

А. А. Бова

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Военно-медицинский факультет  
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Механизмы развития фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии обусловлены развитием воспаления и фиброза в миокарде.*

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия.

А. А. Bova

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE FIBRILLATION OF AURICLES ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*An inflammation and fibrosis are morphological basis of atrial fibrillation of patients with arterial hypertension*

*Key words:* arterial hypertension, atrial fibrillation

---

В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ 2013 года) есть отдельная глава, которая посвящена ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ) фибрилляции предсердий (ФП). Это обусловлено широкой распространенностью АГ в популяции, которая достигает сегодня в европейских странах и РБ до 30–45%. ФП является наиболее распространенным видом аритмий сердца и главным фактором риска развития инсульта и смертности в целом (рис. 1).

Фибрилляция предсердий представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только по причине широкой распространенности, но и в связи с частым развитием осложнений и высокой инвалидизацией этой категории пациентов [4, 8]. Она зачастую не ощутима пациентами, либо не обращает на себя внимания в силу своей кратковременности. «Коварство» бессимптомной фибрилляции предсердий заключается в том, что не обнаруживая себя клинически, она приводит к развитию тяжелых

сердечнососудистых осложнений. К сожалению, истинная распространенность ФП остается недооцененной, так как многие ее эпизоды не распознаны из-за слабой выраженности симптомов [7, 9]. У 25% пациентов рецидивирующая форма фибрилляции предсердий переходит в постоянную, что приводит к снижению трудоспособности и повышению летальности [2, 6]:

По общим подсчетам, распространенность ФП в общей популяции составляет около 0,4% и увеличивается с возрастом. Согласно результатам исследования ATRIA, распространенность ФП среди лиц моложе 55 лет составила 0,1%, тогда как среди пациентов старше 80 лет – 9,0%. Среди лиц старше 60 лет ФП была диагностирована приблизительно в 4% случаев. Это означает, что 1 из 25 человек старше 60 лет страдает данной патологией, причем риск ее развития после 60 лет резко возрастает [3, 10].

В связи с широкой распространенностью среди населения артериальной гипертензии (АГ) с ней связано больше случаев ФП, чем с каким-либо другим фактором риска. Риск развития ФП у пациентов, страдающих гипертензией, по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением (АД) выше в 1,9 раза. В свою очередь ФП служит независимым фактором риска развития инсульта, который увеличивается в 3–5 раз [1, 13] (рис. 2).

Исследования общей популяции пациентов, страдающих АГ, показали, что пожилой возраст пациента и увеличение массы левого желудочка служат независимым предиктором возникновения ФП.

В данный момент АГ является наиболее частым, независимым и видоизменяемым фактором риска ФП. Относительный риск (ОР) развития ФП при АГ сравнительно невелик (ОР от 1,4 до 2,1) по сравнению с другими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность (ОР от 6,1 до 17,5) и клапанные пороки (ОР от 2,2 до 8,3). Однако ввиду того, что АГ имеет высокую распространенность в мире, она является главным фактором риска ФП [11].

В ряде когортных исследований было показано, что в Северной Америке АГ присутствовала у 50–53% пациентов с ФП и являлась причиной данной тахикардии в 15% случаев. Частота возникновения ФП у пациентов с АГ составила 94 случая на 1000 больных в год. В когорте пациентов с АГ было выявлено, что те больные, у кого впоследствии развилась ФП, амбулаторно имели более высокие значения систолического АД [5] (табл. 1).

Таблица 1. Reach (регистр ХСН): частота (%) сердечно-сосудистых событий в течение 1 года наблюдения за больными с наличием/отсутствием ФП n = 63589

	ФП (+)	ФП (-)	P
n	6814	56775	
Любая смерть	4,27	2,32	0,0001
С/С события			
С/с смерть	3,16	1,42	0,0001
Инфаркт	1,36	1,11	0,1205
Инсульт	2,43	1,55	0,0001

✓ Исключено влияние факторов возраста, пола, курения, гипертонии, диабета, гиперхолестеринемии.

