

Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий

Хидирова Л. Д.¹, Яхонтов Д. А.¹, Зенин С. А.², Куропий Т. С.¹

¹ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новосибирск; ²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер».

Новосибирск, Россия

В статье представлен обзор литературы, отражающий представления о влиянии хронической обструктивной болезни легких на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий. Современные представления, касающиеся субстрата и триггеров пароксизмов фибрилляции предсердий, в последнее время значительно изменились. Роль сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, легла в основу изменений электрофизиологических свойств миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):138–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-138-144>

Поступила 21/01-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 06/03-2019



The impact of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension on the development and progression of atrial fibrillation

Khidirova L. D.¹, Yakhontov D. A.¹, Zenin S. A.², Kuropii T. S.¹

¹Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ²Novosibirsk Regional Cardiology Clinical Dispensary. Novosibirsk, Russia

The article presents a review of the literature, reflecting ideas about the effect of chronic obstructive pulmonary disease on the development and progression of atrial fibrillation. Modern concepts regarding the substrate and triggers of paroxysms of atrial fibrillation have recently changed significantly. The role of concomitant diseases, in particular arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, formed the basis for changes in the electrophysiological properties of the myocardium.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):138–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-138-144>

Khidirova L. D. ORCID: 0000-0002-1250-8798, Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Zenin S. A. ORCID: 0000-0002-1250-8799, Kuropii T. S. ORCID: 0000-0001-6916-4845.

Received: 21/01-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 06/03-2019

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АП II — ангиотензин II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРБ — С-реактивный белок, ССС — сердечно-сосудистая система, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся в клинической деятельности врача аритмий с высоким риском осложнений, инвалидизации и летальности [1]. По данным масштабного эпидемиологического исследования распространенность ФП достигает

0,5% у пациентов в возрасте 50–59 лет, 4% у пациентов >60 лет и до 15% у пациентов >70 лет, и, вероятно, будет увеличиваться в ближайшие 50–60 лет в связи с неуклонно развивающимся старением населения [2]. Также положительная динамика отмечена в отношении числа осложнений и сопут-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Тел.: +7 (923) 112-92-18

[Хидирова Л. Д. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-1250-8798, Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Зенин С. А. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1250-8799, Куропий Т. С. — студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6916-4845].

ствующих заболеваний, ассоциированных с ФП, что также является результатом повышения среднего возраста в популяции [3].

ФП является неоспоримым и важным звеном патогенеза такого грозного осложнения как ишемический инсульт (ИИ), который развивается вследствие тромбоэмболии с типичной локализацией источника тромбоза в ушке левого предсердия. По результатам многочисленных исследований частота возникновения инсульта у лиц с ФП составляет в среднем 5% в год, что в 5-7 раз больше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Стоит отметить, частота случаев развития ИИ имеет жесткую зависимость от возраста, при этом доказано, что форма ФП: пароксизмальная или персистирующая не оказывает значимого влияния на периодичность этого осложнения [4]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неотъемлемой частью развития ФП. Такая взаимосвязь чаще всего обусловлена ремоделированием миокардиального слоя предсердий, первостепенную роль в этом процессе играют артериальная гипертония (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в связи с тем, что эти заболевания вносят свой существенный вклад в развитие гипертрофии и склероза миокарда вышеназванных отделов сердца [5, 6].

ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), такие как АГ, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС) могут способствовать медленной, но неуклонно прогрессирующей структурной перестройке желудочков и предсердий, этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [7]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП, и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [8]. В сравнительно недавнем масштабном исследовании European Heart Survey, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП, частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из выше указанного числа лиц, принимавших участие [9]. ФП и аритмия в целом является актуальным вопросом современной кардиологии. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии, не новы, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что с годами число новых случаев диагностирования этой патологии будет только нарастать, интерес к этой проблеме привлек внимание исследователей [10].

