нарушениями дыхания во сне тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >30 эпизодов/час сна) не обнаружило никакой связи между выраженностью НДС и риском развития ФП [15]. В противоположность этому в японском исследовании T. Taginawa и коллеги обнаружили прямую связь между степенью тяжести НДС и риском развития ФП у мужчин. У мужчин с ИАГ 5-15 эпизодов/час сна (легкая степень НДС) риск развития ФП был увеличен в 2 раза, в то время как у лиц с ИАГ >15 эпизодов/час сна - в 5 раз [16]. T. Hendrikx и коллеги также обнаружили прямую связь между частотой ФП и тяжестью СОАС [17].

ФП может быть прямым следствием ночной десатурации, возникающей при апноэ. В обсервационном исследовании A.S. Gami et al. (2007), включающем более 3500 пациентов, было выявлено, что степень ночной десатурации является независимым предиктором возникновения новых случаев ФП у людей в возрасте младше 65 лет [18]. На возможность индукции пароксизмов ФП эпизодами апноэ у больных с СОАС указывает возникновение их с началом остановки дыхания и такое же спонтанное прекращение при восстановлении дыхания [13, 19].

T. Моое и коллеги при обследовании пациентов с ИБС и НДС обнаружили, что развитие ФП в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования возрастает при снижении сатурации крови более чем на 5%, однако связи с ИАГ выявлено не было. Тем не менее, на основании полученных результатов авторы сделали вывод, что раннее выявление и лечение НДС может предотвратить развитие нарушений ритма у данной категории больных [20].

Стратификация риска у пациентов с ФП занимает важное место в определении стратегии лечения. При этом необходимо учитывать, что СОАС может выступать в роли сопутствующего заболевания, потенциально влияющего на риск тромбоэмболических и других сердечно-сосудистых событий. В недавно опубликованном исследовании A. Platek и коллеги установили, что у пациентов с ФП и сопутствующим СОАС риск сердечно-сосудистых заболеваний существенно выше, чем у больных ФП без нарушений дыхания во сне. У пациентов с данным типом аритмии была обнаружена линейная связь между тяжестью СОАС и увеличением показателя 2МАСЕ (показатель основных сердечно-сосудистых событий) [21]. Получены данные о более высоком риске острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ФП и СОАС, по сравнению с лицами без НДС [22]. Тем не менее до настоящего времени шкалы по стратификации риска (например, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) не учитывают наличие апноэ во сне как возможного дополнительного фактора риска [23].

СОАС не только инициирует возникновение ФП, но и оказывает существенное негативное влияние

на эффективность лечения аритмии. У пациентов с СОАС, которые не получают СРАР-терапию (от англ. Continuous Positive Airway Pressure, СРАР - режим неинвазивной вентиляции легких путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях) отмечается более высокая частота рецидивов ФП, чем у пациентов, которые используют аппараты для неинвазивной вентиляции легких [24].

При СОАС целый ряд факторов и патофизиологических процессов могут создавать предрасположенность и приводить к развитию ФП. К ним относятся интермиттирующая гипоксемия и гиперкапния, перепады внутригрудного давления, гиперактивность симпатической нервной системы, микропробуждения, ассоциированные с СОАС [25]. Гипоксемия и гиперкапния сами по себе являются проаритмогенными факторами, приводят к повышению электрической нестабильности миокарда, также способствуют и повышению активности симпатической нервной системы, что рассматривается в качестве одного из основных механизмов развития ФП при СОАС. Результаты экспериментальных и клинических научных исследований позволяют предположить, что активация симпатoadrenalовой системы у пациентов с СОАС связана с нарушением хеморефлекторных механизмов на фоне интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии, в ночное время наблюдается повышение чувствительности хеморецепторов, в то время как порог возбудимости остается неизменным [26, 27].