Анатомически ушко левого предсердия нередко служит субстратом для возникновения инсульта. Оно представляет собой остаток эмбрионального предсердия – удлинённый мешок, состоящий из трабекул гребенчатых мышц, выст-

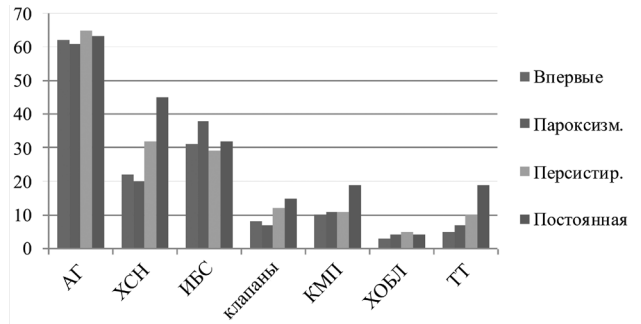


Рис. 1. Артериальная гипертензия – главный фактор риска развития ФП

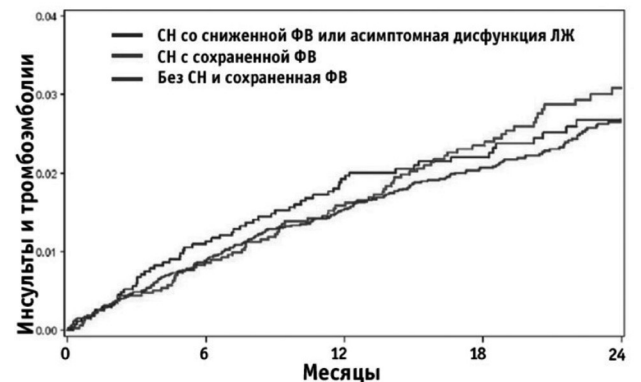


Рис. 2. ARISTOTLE: Частота инсульта и тромбозов при ФП (Stoke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007; ACC, 2012)

ланный эндотелием. Сократимость ушка левого предсердия при ФП падает, однако степень ее снижения может значительно варьироваться и это способствует стазу крови – основополагающему процессу формирования тромбов в ушке левого предсердия при ФП, который, как предполагают, опосредуется диастолической дисфункцией левого желудочка. Гипертензия как наиболее распространенный фактор риска инсульта ведет к прогрессивному усилению стаза [1].

Атриомегалия служит независимым фактором риска развития ФП. У пожилых пациентов с данным типом тахикардии инсульт встречается чаще. Развитие и поддержание ФП связаны с изменениями структуры миокарда, его функционирования, а также электрических свойств – ремоделированием сердца. Патогенез ФП весьма сложен и сочетает множество факторов, однако в настоящее время точно известно, что данный вид аритмии предсердий ассоциирован с аномальным стазом в предсердиях, структурными изменениями в сердце и нарушением консистенции крови [14].

Длительно текущая АГ, особенно неадекватно контролируемая, приводит к гипертрофии левого желудочка, что является наиболее показательным проявлением поражения органов-мишеней при АГ. Гипертрофия левого желудочка сама по себе является независимым предиктором сердечно – сосудистых событий. Вследствие постепенного снижения эластичности миокарда левого желудочка, увеличения его ригидности и изменения давления наполнения левого желудочка при его гипертрофии развиваются диастолическая дисфункция и ремоделирование левого предсердия, его дилатация и фиброзирование. Такие изменения в левом предсердии лежат в основе патогенеза ФП [10].

В ряде популяционных исследований гипертрофию левого желудочка, диастолическую дисфункцию и дилатацию левого желудочка использовали в качестве маркеров, предсказывающих риск возникновения кардиоваскулярных событий и ФП. В ходе исследований было выявлено, что с высокой вероятностью диастолическая дисфункция ассоциирована с повышенным риском возникновения ФП. Во Фремингемском исследовании уровень систолического АД и длительность течения АГ выступали признаком, позволяющим предположить ремоделирование левого желудочка у таких пациентов [16]. В исследовании с участием 1655 пожилых пациентов было показано, что больные, у которых объем левого желудочка был увеличен на 30%, имели на 48% больший риск возникновения ФП [15].

Возникает вопрос: «Почему?» Ведь если мы говорим об артериальной гипертензии и ее друге, ее союзнике и осложнении – гипертрофии левого желудочка, то мы можем прогнозировать, что именно желудочковые нарушения ритма будут в большей степени свойственны этим пациентам. Однако оказывается, в удельном весе фибрилляции предсердий и ее причин первое место как раз отводится артериальной гипертензии. У пациента с артериальной гипертензией имеется диастолическая сердечная недостаточность, то есть он с одышкой и с сохраненной фракцией выброса.