За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые указывают на ассоциированность ФП с легочной патологией, в частности ХОБЛ. Далее они будут представлены. Связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией можно объяснить за счет общности основного фактора риска — курения [10], и влияние этого фактора клинически обуславливает снижение объема форсированного выдоха за первую секунду маневра, что может расцениваться как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Не менее распространенным заболеванием, имеющим ассоциированность с ФП, является АГ. Взаимосвязь этих двух нозологий прослеживается на всех уровнях их патогенеза, следовательно, АГ надлежит рассматривать как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор развития ФП [12]. О неопровержимой роли повышенного давления как ключевой части возникновения ФП позволяют судить результаты крупных исследований: STOP-2 (Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations II study), CAPPP (The Captopril Prevention Project), LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders study) [13-15]. Присутствие такой коморбидности не только содействует ускоренному формированию устойчивых к консервативному лечению форм ФП, но и значительно влияет на прогноз и смертность пациентов. В ряде монографий удалось отследить корреляцию между частотой тромбоэмболических осложнений, в частности ИИ, и наличием фонового АГ у лиц с ФП. Число тромбозов возрастало даже на фоне антикоагулянтной терапии [16]. В исследовании European Heart Survey, где выборка включала 5333 пациента с пароксизмальной формой ФП, у 30% наблюдалась прогрессия до персистирующего варианта нозологии в течение года [17]. В другой работе, где сроком наблюдения являлся 10-летний период, из 755 пациентов с различными формами ФП у 50% были выявлены или прогрессирование до постоянной формы, или смерть [18].

Частота такого явления, как прогрессия ФП очень значительна, и воспринимать ее следует не просто как патогенетический аспект течения этой аритмии, а как достоверный предиктор развития осложнений и повышения смертности. У пациентов с прогрессированием ФП в сравнении с пациентами без нее смертность повышается в 2 раза, вероятность инфаркта миокарда (ИМ) в 3 раза, а вероятность ИИ в 5 раз [19].

Влияние ХОБЛ на развитие ФП

ХОБЛ является ключевым фактором в развитии большой группы заболеваний, включающей в себя: АГ, ИБС, аритмии, сердечную недостаточность, внезапную сердечную смерть. В группе аритмий, возникающих при данной нозологии, преобладающее место занимают суправентрикулярные нарушения ритма, на которые приходится 77%,

мерцательные же аритмии наблюдались у 8% [20]. Таким образом, невозможно не обратить внимания на проаритмогенное действие аспектов патогенеза, возникающих при ХОБЛ.

В исследовании [21] достоверно определено, что при сочетании ХОБЛ и ФП в течение одного года общая смертность увеличивается в 2 раза: 26,9% vs 12,3% для пациентов без сопутствующей легочной патологии. Частота возникновения ключевых осложнений (ИИ, ИМ, ХСН) у пациентов с ХОБЛ была 25,6%, при 19,1% без нее.

На фоне ХОБЛ появляется масса условий, негативно сказывающихся на функции ССС: снижение содержания кислорода в тканях, токсигенное влияние на сердечную мышцу продуктов бронхолегочного воспаления (с последующей дистрофией), гиперкатехоламинемия [22]. Появляется все больше доказательств того, что воспаление является релевантным игроком в структурном ремоделировании предсердий, которое представляет основной механизм персистенции ФП [23]. Было показано, что воспаление связано как с первым возникновением, так и с риском рецидива ФП и, кроме того, воспаление играет важную роль в послеоперационной ФП, о чем свидетельствует внутрисердечная экспрессия специфических маркеров, а активированные воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты — резидентные макрофаги и активированные тромбоциты, являются самыми важными игроками в этой картине. Устойчивая ФП может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста, полученный из тромбоцитов, которые связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повреждением тканей [24]. Таким образом, можно выделить основные группы факторов, содействующих развитию ФП у больных со сниженной легочной функцией: хроническая гипоксия и окислительные стресс-гемодинамические нарушения с последующим развитием легочной гипертензии и ремоделированием предсердий; токсическое действие продуктов воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Хроническая гипоксия и окислительный стресс

Наличие хронической гипоксии вызывает целый каскад патологических реакций в клетке, в т.ч. миофибрилле миокарда. Одним из последствий снижения оксигенации ткани при ХОБЛ является уменьшение количества в тканях антиокислительных ферментов: супероксид-дисмутазы и глутатион-пероксидазы [23]. При существенном ослаблении антиокислительной системы происходит накопление свободных радикалов, которые негативно сказываются на состоянии липидных мембран, способствуя их перекисному окислению. При повреждении мембраны свободные радикалы получают возможность проникать в цитоплазму