У здоровых людей чувствительность хеморецепторов в ночное время не меняется, а порог возбудимости снижается [28, 29]. Как уже было отмечено, СОАС приводит к гипоксии, которая сама по себе может привести к повышению активности симпатической системы. G.Fosster и коллеги в своем эксперименте показали, что у здоровых людей поддерживаемая в течение 20 минут гипоксия приводит к увеличению симпатической мышечной импульсации на 220%. Данный эффект сохранялся даже после прекращения действия раздражителя. Прерывистое создание условий гипоксии в течение 20 минут также приводило к увеличению симпатической мышечной активности на 175% [30]. Подача 100% кислорода пациентам с обструктивным апноэ приводит к дезактивации хеморецепторов, что в свою очередь значительно снижает симпатическую нервную активность [31].

Кроме этого, эпизоды апноэ иногда сопровождаются микропробуждениями - кратковременными, транзиторными эпизодами возрастания мозговой активности без полного поведенческого пробуждения. Микропробуждения, приводя к повышению мышечного тонуса, позволяют восстановить нормальную проходимость верхних дыхательных путей, тем самым выполняя роль защитного механизма. Многократные микропробуждения приводят к грубым нарушениям структуры сна, что в свою очередь с физиологической точки зрения является хроническим стрессом и может сопровождаться еще большей гиперактивацией симпатической нервной системы [32]. В экспериментальной модели для СОАС показано, что активация симпатической нервной системы при СОАС приводит к активации

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В то же время после выполнения ренальной симпатической денервации активность РААС значительно снижалась [33, 34]. Вследствие активации РААС при СОАС повышается уровень плазменного ангиотензина II и альдостерона [35], что в свою очередь может способствовать ремоделированию миокарда, развитию фиброза предсердий, что повышает вероятность аритмогенеза. Так, в своем исследовании на мышцах P.Ramos и коллеги показали, что наличие СОАС ассоциировано с увеличением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента вместе с сопутствующим снижением синтеза матричной металлопротеиназы-2, тем самым приводя к развитию фиброза и структурному ремоделированию предсердий [36]. Подводя итог, можно отметить, что активация системной и локальной (предсердной) РААС с сопутствующим предсердным окислительным стрессом может приводить к фиброзу предсердной ткани, создавая аритмогенный субстрат для ФП [37-40]. Косвенно об этом свидетельствуют исследования, продемонстрировавшие снижение риска развития как первого эпизода, так и рецидива ФП при применении антагонистов рецепторов к АТ II [41, 42].

Ремоделирование миокарда, способствующее развитию нарушений ритма сердца, при СОАС усугубляется и наличием АГ [43, 44]. Более того, АГ считается одним из основных независимых предикторов развития ФП. При сочетании АГ с ИБС риск развития ФП увеличивается до 12-25% [45]. Согласно статистическим оценкам АГ встречается у 50% пациентов с СОАС, а тяжесть гипертензии находится в прямой зависимости от степени обструктивного апноэ. Более того, у 30% пациентов с АГ есть СОАС, который часто остается недиагностированным [43, 44, 46]. При этом АГ, ассоциированная с СОАС, часто является «резистентной», трудно поддающейся антигипертензивному лечению. При анализе когорты пациентов с резистентной АГ встречаемость СОАС достигает 83%, при этом СОАС чаще регистрируется у пациентов среднего возраста, чем у пожилых людей. Столь тесная взаимосвязь СОАС и АГ нашла отражение в опубликованных в 2013 году рекомендациях экспертов Европейского общества по АГ [47, 48]. По некоторым данным, при обструктивном апноэ АГ носит преимущественно «диастолический» характер. При этом диастолическое давление выше 100 мм рт.ст., наряду с недостаточным снижением АД в ночное время (суточный профиль non-dipper), даже предлагается рассматривать как один из признаков наличия СОАС [44, 47].

