

УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.318

И.А. Снегурская, В.В. Божко, Т.Г. Старченко, М.Ю. Пенькова, И.А. Корнейчук
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АРИТМИИ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Освещены некоторые аспекты структурно-функционального и электрофизиологического кардиального ремоделирования сердца, имеющие важное значение в возникновении нарушений сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. Отмечена роль генетических факторов в развитии аритмии. Показано, что нарушения сердечной гемодинамики, возникающие во время приступа аритмии, могут также усугублять патологические процессы ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аритмии, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование сердца.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. Наблюдения последних лет свидетельствуют, что прогноз при АГ во многом зависит от выраженности поражения органов-мишеней, ее осложнений, а также от наличия конкретной сопутствующей патологии [1–3].

Одним из грозных осложнений АГ являются различные нарушения ритма сердца [1, 2]. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой частоте различных суправентрикулярных нарушений ритма у больных АГ, которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 50 % [4, 5]. Анализ результатов Фремингемского исследования показал, что АГ является значимым независимым предиктором развития такого серьезного нарушения ритма, как фибрилляции предсердий, увеличивая риск возникновения этой аритмии в 1,5 раза [6]. После 40 лет риск развития фибрилляции предсердий как у мужчин, так и у женщин составляет 25 %. В настоящее время в странах Европы зарегистрировано более 6 млн пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которая возникает преимущественно на фоне АГ, что значительно больше, чем было зарегистрировано в 2006 г. (4,5 млн). Учитывая современную тенденцию к старению населения, можно предположить, что в ближайшие 50 лет распространенность

этого грозного нарушения сердечного ритма может удвоиться [7].

Показано, что структурное и электрофизиологическое ремоделирование сердца и сосудов имеет важное значение в возникновении нарушений сердечного ритма у больных АГ. Установлено, что предиктором прогрессирования пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с сохранной систолической функцией левого желудочка является увеличение показателя отношения размера левого предсердия к конечному диастолическому размеру левого желудочка свыше 0,75 [8]. Риск развития фибрилляции предсердий увеличивается на 28 % при увеличении толщины стенки левого желудочка на 4 мм [9]. Данные исследований свидетельствуют, что увеличение индекса массы миокарда левого желудочка в 3 раза увеличивает риск развития желудочковой экстрасистолии [10].

В настоящее время существует мнение, что одними из патогенетических механизмов развития аритмий у больных АГ являются гипертрофия миокарда левого желудочка, его диастолическая дисфункция, а также увеличение левого предсердия и других полостей сердца. Увеличение постнагрузки со стороны большого круга кровообращения приводит к росту систолического напряжения миокардиальной стенки левого желудочка. Гипертрофический процесс является реакцией, направленной на снижение миокардиального

© И.А. Снегурская, В.В. Божко, Т.Г. Старченко и др., 2015

напряжения, одновременно вызывая нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу, то есть относится к электрофизиологическим нарушениям.

Необходимо отметить, что в процессе запуска гипертрофии кардиомиоцитов участвуют такие факторы, как повышенная пред- и постнагрузка, повышенное напряжение сердечной стенки. Параллельно в этом участвует множество биологически активных субстанций: норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, ростовые пептиды: инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I, фактор роста фибробластов и пр. В дальнейшем происходит активация митогенов и факторов роста, цитокинов, усиливается продукция других нейроромонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [11, 12]. Ангиотензин II повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, а также воздействует на процессы апоптоза. Он активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов и альдостерона. Повышенная продукция альдостерона стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них [13, 14]. К другим факторам, оказывающим влияние на процесс ремоделирования, относят эндотелин, цитокины (фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкины), продукцию оксида азота и оксидативный стресс, а также натрийуретические пептиды. Эффекты эндотелина сходны с таковыми катехоламинов и ангиотензина I [11, 12]. Роль цитокинов, белков, секретлируемых клетками в ответ на разнообразные стимулы, может заключаться в усилении апоптоза кардиомиоцитов посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции левого желудочка [11, 12, 15]. Апоптоз, возможно, является регуляторным механизмом в адаптивном ответе на перегрузку давлением, при этом начальный апоптоз является пусковым моментом гипертрофии. Параллельно происходит стимуляция фибробластов, в результате чего повышается синтез коллагена, что приводит к фиброзу мио-

карда, увеличению «жесткости» миокарда с возникновением диастолической дисфункции, ухудшающей возможность сердца увеличивать выброс [16–18]. Более того, сам фиброз или жировая инфильтрация могут происходить в синусовом узле, способствуя развитию различных аритмий.