клетки и контактировать с ее дезоксирибонуклеиновой кислотой. Результатом такого контакта будет являться синтез супероксиданиона, который является индуктором апоптоза. При возникновении данного процесса в кардиомиоцитах, можно будет наблюдать их деструкцию, постепенное склерозирование миокарда и, как следствие, его ремоделирование [24]. Дополнением к накоплению свободных радикалов будет повышение активности симпатoadrenalовой системы, что также является следствием хронической гипоксии. На фоне этого будет увеличение частоты возникновения пароксизмов аритмий, в частности ФП; тахикардии в покое; снижение вариабельности сердечного ритма.

Еще одним патогенетическим звеном хронической гипоксии является снижение почечного кровотока, это, в свою очередь, приводит к излишней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ее синергичное действие с симпатoadrenalовой системой вызывает выраженную периферическую вазоконстрикцию и нагрузку давлением на левые отделы сердца. Повышенный уровень ренина является одним из предикторов развития ФП [25], а также способствует ремоделированию миокарда, развитию легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

Гемодинамические нарушения с последующим развитием легочной гипертензии и ремоделированием предсердий

В массе случаев течение ХОБЛ соотносится с повышением давления в малом круге кровообращения, что является результатом участия нескольких связанных между собой процессов. Полицистемия, являющаяся компенсаторной реакцией организма к хронической гипоксии, увеличивает вязкость крови, а вместе с этим и легочное сопротивление [26]. Эмфизема легких также влияет на легочное сопротивление вследствие перерастяжения альвеол [27]. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в системе легочных артерий, приводит к повышению их тонуса и возрастанию давления в малом круге [28]. Наличие легочной гипертензии совместно с гиперкапнией уже само по себе коррелирует с развитием ФП и может считаться ее провоцирующим агентом, основным триггером эктопических импульсов, запускающих процесс фибрилляции, являются устья легочных вен, известно, что нарастание их активности имеет связь с повышением давления в системе легочных сосудов [29]. Неблагоприятным последствием легочной гипертензии, в контексте ее аритмогенной активности, будет расширение правых отделов сердца и изменение архитектоники их миокарда. Доказана связь между возрастанием диаметра правого желудочка у лиц с ХОБЛ и наличием у них ФП [30]. Следовательно, можно полагать, что размер правых камер сердца несет диагностическую значимость

в качестве фактора возникновения ФП у больных ХОБЛ.

В последнее время в вопросах кардиопульмональной коморбидности широко обсуждается проблема возникновения диастолической дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) на фоне ХОБЛ. Наличие внутрилегочных гемодинамических нарушений приводит к развитию комплексного изменения миокарда, сокращенно называемого хроническим легочным сердцем. Эти изменения увеличивают степень ДЛЖ за счет пролабирования межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ [31]. Выявлено, что ХОБЛ не только достоверно нарушают диастолическое расслабление ЛЖ, но и оказывает влияние на частоту цереброваскулярных осложнений [32].

Известно, что выраженность ДЛЖ является ключевым параметром в вопросах развития ХСН, а ее последствия могут выступать как в качестве предиктора развития ФП, так и в качестве осложнений этого вида аритмии. Диагностическим маркером, используемым для выявления ДЛЖ и предсердного фиброза, может выступать предсердный натрийуретический пептид. Доказано, что концентрация натрийуретического пептида, а также воспалительных цитокинов, таких как: ИЛ-6, ФНО- α , молекулы клеточной адгезии (ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1), увеличивается в периферической крови у лиц с ФП [33].

Токсическое действие продуктов воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции

При избыточном накоплении свободных радикалов вследствие хронической гипоксии, одной из мишеней перекисного окисления становится билипидный слой эндокарда. В результате этого воздействия происходит продукция провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и последующая миграция в эндокард лимфоцитов и моноцитов [34].

Под влиянием ИЛ-6 в гепатоцитах происходит продукция С-реактивного белка (СРБ), который является основным маркером системного воспаления и по данным исследований коррелирует с наличием и развитием ФП у пациентов. В мета-анализе определили, что пациенты с положительным высокочувствительным СРБ ($>0,6$ мг/дл) в 5,91 раз более склонны к развитию ФП, чем пациенты с отрицательным СРБ [35].