Неэффективные дыхательные движения (дыхательные экскурсии грудной клетки и брюшной стенки при закрытых верхних дыхательных путях) являются отличительной чертой СОАС и ведут к повышению отрицательного внутригрудного давления. Резкое падение внутригрудного давления приводит к повышению постнагрузки и усилению венозного возврата, что в свою очередь приводит к расширению правого желудочка и смещению межжелудочковой перегородки [49]. Сочетание повышенной постнагрузки, смещения межжелудочковой перегородки и уменьшения наполнения левого желудочка приводит к транзиторному

уменьшению ударного объема [50]. Кроме того, повышенная постнагрузка может привести к гипертрофии левого желудочка. Маневр Мюллера (после принудительного выдоха попытка вдохнуть выполняется с закрытыми ртом и носом, в результате чего повышается отрицательное давление в грудной клетке) очень близко имитирует изменения внутригрудного давления, возникающие при СОАС. M.Orban и коллеги показали, что внезапное повышение отрицательного внутригрудного давления приводит к резкому уменьшению объема левого предсердия (ЛП) и снижению систолического давления в левом желудочке [51]. Y.Koshino и коллеги в своем исследовании сообщили, что во время маневра Мюллера продольная деформация желудочков значительно уменьшается [52]. Эти изменения объема ЛП и механики желудочков являются дополнительными предрасполагающими факторами для развития ФП.

Тесную положительную связь между тяжестью СОАС (величиной ИАГ) и увеличением размеров правого желудочка, утолщением межжелудочковой перегородки, а также нарушением диастолической функции обоих желудочков выявили B.Shivalkar с коллегами [53]. В других исследованиях также было показано, что СОАС является независимым предиктором диастолической дисфункции миокарда (вероятен также вклад повышения АД, ассоциированного с нарушениями дыхания во время сна), также выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью СОАС и степенью диастолической дисфункции [54, 55].

Диастолическая дисфункция миокарда, в свою очередь, может приводить к увеличению размеров ЛП, что имеет самостоятельное значение в развитии ФП. В частности, увеличение индекса объема ЛП по данным эхокардиографии у пациентов с СОАС выявили M.Otto и коллеги, которые исследовали пациентов с ожирением и СОАС. Было выявлено, что у пациентов с ожирением и СОАС увеличен индекс объема ЛП ( $20,2 \pm 1,0$  мл/м<sup>2</sup>) по сравнению с пациентами с сопоставимой степенью ожирения без СОАС (индекс объема ЛП  $16,3 \pm 1,2$  мл/м<sup>2</sup>) [56]. J.Collish и коллеги исследовали влияние СРАР-терапии на размеры правого желудочка, массу левого желудочка и размер ЛП у пациентов с СОАС и ФП по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Они обнаружили, что уже через 3 месяца после начала СРАР-терапии у пациентов выявлялась тенденция к уменьшению конечно-диастолического объема правого желудочка и индекса объема ЛП. Через 6 месяцев после начала СРАР-терапии появилась тенденция к снижению массы левого желудочка. У этих пациентов также наблюдалось снижение количества рецидивов ФП в течение 1 года наблюдения, что является косвенным подтверждением взаимосвязи нарушений дыхания во время сна и нарушений ритма сердца [57].

Необходимо отметить, что в ранних классификациях клиничко-патогенетических форм ФП выделяется «вагусный тип» или «фибрилляция предсердий покоя». Согласно описаниям, этот тип фибрилляции часто встречается у мужчин 50-55 лет с АГ и избыточной массой тела. Для этого типа ФП характерно возникновение приступов в горизонтальном положении, а так-

же ночью во время сна. Также характерно отсутствие склонности к рецидиву при эмоциональной или физической нагрузке и возникновение аритмии на фоне урежения синусового ритма менее 60 ударов в минуту. «Вагусный тип» имеет длительное пароксизмальное течение и не переходит в постоянную форму. Все вышперечисленное очень напоминает образ типичного пациента с СОАС [58], и развитию ФП в данном контексте могут способствовать дисбаланс в активности парасимпатического (повышение парасимпатической активности на пике апноэ, резком снижении внутригрудного давления и стимуляции механорецепторов легких) и симпатического (гиперактивация при завершении апноэ, микроактивации головного мозга) отделов вегетативной нервной системы.