Одновременно с перечисленными неблагоприятными моментами процесса сердечного ремоделирования активируются гены раннего ответа, ответственные за синтез регуляторных белков. Также происходит индукция синтеза сократительных белков и не-контрактильных протеинов, таких как предсердный натрийуретический фактор и β_2 -натрий-калиевая АТФаза, и стимулируются процессы апоптоза кардиомиоцитов. Периферическая вазодилатация и натрийурез, вызываемые предсердным и мозговым натрийуретическими пептидами, противодействуют неблагоприятным эффектам активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем. В дополнение к их раннему благоприятному воздействию на гемодинамику, баланс жидкости и почечную функцию долговременным эффектом натрийуретических пептидов может быть подавление гипертрофии кардиомиоцитов и, следовательно, создание благоприятных условий для «выгодного для организма» ремоделирования ЛЖ [14, 19]. Но зачастую компенсация организма является недостаточной и под воздействием повреждающих факторов снижается мощность кальциевого насоса, ответственного за полноценную диастолу, развивается диастолическая дисфункция ЛЖ, а за ней и систолическая [20, 21].

Рассматривая процессы электрофизиологического ремоделирования сердца в их взаимосвязи с развитием аритмий, необходимо отметить, что в сердце имеется триггерный механизм обратной связи – механо-электрическая обратная связь. Из-за этого любые механические процессы в миокарде сопряжены с электрическими [22, 23]. Механофизические процессы модулируют электрофизиологию кардиомиоцитов путем прямого влияния через механосенситивные ионные каналы, которые активируются механически при растяжении миокарда или опосредованно биохимически через изменение концентрации внутриклеточного кальция [2, 22, 24, 25]. Предполагается, что механосенситивные ионные каналы являются передаточными звеньями между нагрузкой

и синтезом белков при гипертрофии миокарда. Ремоделирование сердца приводит к увеличению входа натрия в клетку, вследствие чего усиливается синтез протеинов [26]. Дальнейшее растяжение камер сердца приводит к постдеполяризации мембран кардиомиоцитов [27]. Постдеполяризация – это процесс деполяризации мембран группы кардиомиоцитов, и эта деполяризация может распространяться по ткани сердца. Электрофизическим механизмом данного процесса являются локальные изменения в ионных токах, которые проходят через клеточную мембрану [27, 28]. Клетки сердца отвечают на процессы механического растяжения деполяризацией мембраны, удлинением потенциала действия и появлением постдеполяризаций, которые и приводят к различным аритмиям [28]. Изменения интрануклеарных свойств кардиомиоцитов, которые возникают в результате прохождения ионов через МИК, способствуют возникновению вторичных событий с помощью ионов Ca^{++} , Na^+ и K^+ [29]. Ряд экспериментальных исследований показывает, что вход ионов Ca^{++} через механосенситивные ионные каналы достаточен, чтобы активировать кальцийзависимые калиевые каналы [29].

В ряде экспериментальных исследований *in vitro* было установлено, что кардиомиоциты больных АГ имели значительно большую чувствительность к механическому растяжению, нежели клетки здоровых морских свинок [30]. Это может быть объяснено гипертрофией миокарда, которая возникает как осложнение АГ. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени гипертрофии кардиомиоцитов и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [29, 31].

Нельзя исключить роль генетических факторов в развитии аритмии. Так, показано, что наличие фибрилляции предсердий у ближайших родственников повышает риск развития последней в три раза [32].

Как свидетельствуют исследования, у 30–45 % больных, страдающих пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, и у 20–25 % пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, в возрасте 60–65 лет не удается выявить явной причины ее возникновения. Это нарушение ритма рассматривается как идиопатическая форма фибрилляции предсердий, связанная с влиянием генетических факторов. То есть в определенных слу-

чаях аритмия может быть следствием мутаций в соответствующих генах, например, ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия кардиомиоцитов. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются различные аритмии при отсутствии значимых структурных изменений в миокарде [33]. Также возникновению аритмий способствует определенное сочетание полиморфизмов определенных генов, так называемых генов-кандидатов. Выявлен ряд генов-кандидатов, способствующих возникновению суправентрикулярных аритмий: гены калиевых каналов [34], митохондриальной ДНК [35], ангиотензина, бета- и альфа-адренорецепторов [36] и др.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что в результате последовательных структурных и электрофизиологических нарушений образуется порочный круг, который способствует патологическому ремоделированию камер сердца и приводит к дальнейшему ухудшению состояния самого сердца как органа-мишени, а также к развитию и прогрессированию аритмий [37].