Под влиянием свободных радикалов происходит дисбаланс между защитными (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин — PGI) и повреждающими сосудистую стенку факторами (эндотелин-1, тромбоксан-A₂, супероксиданион) и в результате повышения продукции свободных радикалов подавляется функция NO-синтазы, что приводит к уменьшению продукции оксида азота — основного вазодилатора,

который в норме подавляет экспрессию молекул клеточной адгезии и оказывает антипролиферативное, антитромботическое действие, также значительно снижается выработка других вазодилаторов, таких как простагландин, простагландин, оксид азота [36]. Весь этот патогенетический каскад приводит к развитию состояния, называемого эндотелиальная дисфункция, характеризующегося нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, развитием атеросклеротического процесса в сосудистом русле, воспалением и тромбозом [37].

Влияние АГ на развитие ФП

Если принять во внимание распространенность АГ в популяции: среди лиц молодого возраста она составляет 14,2%, 35-45% для взрослого возраста, достигает 50-65% у лиц >65 лет, то становится понятно, что данная патология вносит существенный вклад в формирование ФП [38]. Также стоит учитывать общность патогенетических механизмов, задействованных при вышеописанных заболеваниях: нарушение наполнения желудочков, дилатация левого предсердия, замедление предсердной проводимости [39]. Доказано, что увеличение систолического артериального давления (АД) и пульсового АД, оказывает влияние на развитие ФП. С увеличением систолического АД на каждые 20 мм рт.ст. вероятность развития ФП увеличивается в 1,14 раза, а повышением пульсового АД на аналогичную величину — в 1,26 раз [40].

Механизмы формирования ФП при АГ можно разделить на две основные группы в зависимости от превалирующих патогенетических изменений: патологическая гемодинамика и, как ее следствие, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда и влияние РААС. Рассмотрим каждый из перечисленных механизмов подробней.

Патологическая гемодинамика

При АГ патогенетический каскад изменений, исходом которого будет ремоделирование предсердий и фиброз, начинается с развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), вследствие повышенной нагрузки на этот отдел сердца, она ассоциируется с повышением ригидности ЛЖ, нарушением его диастолического расслабления и следствием этого будет закономерное повышение давления в левом предсердии и его дилатация [41].

Вышеназванные изменения можно использовать в качестве превентивной диагностики эффективности кардиоверсии. Наиболее чувствительными в этом отношении будут параметры: степень переднезаднего укорочения ЛЖ ($>30\%$) и скорость тока крови в области ушка левого предсердия (>20 см/с) по данным импульсного доплеровского режима чреспищеводной эхокардиографии [42].

Структурное ремоделирование сердца

Под ремоделированием понимают совокупность механизмов, происходящих на молекуляр-

ных, метаболических и ультраструктурных уровнях организации кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, которые влекут за собой нарушение их электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда предсердий [43]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз, т.е. замещение электрофизиологически активных кардиомиоцитов соединительной тканью в ответ на их повреждение и дилатацию. Следствием фиброзирования предсердий и желудочков будет изменение их сократительной функции и диастолической релаксации, приводя, таким образом, к ДДЛЖ и систолической дисфункции ЛЖ, что также является частью патогенеза ФП [44]. Основным триггером пароксизма ФП считается эктопический очаг у устьев легочных вен. Поэтому наибольшую ассоциированность с ФП и прогностическую значимость будет иметь фиброз именно левого предсердия [45]. Основой вышеописанных изменений будет замещение фибробластов миофибробластами и связанный с этим дисбаланс между синтезом коллагена и его деградацией в пораженном миокарде [46]. Достоверно доказано, что выраженность фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии влияет не только на развитие ФП, но и на его осложнения, в частности повышает риск ИИ [47].

Доказано, что на фоне АГ и сопутствующей ей систолической и диастолической дисфункции левых отделов сердца, повышается уровень такого маркера, как цистатин С [48]. Увеличение цистатина С отражает трансформацию экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в миокарде, центральных и периферических артериях, что способствует их фиброзу, структурному ремоделированию [49]. Ряд авторов считает, что цистатин С является не столько “свидетелем” неблагоприятного коллагенообразования, но и активным участником процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда [50]. Выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем цистатина С и тканевым ингибитором металлопротеиназы-1, который активно участвует в процессах фиброза и способствует ремоделированию тканей. Не вызывает вопросов и наличие корреляции между цистатином С и хронической формой ФП у пациентов [51]. Дальнейшее изучение этого маркера способно расширить возможности ранней диагностики ФП при ее сочетании с АГ, а также поменять подходы к терапии.