В предсердиях практически кардиомиоциты не могут гипертрофироваться, они дистрофируются, это приводит к тому, что возникает фиброз в предсердиях. Это приводит к гетерогенности проведения электрического импульса. И вот уже подготовлено сердце к фибрилляции предсердий. Сама по себе атриомегалия или, например, большой левый желудочек, давление в нем повышается. Для того чтобы преодолеть это изменение градиента давления, повышается давление и в левом предсердии возникает атриомегалия - это приводит к механо-электрическим изменениям также в проводящих путях, и вот опять фибрилляция предсердий (рис. 3)

Что же происходит на молекулярном уровне в сердце при гипертензии?

Прогностический анализ пациентов с АГ, основанный на массовых (скрининговых) ультразвуковых исследованиях сердец, свидетельствует о существенной роли ГЛЖ. Так, в некоторых наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что выявленная при эхокардиографии ГЛЖ повышает относительный риск возникновения ИБС более чем в 2 раза, инсульта – более чем в 3 раза, сердечной недостаточности – почти в 8 раз. столь значимая связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется, прежде всего, снижением на фоне ГЛЖ коронарного резерва, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении. Гипертрофия миокарда потенциально аритмогенна независимо от ее степени. Гипертрофированные кардиомиоциты и разрастание соединительной ткани – это факторы электрической гетерогенности миокарда. Для гипертрофии миокарда любого происхождения характерны желудочковые эктопии, а при вовлечении в процесс левого предсердия возникают разнообразные суправентрикулярные нарушения ритма сердца. Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ окончательно не установлены, но они, очевидно, разнообразны и включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатической нервной системы и других нейрогуморальных систем. Фремингемское исследование продемонстрировало прирост частоты встречаемости ФП в 1,45 раза, при увеличении ИММЛЖ на каждые 40 г/м<sup>2</sup>. В последующем было установлено, что ГЛЖ увеличивает риск ФП в 3–4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению риска ФП на 28%. ГЛЖ сопровождается увеличением



Рис. 3. Механизмы развития ФП при АГ (Current Medicine, 1999)

объема левого предсердия, что также вносит существенный вклад в возникновение суправентрикулярных нарушений ритма.

В последние два десятилетия появился ряд работ, отражающих важность прогностического значения различных вариантов геометрии ЛЖ. Так, данные Фремингемского исследования показали, что концентрическая гипертрофия характеризуется худшим общим прогнозом по сравнению с эксцентрической ГЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ. В работе J. Ghali и соавт. (1991), были приведены результаты девятилетнего динамического наблюдения за пациентами с ГЛЖ, имеющими и не имеющими сопутствующую ИБС. Авторы показали, что концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти, чем эксцентрическая, хотя влияние на прогноз относительной толщины стенок ЛЖ оказалось менее значительным чем ИММЛЖ. В пятилетнем проспективном исследовании, выполненном под руководством А. О. Конради (2005), был осуществлен анализ исходов у 450 больных неосложненной АГ. По данным экспоненциального регрессионного анализа, признаками, определяющими сроки достижения комбинированной конечной точки (смерть + инсульт + инфаркт миокарда), оказались возраст пациентов и толщина задней стенки ЛЖ. Концентрическая ГЛЖ сопровождалась существенным увеличением риска неблагоприятных исходов по сравнению с эксцентрической. Расхождение «кривых дожития» в этих группах было также отмечено для инфаркта миокарда. Авторами указанного проспективного наблюдения было отмечено, что наличие концентрической ГЛЖ у пациента с исходно неосложненным течением АГ является самостоятельным фактором риска неблагоприятного прогноза, прежде всего в отношении развития ИБС и ее осложнений.

Данные о патогенезе гипертрофии миокарда у больных АГ во многом спорные и неполные. Не представляется возможным объяснить выраженную вариабельность массы миокарда с позиций только лишь нагрузки давлением. Большое значение имеют активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в динамике размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Модель развития ГЛЖ предполагает три основных механизма, которые могут одновременно встречаться у одного и того же пациента: увеличение массы кардиомиоцитов, возрастание соединительнотканного компонента миокарда, расширение полости ЛЖ. При ГЛЖ происходит структурная перестройка всех компонентов миокарда: кардиомиоцитов, интерстиция, внутримиекардиальных коронарных артерий. Морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ являются процессы происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Перестройка кардиомиоцитов изначально направлена на увеличение их сократительной способности. По мере прогрессирования ГЛЖ организация и форма кардиомиоцитов отчетливо нарушаются. Последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов, дезорганизацией мышечных волокон, образованием участков соединительной ткани, заменяющей мышечную. Развивается периваскулярный фиброз, который является специфичной реакцией на высокую постнагрузку и действие нейрогормональных фак-

торов. Меняются электрические и механические свойства гипертрофированного миокарда.