Проведенные исследования показали, что нарушения ритма, в свою очередь, способны ухудшать ремоделирование сердца у больных АГ. Доказано, что во время пароксизма фибрилляции предсердий увеличивается высвобождение предсердного натрийуретического пептида, что объясняют повышением давления в предсердиях в ответ на локальное растяжение их стенок во время пароксизма [38]. Но уже при «хронической» фибрилляции предсердий высвобождение натрийуретических пептидов уменьшается или полностью отсутствует (так называемый феномен «эндокринологического молчания»). Данный процесс обусловлен, как полагают, необратимыми структурными изменениями в предсердиях и, в частности, апоптозом кардиомиоцитов предсердий. Поэтому дилатация левого предсердия может быть как следствием, так и причиной фибрилляции предсердий как одной из аритмий [39].

Таким образом, у больных АГ, у некоторых, возможно, и на фоне генетической предрасположенности, структурно-морфологические изменения левого желудочка, сопровождающиеся его диастолической и систолической дисфункцией и, как следствие, повыше-

нием давления в левом предсердии с последующей дилатацией других полостей сердца, вероятно, и являются факторами, предрасполагающими к развитию различных аритмий. В то же время повышение давления в полостях сердца приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер сердца, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, что может

являться и первопричиной нарушения электрофизиологии миокарда данной камеры и инициировать процесс возникновения нарушений ритма. Вместе с тем, нарушения внутрисердечной гемодинамики, возникающие во время самой аритмии, например пароксизма фибрилляции предсердий, могут усугублять уже имеющиеся патологические процессы ремоделирования камер сердца у больных АГ.

Литература

1. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии // Ю.Н. Сиренко. – Донецк: Изд. Заславский А.Ю., 2011. – 352 с.
2. Березин А.Е. Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей: В 3 ч. / А.Е. Березин. – К.: Морион, 2014.
3. Oganov R.G. Strategies for the prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation / R.G. Oganov, G.J. Maslennikova // *Clinical Medicine*. – 2012. – Vol. 3. – P. 4–9.
4. Smakotina S.A. On the timing of medication use in patients with hypertension / S.A. Smakotina, O.L. Barbarash // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2008. – Vol. 7 (8). – P. 344–345.
5. Abbott R.D. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study / R.D. Abbott, D.D. Savage, P.M. McNamara // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol. 106. – P. 389–396.
6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary / V. Fuster, L.E. Rydn, D.S. Cannom et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 700–752.
7. Personalized management of atrial fibrillation: EHRA consensus statement / P. Kirchhof, G. Breithardt, E. Aliot et al. // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – P. 1540–1556. – doi:10.1093/europace/eut232
8. Blood pressure levels, left ventricular mass and function are correlated with left atrial volume in mild to moderate hypertensive patients / A. Milan, M.A. Caserta, A. Dematteis et al. // *Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23 (11). – P. 743–750.
9. Brugada R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation / R. Brugada, J. Brugada, R. Roberts // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 7–13.
10. Джанашия П.Х. Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение / П.Х. Джанашия, С.В. Шлык, Н.М. Шевченко // *Лечащий врач*. – 2007. – № 3. – С. 8–11.
11. Глезер М.Г. Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии / М.Г. Глезер, Е.И. Асташкин // *Клиническая геронтология*. – 2000. – Т. 6, № 1–2. – С. 33–43.
12. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe et al. // *J. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
13. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage ventriculaire [REVE] study group) / C. Savoye, O. Equine, O. Tricot et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1144–1149.
14. Yousef Z.R. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? / Z.R. Yousef, S.R. Redwood, M.S. Marber // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2000. – Vol. 14. – P. 243–252.
15. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography / H.F.J. Mannaerts, J. A. Van der Heide, O. Kamp et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 680–687.
16. Ferrari R. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure / R. Ferrari, L. Agnoletti, L. Comini // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 138–141.
17. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans / J. Kajstura, A. Leri, N. Finato et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 8801–8805.
18. Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // *Медицинские новости*. – 2008. – № 11. – С. 7–13.