В последнее время при ФП активно изучается роль сывороточной концентрации ИЛ-33 у пациентов с персистирующей ФП [52]. Хотя существует все больше клинических данных [53-54], подтверждающих влияние воспаления на патогенез ФП, есть исследования, которые изучили корреляцию между воспалительными цитокинами кардиомиоцитов и доказали, что экспрессия гена ИЛ-33 способ-

ствует патогенезу различных аутоиммунных, аллергических, фиброзных изменений миокарда.

Электрофизиологическое ремоделирование сердца

В основе электрофизиологического ремоделирования лежит феномен уменьшения времени эффективного рефрактерного периода. Связано это в первую очередь с избыточной дилатацией предсердий и увеличением давления в них. Следствием такого феномена будет более длительное прохождение электрического импульса по предсердиям с формированием множественных участков re-entry, что увеличивает аритмогенный потенциал данной зоны миокарда и развитие пароксизма ФП [55]. Аналогичным образом будет влиять на проводимость при фиброзе миокарда, т.к. он ведет к формированию электрически индифферентных участков, которые могут приводить к электрической нестабильности и развитию фибрилляции миокарда.

Во время пароксизма ФП, происходит индуцированная тахикардией перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что, в свою очередь, приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода [56]. Этот феномен является компенсаторным механизмом при перегрузке клеток кальцием за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry. При ФП активация поперечнополосатой мускулатуры предсердий приводит к повышению уровня кальция в клетках кардиомиоцитов, и генерирует ток кальция, который обеспечивает задержку триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — составляющие электрического ремоделирования [57].

Влияние РААС

Повышенная активность РААС способствует структурному ремоделированию и прогрессированию предсердного фиброза. Ангиотензин II (АТII) — один из ключевых факторов, влияющих на ГЛЖ. При этом имеет значение не только активность циркулирующего АТII, но и тканевого, синтезируемого кардиомиоцитами [58].

Существуют разные точки приложения АТII в контексте его действия на миокард и проаритмогенной активности. Данный фермент увеличивает давление и напряжение в левом предсердии, следствием чего является замедление проведения электрического тока по миокарду и, как описано выше, формирование множественных очагов re-entry [59]. Посредством этого механизма происходит замыкание “порочного круга”, т.к. избыточная дилатация предсердий, в т.ч. связанная с ГЛЖ, приводит к активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы и повышению синтеза АТII [60]. Другим патогенетическим механизмом приложения фермента является его влияние на фиброз миокарда. Эти изменения структуры миокарда возникают вслед-

ствии АПГ-индуцированного снижения активности коллагеназы и активации внеклеточной сигнально-регулирующей и митоген-активированной протеинкиназы [61]. АПГ действует, связываясь с рецепторами 2 различных подтипов: ангиотензиновыми рецепторами I типа и II типа, эффекты которых подчас различны. Действуя на рецепторы I типа, АПГ вызывает инфильтрацию макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в т.ч. трансформирующий фактор роста-бета 1, которые провоцируют воспаление и фиброз, и доказано, что процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, индуцируемые TGF- β /Smad3, играют роль в развитии ФП и могут использоваться в качестве его диагностических предикторов [62]. При связывании АПГ с рецепторами II типа происходит стимулирование процессов накопления белков внеклеточного матрикса, что служит предиктором образования фиброза и способствует его развитию при различных заболеваниях сердца, а профиброгенный эффект гиперактивации РААС будет опосредован не только АПГ, но и, как показали ряд исследований, альдостероном [63]. Механизмы подобного влияния многообразны. Один из них реализуется через негеномный эффект гормона — индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов, а другой путь заключается

в стимуляции образования ядерного фактора (NF — nuclear factor)-карра В — NF- κ B, который является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток, и играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- κ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Избыточная продукция этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, вызывая тем самым изменение электрофизиологических свойств миокарда и развитие ФП.