Дополнительным фактором, обуславливающим взаимосвязь СОАС и ФП, может являться уровень воспалительного ответа. Показано, что длительное течение СОАС ассоциировано с повышением в крови циркулирующих маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (CRP), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), интерлейкина-8 (IL-8) и моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) [59, 60, 61, 62]. С другой стороны, повышение уровня циркулирующих маркеров воспаления, таких как CRP и интерлейкин 6 (IL-6), ассоциировано с высоким риском развития ФП (послеоперационной ФП, после операции аортокоронарного шунтирования и рецидивов ФП, после электрической кардиоверсии или катетерной аблации) [63]. К гуморальным факторам, связывающим ФП и СОАС, можно отнести и повышенный уровень гомоцистеина в крови. В исследованиях была показана связь между гипергомоцистеинемией и ФП (без клапанной патологии). У этих пациентов высокий уровень гомоцистеина был ассоциирован с измененными потоками ионов калия через ионные каналы кардиомиоцитов предсердий [64]. Также у пациентов с гипергомоцистеинемией отмечается увеличение размера ЛП [65]. В то же время данные о повышенном уровне гомоцистеина у лиц с СОАС достаточно неоднозначны. M.Can и коллеги обнаружили, что наличие СОАС без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина [66]. В то же время L.Lavie с соавторами выявили гипергомоцистеинемию только у лиц с СОАС в сочетании с ИБС [67]. Вместе с тем надо отметить, что эти результаты не были подтверждены данными других авторов. Проведение СРАР-терапии также не влияло на уровень гомоцистеина [68, 69].

В отличие от обструктивных нарушений, центральное апноэ характеризуется прекращением оронального потока и отсутствием дыхательных усилий, обусловленных ингибированием дыхательного центра, возникающим вследствие различных причин. В клинической практике СОАС и центральное апноэ часто сосуществуют. Центральное апноэ во сне, так же как и СОАС, в большинстве случаев является вторичной патологией, в основе которой лежат такие заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, нейромышечная дисфункция или наркотическое воздействие. Первичное или идиопатическое центральное апноэ

встречаются редко, и причины его возникновения до сих пор до конца не изучены. Апноэ принято считать центральным, если более 50% эпизодов апноэ/гипопноэ связаны со снижением или отсутствием дыхательных усилий. Распространённость центрального апноэ составляет примерно одну пятую всех случаев всех нарушений дыхания во время сна [70].

Центральное апноэ часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью и не редко ассоциировано с ФП, что продемонстрировали D.Sin и коллеги при ретроспективном анализе 450 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В исследуемой группе наличие ФП было ассоциировано с четырехкратным увеличением риска центрального апноэ, в то время как риск СОАС не увеличивался [71]. В другом исследовании была показана связь между центральным апноэ и ФП у пациентов без хронической сердечной недостаточности: R.Leung и коллеги сравнили распространённость ФП в группах из 60 пациентов с идиопатическим центральным апноэ во сне (ИАГ >10 эпизодов/час сна), 60 пациентов с обструктивным апноэ во сне (ИАГ >10 эпизодов/час сна) и 60 пациентов без нарушений дыхания во сне (ИАГ <10 эпизодов/час сна). Все 3 группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Пациенты с анамнезом застойной сердечной недостаточности, ИБС и острыми нарушениями мозгового кровообращения были исключены из исследования. Было обнаружено, что встречаемость ФП у пациентов с идиопатическим центральным апноэ значительно выше, чем у пациентов с обструктивным апноэ и у пациентов без нарушений дыхания во время сна [72]. W.Grimm и коллеги исследовали связь между центральным апноэ и частотой выявления ФП у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса <50%). Анализ результатов показал, что у пациентов с тяжелой степенью СОАС (ИАГ > 30 эпизодов/час сна) встречаемость ФП была выше. В то же время у пациентов со средней степенью тяжести центрального апноэ (ИАГ 15-30 эпизодов/час сна) частота выявления ФП не отличалась от контрольной группы [73].

