

© Р.З. ШАЛОВ, А.Г. ФИЛАТОВ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.5

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: обзорная статья

Р.З. Шалов, А.Г. Филатов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., д. 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Шалов Руслан Замирович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отделения рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий; orcid.org/0000-0002-4403-2536, e-mail: shal.ruslan@mail.ru

Филатов Андрей Геннадьевич, доктор мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий; orcid.org/0000-0002-7026-7814

Фибрилляция предсердий (ФП) способствует заболеваемости и смертности миллионов людей. Ее нейрогуморальные, клеточные, молекулярные и гемодинамические патофизиологические механизмы сложны и, несмотря на то что данное нарушение ритма сердца является наиболее изучаемым на сегодняшний день во всем мире, до сих пор нет единой концепции, объясняющей развитие и поддержание ФП. При этом растет понимание того, что широкий спектр сопутствующих заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий, которое ведет к развитию ФП. Недавние исследования показали, что риск развития ФП не является постоянным и что различные сопутствующие состояния усложняют динамику ФП.

В этом обзоре мы описываем различные сопутствующие заболевания и факторы риска, а также их влияние на развитие ФП. Мы акцентируем внимание на накапливающихся доказательствах значимости различных динамичных во времени изменений этих факторов риска и последствий их влияния на возникновение и поддержание ФП.

Как сообщают сами пациенты с симптоматической ФП, наиболее частыми триггерами аритмии являются недостаток сна, кофеин, алкоголь и повышенные физические нагрузки. У большинства пациентов ФП является проявлением ремоделирования предсердий, вызванного широким спектром сопутствующих заболеваний и факторов риска, многие из которых также могут быть субклиническими. Так, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность и пороки клапанов сердца (в частности дисфункция митрального клапана) являются установленными факторами риска, способствующими развитию ФП. Кроме того, появляется множество сообщений о различиях между женщинами и мужчинами в механизмах развития и лечения ФП. Не стоит забывать, что апноэ во сне, употребление алкоголя, ожирение и метаболический синдром, а также повышенные физические нагрузки на выносливость считаются потенциальными факторами риска развития ФП. Из-за неполного понимания системных и местных предсердных механизмов, способствующих развитию ФП в результате воздействия различных факторов риска, современное лечение этой аритмии остается неоптимальным.

В связи со старением населения и увеличением распространенности вышеперечисленных факторов риска можно ожидать, что в ближайшие годы распространенность ФП значительно возрастет.

Исходя из данных последних исследований становится ясным, что у пациентов с ФП необходима более структурированная и, что важно, непрерывная оценка всех возможных факторов риска развития и поддержания ФП.

Управление вышеперечисленными факторами риска может снизить вероятность развития ФП и улучшить результаты лечения пациентов с данной аритмией с удержанием синусового ритма как можно дольше.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидная патология, факторы риска

COMORBID PATHOLOGY AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

R.Z. Shalov, A.G. Filatov

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Ruslan Z. Shalov, Cand. Med. Sci., Junior Researcher of Departments of X-ray Surgical and Intraoperative Diagnostics and Treatment of Arrhythmias; orcid.org/0000-0002-4403-2536, e-mail: shal.ruslan@mail.ru
Andrey G. Filatov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of X-ray Surgical and Intraoperative Diagnosis and Treatment of Arrhythmias; orcid.org/0000-0002-7026-7814

Atrial fibrillation (AF) contributes to the morbidity and mortality of millions of people. Its neurohumoral, cellular, molecular and hemodynamic pathophysiological mechanisms are complex and, despite the fact that this heart rhythm disorder is the most studied in the world today, there is still no single concept explaining the development and maintenance of AF. At the same time, there is a growing understanding that a wide range of comorbidities can contribute to atrial remodeling, which contributes to the development of AF. Recent studies have shown that the risk of developing AF is not constant and that various comorbid conditions contribute to the complexity of the dynamics of AF. In this review, we describe various comorbidities and risk factors and their roles in contributing to the development of AF. We focus on the accumulating evidence for the significance of various time-dynamic changes in these risk factors and their implications for the onset and maintenance of AF.

As reported by patients with symptomatic AF, the most common triggers for arrhythmia are lack of sleep, caffeine, alcohol, and increased exercise. In most patients, AF is a manifestation of atrial remodeling caused by a wide range of comorbidities and risk factors, many of which may also be subclinical. Thus, arterial hypertension, advanced age, heart failure and valvular heart disease (in particular mitral valve dysfunction) are established risk factors that contribute to the development of AF. In addition, there are many reports of differences between women and men in the mechanisms of development and treatment of AF. It should not be forgotten that sleep apnea, alcohol use, obesity and metabolic syndrome, as well as increased endurance exercise are considered potential risk factors for the development of AF. Due to an incomplete understanding of the systemic and local atrial mechanisms that contribute to the development of AF as a result of exposure to various risk factors, current treatment of this arrhythmia remains suboptimal.