Заключение

Несмотря на неопределенность в определении маркеров развития и прогрессирования ФП, у больных АГ в сочетании с бронхолегочной патологией, в частности ХОБЛ, представленные литературные данные являются важными, и демонстрируют прочную взаимосвязь между ХОБЛ, АГ и ФП. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить эту ассоциацию, которая может дать новое предложение для профилактики развития и прогрессирования ФП у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chazov EI, Golitsyna SP. Guide to Cardiac Arrhythmias. M: Geotar-Media, 2010. 232-99 p. (in Russ.) Чазов Е.И., Голицына С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 232-99 с. ISBN: 5970416436, 9785970416433.
- Lebedev DI, Krivolapov SN, Zavadovsky KV, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7-86. (In Russ.). Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Заводовский К.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Proietti M, Laroche C, Nieuwlaet R, et al. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. Eur J Intern Med. 2018;16(2):1-3. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.016.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
- Weijls B, Pisters R, Nieuwlaet R, et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):184-90. doi:10.1093/europace/eur379.
- Hisashii O, Yoshimori An, level A, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse. Events stroke. October 2018;49:100-16. http://www.umin.ac.jp/ctr.
- Clarke R, Lewington S. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet Glob Health. 2018;6(6):641-9. doi:10.1016/S2214-109X(18)30217-1.
- Mathers CD, Loncar DP, Lo S. Projections of Global Mortality and Burden of Disease. Medicine. 2017;8:209-24. doi:10.21037/jtd.2016.07.07.
- Malyshev EYu, Drobysheva YeS, Chernov AV. Chronic obstructive lung disease and damage to the cardiovascular system. Young Scientist. 2014; 5:145-8. (In Russ.) Малышев Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой ученый. 2014;5:145-8.
- Lip G, Coca A. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) 6. doi:10.1093/europace/eux091. (19 June 2017).
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4(6):823-31. doi:10.1161/CIRCEP.111.964809.
- Renate B, Schnabel, Xiaoyan Yin, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Published 2015 in Lancet. doi:10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.
- Apostolakis S, Sullivan R. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. Int J Cardiol. 2014;170(3):3038-63. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011 Jan 11;57(2):223-42. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.001. Epub 2010 Dec 21.
- Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(6):801-07. doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.038.
- De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. Am Heart J. 2012;163(5):887-93. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. Chest. 2012;142(2):298-304. doi:10.1378/chest.10-2499.
- Huang B, Yang Y. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(8):576-81. doi:10.1016/j.jamda.2014.04.009.