Как уже ранее отмечалось, ФП часто приводит к тромбоэмболическим осложнениям и увеличивает риск развития ишемического инсульта примерно в 5 раз. При этом ишемический инсульт может быть первым проявлением ФП. Важно отметить, что пароксизмальная форма ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как и персистирующая или постоянная форма, то есть риск развития тромбоэмболии не отличается при коротких и стойких формах данной аритмии [74]. В большинстве случаев причиной тромбоэмболических осложнений является тромбоз в ушке ЛП. Механизмы образования тромбов при ФП соответствуют теории тромбообразования Вирхова - стаз крови, гиперкоагуляция и дисфункция эндотелия. Анатомические особенности ушка ЛП - узкая конусовидная форма и неровность внутренней поверхности (обусловленная наличием мышечных трабекул) приводят к образованию тромбов. При ФП нарушается сократительная способность ЛП и расширяется его полость, что приводит к отсутствию полноценной систолы ЛП и это ве-

дет к замедлению кровотока в ушке ЛП. Помимо этого, при ФП активизируется система свертывания крови и агрегация тромбоцитов, а повышение в крови уровня фактора Виллебранда (маркер повреждения эндотелия) свидетельствует о наличии нарушений функции эндотелия при ФП [75].

В свою очередь по данным некоторых экспериментальных и клинических исследований показано, что гипоксия, процессы оксидативного стресса и повреждение эндотелия при СОАС могут привести к повышению агрегации тромбоцитов, увеличению концентрации фибриногена в крови и снижению фибринолитической активности [76]. Более того было выявлено, что при проведении СРАР-терапии снижается активация тромбоцитов [77]. Эти факторы могут способствовать повышению риска развития тромбоэмболических осложнений у лиц с СОАС, что отчасти подтверждается данными клинических исследований. Пациенты с СОАС имеют более высокий показатель по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, чем пациенты без СОАС. Более того отмечена связь показателей шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc с тяжестью СОАС [78].

В недавнем исследовании D.M.Yaganov и коллеги, обследуя пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений при ФП (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0), обнаружили, что наличие СОАС у этих пациентов увеличивает риск возникновения инсульта на 62% [79]. АГ, сердечная недостаточность, сахарный диабет и сосудистые заболевания могут увеличивать риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. С другой стороны, известно о связи вышеперечисленных заболеваний с СОАС, что повышает вероятность развития инсульта или периферической тромбоэмболии при нарушениях дыхания во время сна [80]. Таким образом, проведение скрининга пациентов с ФП и СОАС обеспечит выявляемость пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, в то время как лечение СОАС потенциально может снизить тромбоэмболический риск [81]. Более того, СРАР-терапия снижает количество рецидивов ФП у пациентов с СОАС. R.Kaganala и коллеги при наблюдении за пациентами с СОАС и ФП в течение 1 года после выполненной электрической кардиоверсии установили, что у больных, не получавших СРАР-терапию, количество рецидивов ФП было выше, по сравнению с пациентами с СОАС, у которых проводилась неинвазивная вентиляция легких [82].

В другом исследовании оценивалась влияние СРАР-терапии на вероятность рецидива ФП в когорте пациентов (n=3000), перенесших изоляцию легочных вен. У 640 пациентов (из 3000) СОАС был подтвержден инструментально. Оказалось, что у пациентов с верифицированным СОАС число неудачных исходов (рецидивы ФП после операции) было статистически более значимо (p=0,024), чем у больных без СОАС. СРАР-терапия снижала частоту рецидивов у пациентов с СОАС, по сравнению с пациентами, которым неинвазивная вентиляция легких не проводилась. В целом наличие СОАС и отсутствие СРАР-терапии явились предикторами неудачного исхода катетерного лечения ФП [83]. Наконец, влияние СОАС и СРАР-терапии на