Среди нейрогуморальных факторов, ассоциирующихся с развитием ГЛЖ, следует отметить повышение активности симпатико-адреналовой системы и РААС. Избыточное образование норадреналина и ангиотензина II с последующим связыванием с рецепторами приводит к вазоконстрикции, активации гипертрофии и пролиферации, а гиперальдостеронемия – к задержке жидкости, коллагенообразованию и фиброзу. Примечательно, что у некоторых больных АГ без ГЛЖ уровень карбоксиконцевого пептида проколлагена 1-го типа оказывается даже выше, чем у лиц с ГЛЖ, позволяя предположить, что процессы фиброза опережают по времени формирование ГЛЖ. Уровень ангиотензина II коррелирует с массой миокарда: чем он выше, тем больше вероятность развития ГЛЖ. Своеобразной яркой моделью участия РААС в ремоделировании сердца могут быть пациенты с первичным гиперальдостеронизмом. Минералокортикоидный эксцесс у таких больных реализуется формированием ГЛЖ, выраженной в значительно большей мере, чем у пациентов с эссенциальной АГ. Частота возникновения таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт, инфаркт, мерцательная аритмия у больных первичным гиперальдостеронизмом в 4,2; 6,5 и 12,1 раза соответственно выше, чем у нормотензивных субъектов с нормальным минералокортикоидным обменом.

Применительно к ГЛЖ, значимостью клеточных механизмов, присущих альдостерону, доказываются наличием четкой взаимосвязи между его содержанием в плазме крови и величиной ММЛЖ у лиц с эссенциальной АГ. Пациенты, у которых уровень альдостерона относительно повышен (даже в пределах физиологического диапазона значений), склонны к развитию скорее концентрической ГЛЖ, нежели эксцентрической. Перегрузка давлением в сочетании с нейрогормональными эффектами, в частности при стимуляции циркулирующим ангиотензином II способствуют высвобождению норадреналина из нервного окончания. Активация РААС приводит к увеличению высвобождения норадреналина в симпатических окончаниях, повышению восприимчивости адренорецепторов к медиатору, увеличению активности центрального звена симпатической регуляции.

Согласно современным представлениям, именно структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) определено в качестве ключевого механизма для возникновения и поддержания ФП, где интерстициальный фиброз может являться доминирующим фактором, а воспаление выступать в качестве модификатора. Важно отметить, что именно расширение левого предсердия – важный шаг в прогрессировании гипертонии к фибрилляции предсердий.

В ряде исследований были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах фибрилляции предсердий признаки хронического воспаления миокарда, результатом которого являлся фиброз, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при перманентной ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии.

К сожалению, возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике весьма ограничены, так как требуют значительного мастерства и часто приводят к осложнениям. В этой связи неинвазивная и атравматичная оценка степени структурного ремоделирования левого предсердия с помощью сывороточных маркеров, играет важную роль для стратификации рисков возникновения и поддержания аритмии.



В качестве показателей кардиофиброза могут быть использованы количественное определение матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и С-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP) в сыворотке крови.

Проведенными исследованиями [7] выявлено, что группы с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ и изолированной АГ достоверно отличались от практически здоровых только по уровню P1CP ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,001$  и  $p = 0,0005$  соответственно). При этом его концентрация в крови в группах с патологией была значимо выше, чем у практически здоровых (51[37;79] нг/мл). Наибольшая концентрация P1CP в сыворотке крови определялась при ФП на фоне АГ 131 [65;172] нг/мл. у пациентов с идиопатической ФП уровень P1CP (84[53;102] нг/мл) был достоверно ниже, чем в группах с АГ.

Таким образом, у пациентов с фибрилляцией предсердий повышается уровень P1CP, при этом в большей степени при сочетании аритмий с АГ. Значения ТИМП-1 и ММП-9 при наличии ФП или АГ без НРС не отличаются от значений практически здоровых.

То есть, повышение уровня P1CP при «идиопатической» ФП в сравнении со здоровыми пациентами, позволяет предположить возможную взаимосвязь данного маркера именно с наличием ФП. Однако наличие более высоких значений P1CP при артериальной гипертензии, даже вне зависимости от наличия ФП, указывает на значительное влияние и самой АГ на уровень P1CP. Надо отметить, что ассоциация P1CP с кардиальным фиброзом более изучена при артериальной гипертензии и представлена в виде аномального повышения уровня P1CP в крови при изолированной АГ, что подтверждается рядом исследований.