19. *Struthers A.D.* Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? / A.D. Struthers // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 1615–1619.
20. *Goette A.* Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms / A. Goette, C. Honeycutt, J. Langberg // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (11). – P. 2968–2974.
21. Insights into myocardial microstructure during infarct healing and remodeling pathologists need not apply / C.M. Kramer, W.J. Rogers, T.M. Theobald et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 94. – P. 660–666.
22. *Bett G.C.L.* Cardiac mechanosensitivity and stretch-activated ion channels / G.C.L. Bett, F. Sachs // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 1997. – Vol. 7. – P. 4–8.
23. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback / B. Sarubbi, V. Ducceschi, L. Santangelo, A. Iacono // *Can. J. Cardiol.* 1998. – Vol. 14 (2). – P. 245–252.
24. *Hu H.* Mechanically activated ion channels in the heart / H. Hu, F. Sachs // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1511–1523.
25. *Sackin H.* Mechanosensitive channels / Sackin H. // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 333–353.
26. Zeng T. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes / T. Zeng, G.C.L. Bett, F. Sachs // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H548–H557.
27. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / О.Н. Миллер, Т.А. Бахметьева, И.А. Гусева и др. // *Вестник аритмологии.* – 2006. – № 44. – С. 44–48
28. *Hennersdorf M.G.* Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / M.G. Hennersdorf, B.E. Strauer // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (2). – P. 167–177.
29. Ca²⁺ influx through stretch-activated cation channels activated maxi K⁺ channels in porcine endocardial endothelium / J. Hoyer, A. Distler, W. Haase et al. // *PNAS.* – 1994. – Vol. 91. – P. 2367–2371.
30. Mechanoelectric feedback in right atrium after ventricular infarction in rats / A. Kamkin, I. Kiseleva, K.D. Wagner et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 465–477.
31. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes / Y.H. Zhang, J.B. Youm, H.K. Sung et al. // *J. Physiol. (London).* – 2000. – Vol. 253. – P. 607–619.
32. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan et al. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127 (1). – P. 33–38.
33. *Sparks E.* Heritable cardiovascular disease in women / E. Sparks, L. Fraizier // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 2002. – Vol. 31. – P. 217–228.
34. C825T polymorphism of the protein beta-3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the genotype with a reduced risk for atrial fibrillation / J. Schreieck, S. Dostal, von N. Beckerath et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1310–1314.
35. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue / L.P. Lai, C.C. Tsai, M.J. Su et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 539–544.
36. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation / C. Tsai, L. Lai, F. Chang et al. // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 653–659.
37. *Целуйко В.И.* Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий / В.И. Целуйко, С.Ю. Дмитриев // *Медицина неотложных состояний.* – 2007. – № 3 (10). – P. 124–126.
38. *Преображенский Д.В.* Медикаментозное лечение мерцания предсердий / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко. – Москва, 2003. – С. 38–52.
39. *Lopez-Candales A.* Is the presence of interatrial septal hypertrophy a marker for atrial fibrillation in the elderly? / A. Lopez-Candales // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 11 (6). – P. 399–403.

І.О. Снігурська, В.В. Божко, Т.Г. Старченко, М.Ю. Пенькова, І.А. Корнійчук
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І АРИТМІЇ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ТА ЕЛЕКТРО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ

Висвітлено деякі аспекти структурно-функціонального та електрофізіологічного кардіального ремоделювання серця, що мають важливе значення у виникненні порушень серцевого ритму

у хворих на артеріальну гіпертензію. Відзначена роль генетичних факторів у розвитку аритмії. Показано, що порушення серцевої гемодинаміки, що виникають під час нападу аритмії, можуть також посилювати патологічні процеси ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, аритмії, структурно-функціональне, електрофізіологічне ремоделювання серця.

I.A. Snigurskaya, V.V. Bozhko, T.G. Starchenko, M.Yu. Penkova, I.A. Korniychuk

ARTERIAL HYPERTENSION AND ARRHYTHMIA: STRUCTURAL-FUNCTIONAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL CARDIAC REMODELING

The article presents some aspects of structural-functional and electrophysiological cardiac remodeling of the heart, leading to the occurrence of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension. Awarded the role of genetic factors in the development of arrhythmias. However, cardiac haemodynamics that occur during an attack of arrhythmia may increase the pathological processes of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, arrhythmia, hypertrophy of left stomach, remodeling of the heart.

Поступила 11.11.15