ФП было изучено в крупномасштабном исследовании (ORBIT-AF). В этот анализ были включены 10 132 пациента с ФП, из них у 18% СОАС был документально подтвержден. У пациентов с СОАС были более выражены клинические проявления ФП, большая частота интервенционных вмешательств и более высокий уровень госпитализации, чем у лиц без СОАС. В то же время не отмечено различий в риске возникновения инсульта и летальных исходов между пациентами с СОАС и без НДС. Однако частота рецидивов ФП у пациентов, получавших СРАР-терапию, была меньше, чем у лиц, которые не использовали аппараты неинвазивной вентиляции легких [84].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с нарушениями дыхания во время сна часто выявляется ФП, порой протекающая бессимптомно, что требует обязательного мониторинга ЭКГ у лиц с верифицированным СОАС. В то же время, при выявлении у пациента ФП, преимущественно возникающих в ночное время, необходимо помнить о возможной связи ФП с НДС и проводить дополнительные

диагностические исследования для исключения этой патологии (полисомнографическое исследование или кардиореспираторное мониторирование).

В настоящее время известны многие механизмы, связывающие НДС и ФП - это изменения внутригрудного давления, повышенный тонус симпатической нервной системы, гипоксемия, нарушение хеморецепторной чувствительности, повышение электрической нестабильности миокарда, но до конца причинно-следственные отношения между этими патологическими состояниями не ясны. Связь ФП с СОАС подтверждает наличие общих факторов риска между этими заболеваниями - это мужской пол, избыточная масса тела, ожирение, АГ, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность.

Это позволяет предположить, что при ФП, связанной с ночными эпизодами апноэ, требуется проведение специфической патогенетически обоснованной терапии расстройств дыхания - СРАР-терапии, что будет способствовать не только уменьшению симптомов заболевания, но и позволит улучшить прогноз пациентов и снизить вероятность рецидивов ФП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Van Wagoner D. R., Piccini J. P., Albert C. M., Anderson M. E. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013.
2. Shao XH, Yang YM, Zhu J., Zhang H. et al. Comparison of the clinical features and outcomes in two age-groups of elderly patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1335-1342. doi: 10.2147/CIA.S67123.
3. Wdndell PE, Carlsson AC, Sundquist J., Johansson SE. Pharmacotherapy and mortality in atrial fibrillation-a cohort of men and women 75 years or older in Sweden. *Age Ageing*. 2015;44(2):232-238. doi: 10.1093/ageing/afu153.
4. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014;127(4):e15-e16.
5. Ревизишли А. Ш., Сулимов В. А. Фибрилляция и трепетание предсердий. Кардиология. Национальное руководство. 2015.
6. Peppard P. E., Young T., Barnet J. H., Palta M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol*. 2013 May 1;177 (9):1006-14.
7. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Расстройства сна и их лечение // *Consilium medicum*. 2008. No 2. С. 137-142.
8. Michelena H., Powell B.D., Brady P.A., Friedman P.A. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med*. 2010 Jun;7(3):206-17. doi: 10.1016/j.genm.2010.06.001.
9. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008;12(1):5-17.
10. Bhattacharyya N., Blake SP, Fried MP. Assessment of the airway in obstructive sleep apnea syndrome with 3-dimensional airway computed tomography. *Otolaryngology: head and neck surgery* 2000; 123: 444-449.
11. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American thoracic society* 2008; 5: 144-153.
12. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1984 Mar;129 (3):355-60.
13. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):364-7.
14. Szymanski FM, Platek AE, Karpinski G. et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol Pol*. 2014;72:716-24.
15. Mehra R., Benjamin E. J., Shahar E., Gottlieb D. J. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 Apr 15;173 (8):910-6.
16. Tanigawa T., Yamagishi K., Sakurai S., Muraki I. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart*. 2006 Dec;92 (12):1854-5.
17. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2007;92(1):51-65.
18. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 565- 571.
19. Вейн А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: 2002; 310 с
20. Mooe T, Gullsbys S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996 Jun;7(6):475-8.
21. Hendrikx T., Sundqvist M., Sandström H., Sahlin C. Atrial fibrillation among patients under investigation for suspected obstructive sleep apnea. 2017 Feb DOI:10.1371/journal.pone.0171575
22. Poli M., Philip P., Taillard J., Debruxelles S. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a