Установлено, что у больных с некомпенсированной артериальной гипертензией дилатация левого предсердия увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий в 2,15 раз; у больных с некомпенсированной артериальной гипертензией гипертрофия левого желудочка увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий в 2,9 раз; [8]

– у больных с некомпенсированной артериальной гипертензией диастолическая дисфункция увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий в 1,9 раз.

Достижение целевых цифр артериального давления у больных артериальной гипертензией с рецидивирующей фибрилляцией предсердий способствует уменьшению риска возникновения фибрилляции предсердий [9]:

- при дилатации левого предсердия в 1,8 раз;
- при гипертрофии левого желудочка в 1,2 раз;
- при диастолической дисфункции в 1,6 раз.

#### **Практические рекомендации**

1. У больных артериальной гипертензией следует учитывать, что высокие цифры артериального давления увеличивают риск рецидивирования фибрилляции предсердий в 1,3 раз. Сочетание артериальной гипертензии 3 степени и фибрилляции предсердий в анамнезе способствует возрастанию риска до 1,5 раз, а присоединение дилатации левого предсердия увеличивает риск рецидива до 2,2 раз.

2. В качестве диагностических критериев прогнозирования рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией рекомендовано использовать следующие: а) при некомпенсированной артериальной гипертензии:

– при дилатации левого предсердия от 37 мм до 40 мм риск рецидивирования фибрилляции предсердий составляет 2,15 раз;

– при гипертрофии левого желудочка (увеличении ИММЛЖ от 100 г/см до 140г/см) риск рецидивирования фибрилляции предсердий составляет 2,9 раз;

– при усугублении диастолической дисфункции (уменьшении показателя E/A от 0,95 до 0,7 и увеличении IYRT от 70 мсек до 90 мсек) риск рецидивирования фибрилляции предсердий составляет 1,9 и 1,2 раз соответственно

б) при достижении целевых цифр артериального давления (< 140/90 мм рт.ст.):

– при дилатации левого предсердия от 38 мм до 41 мм риск рецидивирования фибрилляции предсердий снижается в 1,8 раз.

– при гипертрофии левого желудочка (увеличении ИММЛЖ от 90 г/см до 115 г/см) риск рецидивирования фибрилляции предсердий снижается в 1,2 раз.

– при усугублении диастолической дисфункции (уменьшении показателя E/A от 1,05 до 0,75) риск рецидивирования фибрилляции предсердий снижается в 1,6.

#### **Литература**

1. Шальнова, С. А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия (Клинический семинар). 2008; 2 (2).
2. Шляхто, Е. В., Конради А. О., Захаров Д. В., Рудоманов О. Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 1999 (2): 49–55.
3. Fagard, RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009; 54: 1084–91.
4. Rosei, EA et al. Hypertensive heart disease: diagnostic and therapeutic guidelines Commissione congiunta Societa Italiana dell'ipertensione Arteriosa; Societa Italiana di Cardiologia. Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 427–54.
5. Artham, SM. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression Prog. Cardiovasc Dis 2009; 52 (2): 153–67.
6. Budoff, MJ, Ahmadi N, Sarraf G et al. Determination of left ventricular mass on cardiac computed tomographic angiography. Acad Radiol 2009; 16 (6): 726–32.
7. Барсуков, А. В., Багаева З. В., Пронина Е. В. и др. Гипертрофия левого желудочка при эссенциальной гипертензии: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (4): 436–9.
8. Barsukov, A, Shoustov S, Resvantzev M, Pronina E. Asymmetrical left ventricle hypertrophy in essential hypertension: echocardiographic data. J Hypertens 2007; 25 (Suppl. 2): 99.
9. Devereux, RB, Vakili BA, Okin PM. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001; 141 (3): 334–41.
10. Gueyffier, F et al. Identification of risk factors in hypertensive patients. Circulation 1999; 100 (18): 88–94.
11. Krumholz, HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 884–97.
12. Kohara, K. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. Am J Cardiol 1999; 17: 1277–82.
13. Navarro-Lopez, F et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl. 1): 38–41.
14. Евдокимова, А. Г. Особенности применения эналаприла (Берлиприл®) у больных с артериальной гипертензией. Трудный пациент. 2008; 10: 4–10.

Поступила 17.09.2014 г.