Due to the aging of the population and the increase in the prevalence of the above risk factors, it can be expected that the prevalence of AF will increase significantly in the coming years.

Based on recent research data, it becomes clear that in patients with AF, a more structured and, importantly, continuous assessment of all possible risk factors for the development and maintenance of AF is needed.

Management of the above risk factors can reduce the likelihood of developing AF and improve the outcome of patients with this arrhythmia by maintaining sinus rhythm for as long as possible.

Keywords: atrial fibrillation, comorbid pathology, risk factors

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь одной из наиболее распространенных аритмий, способствует заболеваемости и смертности миллионов людей [1–3]. Ее нейрогуморальные, клеточные, молекулярные и гемодинамические патофизиологические механизмы сложны и, несмотря на то что данное нарушение ритма сердца является наиболее изучаемым на сегодняшний день во всем мире, до сих пор нет единой концепции, объясняющей развитие и поддержание ФП. При этом растет понимание того, что широкий спектр сопутствующих заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий, которое ведет к развитию ФП.

Как сообщают сами пациенты с симптоматической ФП, наиболее частыми триггерами аритмии являются недостаток сна, кофеин, алкоголь и повышенные физические нагрузки [4]. У большинства пациентов ФП – проявление ремоделирования предсердий, вызванного широким спектром сопутствующих заболеваний и факто-

ров риска, многие из которых также могут быть субклиническими. Так, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность (СН) и пороки клапанов сердца (в частности дисфункция митрального клапана) являются установленными факторами риска, способствующими развитию ФП [5]. Кроме того, появляется множество сообщений о различиях механизмов развития и лечения ФП между женщинами и мужчинами [6]. Не стоит забывать, что апноэ во сне, употребление алкоголя, ожирение и метаболический синдром, а также повышенные физические нагрузки на выносливость считаются потенциальными факторами риска развития ФП [5]. Из-за неполного понимания системных и местных предсердных механизмов, способствующих развитию ФП в результате воздействия различных факторов риска, современное лечение этой аритмии остается неоптимальным.

В связи со старением населения и увеличением распространенности вышеперечисленных факторов риска можно ожидать, что в ближайшие годы распространенность ФП значительно возрастет.

Заболевания и факторы риска, способствующие развитию и поддержанию фибрилляции предсердий

Артериальная гипертензия

Вследствие хронической артериальной гипертензии доказаны увеличение размеров предсердий и развитие фиброза, снижение экспрессии коннексина [7–9], изменения электрофизиологических характеристик миокарда, нарушения нормальной работы ионов кальция [10]. Вместе эти механизмы приводят к нарушениям проводимости, способствующим механизму риентри, и связаны с более частыми и длительными эпизодами ФП [8, 10]. Структурное ремоделирование при хронической артериальной гипертензии частично опосредовано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) из-за повышенного давления в предсердиях [7, 11]. С другой стороны, индуцируемость

ФП также увеличивалась после краткосрочной (5 нед) артериальной гипертензии у овец и была связана с гипертрофией и воспалением предсердий [8]. Таким образом, ремоделирование предсердий, связанное с артериальной гипертензией, развивается быстро, и с течением времени вовлекаются различные механизмы, способствующие развитию механизма риентри (таблица).

Пожилой возраст

Пожилой возраст – самый сильный независимый фактор риска ФП, но выявление механизмов, способствующих развитию ФП в результате старения, является сложной задачей, поскольку многие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца и СН) становятся более распространенными и тяжелыми с возрастом. Тем не менее прогрессирующее структурное ремоделирование, зависящее от возраста, включая

Коморбидная патология и факторы риска, системные регуляторы, механизмы развития ФП и динамические компоненты