- prospective study. *Sleep Med.* 2017 Feb;30:251-254. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.031. Epub 2016 Mar 4.
23. Szymanski F.M., Lip G.Y., Filipiak K.J., Platek A. Stroke Risk Factors Beyond the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score: Can We Improve Our Identification of "High Stroke Risk" Patients With Atrial Fibrillation? 2015 Dec 1;116(11):1781-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.049. Epub 2015 Sep 11.
24. Ling Z., Yuemei H., Sunny S. P. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation
25. Rossi V. A., Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol.41.P.1439-1451
26. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998 Aug 25;98(8):772-6.
27. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998 Mar 17;97(10):943-5.
28. Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, Nakano H. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1999;13(2):418-423.
29. Mahamed S., Hanly PJ, Gabor J., Beecroft J. Overnight changes of chemoreflex control in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;146(2-3):279-90.
30. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol.* 2007;92(1):51-65.
31. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers V.K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
32. Somers V.K., Dyken M.E., Skinner J.L. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1993. Vol.44. P.2530-259.
33. Linz D., Mahfoud F., Linz B., et al. Effect of obstructive respiratory events on blood pressure and renal perfusion in a pig model for sleep apnea, *Am. J. Hypertens.* 27 (2014) 1293-1300.
34. Linz D., Hohl M., Nickel A., et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea, *Hypertension* 62 (2013) 767-774.
35. Müller D.S., Lind P., Strunge B., Pedersen E.B. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea, *Am. J. Hypertens.* 16 (2003) 274e80.
36. Ramos P., Rubies C., Torres M., et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells, *Respir. Res.* 15 (2014) 54.
37. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 512-518.
38. Li D., Shinagawa K., Pang L., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing induced congestive heart failure, *Circulation* 104 (2001) 2608-2614.
39. Reil J.C., Hohl M., Selejan S., et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2098-2108.
40. Tsai C.T., Chiang F.T., Tseng C.D., et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 758-770.
41. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marrón I et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation.* 2002 Jul 16;106(3):331-6.
42. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT. VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens.* 2008 Mar;26(3):403-11.
43. Бузунов Р. В., Ерошина В. А., Легайда И. В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна: учебное пособие для врачей. М., 2007.
44. Гончаров А.П., Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром ночного апноэ как фактор риска сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы) // *Новые медицинские технологии.* 2010. No 5.
45. Сидоренко Б.А., Ерошина Е.В. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца // *Кардиология.* 2006. No 10. С. 44-50.
46. Верткин А. Л., Максимова М. Ю., Любшина О. В. Нарушения сна у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010. No 3. С. 10-19.
47. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore MR. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):523-38. doi: 10.1183/09031936.00226711. Epub 2013 Feb 8.
48. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore MR. European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012 Apr;30(4):633-46. doi: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b.
49. Bradley T.D., Hall M.J., Ando S.I., Floras J.S. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure, *Chest* 119 (2001) 1827-1835.
50. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure, part I: obstructive sleep apnea, *Circulation* 107 (2003) 1671-1678.
51. Orban M., Bruce C.J., Pressman G.S., et al., Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure, *Am. J. Cardiol.* 102 (2008) 1557-1561.
52. Koshino Y., Villarraga H.R., Orban M., et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller

- maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, *Circulation* 3 (2010) 282-289
53. Shivalkar B., Van de Heyning C., Kerremans M., Rinkevich D. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 4;47(7):1433-9.
54. Fung J.W., Li T.S., Choy D.K., et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction, *Chest* 121 (2002) 422-429. [55]
55. Pini, G. Tourkhoriti, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure, *Respiration* 67 (2000) 1632-1666.
56. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea.
57. Colish J., Walker JR, Elmayergi N., Almutairi S. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI.
58. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - СПб: Гиппократ, 1992. - 544 с.
59. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P. et al., Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea, *Circulation* 105 (2002) 2462e4.
60. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O., Kales A. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (1997) 1313-1316.
61. Zouaoui B. K., Van Meerhaeghe A., Doumit S., et al., Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity c-reactive protein elevation, *Respiration* 73 (2006) 243-246.
62. Ohga E., Tomita T., Wada H., Yamamoto H. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1, *J. Appl. Physiol.* 94 (2003) 179e84.
63. Wu N., Xu B., Xiang Y., et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis, *Int. J. Cardiol.* 169 (2013) 62-72.
64. Cai BZ, Gong DM, Liu Y, Pan ZW. Homocysteine inhibits potassium channels in human atrial myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Sep;34(9):851-5.
65. Marcucci R, Betti I, Cecchi E, Poli D. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am Heart J.* 2004 Sep;148(3):456-61.
66. Can M, Azikguz S, Mungan G, Bayraktaroplu T. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006 Feb;129(2):233-7.
67. Lavie L, Perelman A., Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest.* 2001 Sep;120(3):900-8.
68. Rubinsztajn R., Kumor M., Byśkiniewicz K., Chazan R. The influence of 3 weeks therapy with continuous positive airway pressure on serum leptin and homocysteine concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol.* 2006;74(1):63-7.
69. Svatikova A., Wolk R., Magera MJ, Shamsuzzaman AS. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2004 Aug;25(15):1325-9.
70. Eckert D.J., Jordan A.S, Merchia P., Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007 Feb;131 (2):595-607.
71. Sin D. D., Fitzgerald F., Parker J. D., Newton G. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 Oct;160 (4):1101-6.
72. Leung RS, Huber MA, Rogge T., Maimon N. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea.
73. Grimm W., Sass J., Cassel W., Hildebrandt O. Severe central sleep apnea is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. DOI: 10.1111/pace.12495
74. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation.
75. Watson T., Shantsila E., Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited.
76. Oliver, K.M. Hypoxia activates NF- $\kappa$ B-dependent gene expression through the canonical signaling pathway / K.M. Oliver, J.F. Garvey, C.T. Ng [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* - 2009. - Vol. 11. - P.2057-2064.
77. Hui DS, Ko FW, Fok JP (2004) The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 125: 1768-1775. DOI 10.1378/chest.09-1778
78. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E., Hryniewicz-Szymanska A. Assessment of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation, *Sleep Breath.* 19 (2015) 531-537.
79. Yaranov D. M., Smyrlis A., Usatii N., et al., Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation, *Am. J. Cardiol.* 115 (2015) 461-465.
80. Platek A.E., Szymanski F.M., Filipiak K.J., Kotkowski M. Which components of the CHA2DS2-VASc score are the most important in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation? *Blood Coagul. Fibrinolysis* 27 (2016) 347-351.
81. Szymanski F.M., Lip G.Y., Filipiak K.J., Platek A.E. Stroke risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score: can we improve our identification of "high stroke risk" patients with atrial fibrillation? *Am. J. Cardiol.* 116 (2015) 1781-1788.
82. Kanagala R., Murali N. S., Friedman P. A., Ammash N. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 May 27;107 (20):2589-94.
83. Patricia T. Atrial Fibrillation And Sleep Apnea: Considerations For A Dual Epidemic
84. Holmqvist F., Guan N., Zhu Z., Kowey P.R., et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am. Heart J.* 2015 May;169 (5):647-654.e2.