19. Leonova EI, Shehyan GG, Zadionchenko VS, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):328-33. (In Russ.) Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задюнченко В.С. и др. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):328-33. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-328-333.
20. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):26-31. (In Russ.) Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамьян К.Г. Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):26-31. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-26-31.
21. Pavlova V, Kichigin V, Madyanov I. Adrenocortical hormone rate in blood of patients ill with chronic obstructive pulmonary disease. *J Health Care of Chuvashia*. 2012;5(4):324-51. (In Russ.) Павлова В., Кичигин В., Мадьянов И. Уровень адреналокортикальных гормонов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здравоохранение Чувашии*. 2012;5(4):324-51.
22. Kashuro VA, Dolgo-Saburov VB, Basharin VA, et al. Mechanisms of violation of bioenergy and optimization of approaches to their pharmacotherapy. *Pharmacology*. 2010;11(6):611-26. (In Russ.) Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии. *Фармакология*. 2010;11(6):611-26.
23. Laghi V, Adiguzel N, Tobin M. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respiratory J*. 2009;34:975-96. doi:10.1183/09031936.00103708
24. Trip P1, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Patient characteristics and treatment responses. 2013;42(6):1575-85. doi:10.1183/09031936.00184412
25. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17. doi:10.1016/j.trsl.2013.05.001
26. Camm AJ. focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
27. Melnichenko OV, Nekrasov AA, Kuznetsov AN. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IJBM* 2011;1(2):71-83. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-26-30.
28. Dodouras T, Paraskevalidis IA. Prediction of successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm in patients with lone atrial fibrillation. *Chest*. 2015;127(2):488-94. doi:10.1378/chest.127.2.488.
29. Ying-Shuo Huang, Ying-Chao Feng, Feng YC, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:81-7. doi:10.2147/CLIA.S71878.
30. Tomoko I, Brenda K. Atrium Fibrosis and Inflammation: Impaired Atrial Natriuretic Peptide System in Experimental. *Heart Failure Originally*. 2018; 1:232-45. doi:10.1155/2018/7279036.
31. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):382-7.
32. Bunch TJ, Day JD, Olshansky B, et al. Newly detected atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator is a strong risk marker of increased mortality. *Heart Rhythm*. 2009; 6:2-8. doi:10.1016/j.hrthm.2008.09.025.
33. Verdejo H, Roldan J, Bae BS, et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):270-6. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
34. Gray L, Lee IM, Sesso H.D, et al. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *JACC*. 2011;58(23):2396-03.
35. Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(1):30-4. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Складная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(1):30-4. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34.
36. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension were presented at the 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension in Barcelona. 2018. <http://www.eshonline.org/guidelines/arterial-hypertension/>.
37. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;28;119(16):2146-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
38. Toh, N, Kanzaki, H, Nakatani S, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010;55(5):1150-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137760.
39. Zholbayeva A, Golukhova E, Tabina A. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal“ marker searching. *Creative Cardiology J*. 2015;12:152-61. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
40. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *JACC*. 2015;66(8):943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
41. Aldhoon B, Melenovsk V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59(1):1-12. doi:10.1155/2013/637482.
42. Gaita F, Blandino A. Atrial fibrillation. Left atrial fibrosis — a promising stroke risk factor? *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):307-8. doi:10.1038/nrcardio.2011.63.
43. Huerta A, Lopez B. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens*. 2016;34(1):130-8. doi:10.1097/HJH.0000000000000757.
44. McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling. *Heart Fail*. 2009;2(2):86-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20.
45. Lifang X, Jerome T, et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*. 2010;87(4):628-35. doi:10.1093/cvr/cvq138.
46. Survtseva MV. Remodeling of the heart and vessels in atrial fibrillation patients with chronic heart failure according to cystatin c-related glomerular filtration rate. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):14-20. (In Russ.) Суворцева М.В. Моделирование сердца и сосудов у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью по скорости клубочковой фильтрации, связанной с цистатином С. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):14-20. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20
47. Alkhiary W, Abdalaal M, El-Sabbagh A. Serum Concentrations of Interleukin-33 and its Soluble Receptor sST2 in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *J Mol Biomark Diagn*. 2015;6:235-42.
48. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7:149-54. doi:10.1016/j.hrthm.2009.10.004.
49. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:241-9. doi:10.1007/s10840-013-9867-6.
50. Corradi D, Callegari S, Manotti L, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm*. 2014;11:1250-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.02.008.
51. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8:22. doi:10.1186/1476-9255-8-22.
52. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2011;89(4):744-53. doi:10.1093/cvr/cvq329.
53. Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Clin Res Cardiol*. 2014;94(11):1458-65. doi:10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d.
54. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016; Available from: <https://goldcopd.org/> (11 may 2016).
55. Mazen K, George W. Booz New take on the role of angiotensin ii in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension*. 2011;57(6):1034-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172700.
56. Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is the morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):417-22. (In Russ.) Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляций предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):417-22. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
57. Xu J, Carretero OA, Liao TD, et al. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):1328-38. doi:10.1152/ajpheart.00538.2010.
58. Friedrichs K, Baldus S, Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation — role of reactive species and MPO. *Front Physiol*. 2012;3:214-25. doi:10.3389/fphys.2012.00214.
59. Huang XR, Chung AC, et al. Smad3 mediates cardiac inflammation and fibrosis in angiotensin II-induced hypertensive cardiac remodeling. *Hypertension*. 2010;55(5):1165-71. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147611.
60. Tanabe Y, Kawamura Y, Sakamoto N, et al. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2009;50(4):445-56. doi:10.1155/2014/980505.
61. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;9(7):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамьян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
62. Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *JACC*. 2014;289(10):6656-68. doi:10.1074/jbc.M113.519256.
63. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5135-42. doi:10.1016/j.ijcard.2013.