Фактор риска/коморбидность	Системные регуляторы	Преобладающий механизм, способствующий развитию ФП	Динамический компонент(ы) (временная шкала)
Артериальная гипертензия	РААС, гемодинамика	Структурное ремоделирование	Вариабельность артериального давления (от часов до дней)
Пожилой возраст	Неприменимо	Структурное ремоделирование	Преклонный возраст (годы)
Сердечная недостаточность	ВНС, РААС, гемодинамика	Структурное ремоделирование + нарушения обмена кальция	Изменения объема в периоды декомпенсации (дни), изменения электролитов, например, гипокалиемия (от часов до дней)
Клапанная болезнь сердца	Гемодинамика	Структурное ремоделирование	Неприменимо
Хирургические вмешательства на сердце	ВНС, воспаление	Коннексиновое ремоделирование + нарушения обмена кальция	Разрешение послеоперационного воспаления (дни)
Половые различия	ВНС	Изменение ЭРП + нарушения обмена кальция	Гормональные колебания (недели и годы)
Апноэ во сне	ВНС, гемодинамика	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Различная частота и интенсивность апноэ (дни)
Ожирение и метаболический синдром	Воспаление	Структурное ремоделирование	Колебания массы тела (недели)
Употребление алкоголя	ВНС, воспаление	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Изменения уровня алкоголя в крови (от минут до часов)
Повышенные физические нагрузки	ВНС	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Периоды тренировок и восстановления (от минут до часов)

Примечание. ВНС – вегетативная нервная система; ЭРП – эффективный рефрактерный период; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

дилатацию и фиброз предсердий и связанное с ними снижение скорости проводимости электрического импульса, является последовательным открытием как в моделях на животных (у которых отсутствуют смешанные сопутствующие заболевания), так и у пациентов [12, 13]. Старение также связано с ремоделированием ионных каналов клеток [13], что может в дальнейшем вносить вклад в субстрат, способствующий развитию механизма риентри [14]. В нескольких исследованиях изучалось электрическое ремоделирование, связанное с возрастом. Часто сообщается о гетерогенном удлинении эффективного рефрактерного периода (ЭРП) в кардиомиоцитах, и связанная с этим дисперсия может способствовать формированию повторного входа, хотя результаты противоречивы [12]. Молекулярная основа этого гетерогенного удлинения ЭРП также остается не до конца понятной. С одной стороны, с возрастом происходит стимулирующее ФП снижение экспрессии кальциевых каналов L-типа [15]. С другой стороны, нарушения обмена кальция распространены в стареющих предсердиях [16] и могут способствовать повышению частоты триггеров для инициации ФП. Нарушения обмена кальция также могут быть связаны с изменениями ультраструктуры кардиомиоцитов, включая возрастную клеточную гипертрофию [17], которая связана с повышенной восприимчивостью к спонтанному высвобождению кальция в кардиомиоцитах предсердий крысы [18].

Также клинические данные подтверждают роль предсердной эктопии в риске возрастной ФП, при этом у пожилых людей чаще встречается предсердная экстрасистолия [19].

Наконец, могут способствовать возрастным изменениям системных регуляторов. Например, баланс между симпатической и парасимпатической регуляцией электрофизиологии сердца меняется с возрастом [20], а снижение уровня тестостерона с возрастом связано с ФП [12].

Старение по своей природе – зависящий от времени фактор риска развития ФП, хотя его динамика медленная и однонаправленная. Соответственно, старение будет одной из основных причин увеличения распространенности ФП в ближайшие годы [12] (см. таблицу).

Сердечная недостаточность

Фибрилляция предсердий и СН имеют общие факторы риска (например, артериальная гипертензия) и усиливают действие друг друга.

Электрическое ремоделирование предсердий при СН различается в зависимости от продолжительности, типа и вида СН [21]. У различных пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в предсердиях отмечается удлиненная, укороченная и неизменная продолжительность потенциала действия. С другой стороны, из-за активации системной нейрогуморальной сигнализации риентри-стимулирующее структурное ремоделирование предсердий, а также увеличение растяжения предсердий в результате увеличения гемодинамической нагрузки часто встречаются при СН. Например, собаки с сердечной недостаточностью, вызванной быстрой стимуляцией желудочков, имеют повышенную способность поддерживать ФП и выраженный фиброз предсердий при гистологическом исследовании [22, 23]. Нарушения обмена кальция, в том числе повышенная частота спонтанных транзиторных токов внутрь, были зарегистрированы на животных моделях с СН и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [24–26]. Наконец, активация системных регуляторов, включая вегетативную нервную систему и РААС, играет главную роль в развитии ФП. Например, прямые записи нервов звездчатых ганглиев и блуждающих нервов показали повышенную активность симпатических и блуждающих нервов перед началом предсердных аритмий у собак с застойной СН, вызванной электрокардиостимуляцией [27].

Фибрилляция предсердий также поразительно часто встречается при СН с сохраненной ФВ ЛЖ, отчасти из-за общих факторов риска [28]. Недавняя работа выявила структурное ремоделирование (увеличение предсердий и фиброз) и связанные с ними нарушения проводимости у старых крыс с нормальной ФВ ЛЖ, а также усиление воспаления предсердий [29].

Таким образом, хроническая СН способствует как триггерам, иницирующим ФП, так и структурному субстрату для поддержания ФП. Кроме того, быстрый и нерегулярный желудочковый ритм во время ФП часто приводит к тахикардиомиопатии, которая часто способствует прогрессированию СН [28] (см. таблицу).

Клапанная болезнь сердца

Пороки клапанов сердца, в частности митрального, также способствуют развитию ФП [30, 31]. Растяжение предсердий, вероятно, является центральным профибротическим стимулом при заболеваниях клапанов сердца [32, 33],

хотя распределение фиброза весьма неоднородно [30]. Электрическое ремоделирование также присутствует в моделях регургитации митрального клапана, хотя удлинение ЭРП встречается чаще [30, 31], чем укорочение ЭРП [34], что позволяет предположить, что структурное ремоделирование является основным механизмом, способствующим риентри. Более того, дилатация предсердий из-за самой ФП может вызвать функциональную дисфункцию митрального клапана, косвенно способствуя прогрессированию ФП (см. таблицу).

Хирургические вмешательства на сердце

Примерно у трети пациентов, перенесших операцию на сердце, впоследствии развивается послеоперационная ФП [35, 36]. Временная динамика послеоперационной ФП обычно соответствует маркерам системного воспаления, достигая максимума примерно на 2–3-й день после операции, хотя все чаще распознаются поздние проявления послеоперационной ФП [37]. Модели стерильного перикардита на животных, имитирующего послеоперационное воспалительное состояние, имеют высокую индуцируемость ФП [35]. Эти данные свидетельствуют о важной роли индуцированного воспалением субстрата, способствующего эктопии и механизму риентри с развитием ФП после операции на сердце. В соответствии с этим мета-анализы предполагают защитный эффект противовоспалительной терапии колхицином против послеоперационной ФП и ранних рецидивов ФП после изоляции легочных вен [38, 39] (см. таблицу).

Половые различия

Половые различия значительно влияют на распространенность, клиническую картину, сопутствующие заболевания и результаты лечения ФП [40, 41]. Фибрилляция предсердий чаще встречается у мужчин — с поправкой на возраст заболеваемость в 1,5–2,0 раза выше, чем у женщин. Но пожизненный риск ФП одинаков для обоих полов из-за большей ожидаемой продолжительности жизни женщин [42]. Женщины чаще имеют более симптоматическое течение ФП и худшее качество жизни по сравнению с мужчинами [42].

Женщины также имеют более высокий риск инсульта по сравнению с мужчинами (соотношение рисков 1,1 и 2,0 соответственно). По данным Фрамингемского исследования, сообща-

лось о повышенном риске смерти, связанной с ФП (1,9-кратное и 1,5-кратное увеличение соответственно) [42]. Электрофизиологические и структурные свойства предсердий у женщин и мужчин могут способствовать половым различиям в развитии и поддержании ФП [42]. Также отмечается, что у женщин, перенесших аблацию атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии, ЭРП предсердий короче, чем у мужчин [6]. Электрофизиология предсердий сильно регулируется половыми гормонами, при этом эстроген продлевает продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах [6].

Эстроген также увеличивает склонность к триггерной активности за счет изменения обработки ионов кальция. На активацию вегетативной нервной системы может влиять менструальный цикл. Низкий уровень эстрогена и повышенный уровень прогестерона повышают уровень катехоламинов, а симпатическая активность выше в лютеиновую фазу менструального цикла. Эти гормональные изменения во время менструальных циклов могут способствовать ежемесячной изменчивости воздействия и риска развития ФП, что может быть более выраженным у молодых женщин, чем у пожилых женщин. Точно так же у женщин в постменопаузе повышенный преобладающий симпатический тонус связан со сниженным уровнем эстрогенов. Замечено, что частота ФП низка у женщин в пременопаузе, но увеличивается после менопаузы. Также предполагается более высокая частота ФП у пациентов, получающих лечение антиэстрогенами и более низкий риск ФП при заместительной гормональной терапии на основе эстрогенов [6]. Наконец, недостаток женских половых гормонов у женщин в постменопаузе связан с изменениями сопутствующих заболеваний, тем самым косвенно влияя на риск развития ФП (см. таблицу).

Апноэ во сне

Обструктивное апноэ сна характеризуется повторяющимися обструктивными респираторными явлениями во время сна, что приводит к прерывистой гипоксии и отрицательным колебаниям внутригрудного давления из-за неэффективного вдоха в обход обструктивных верхних дыхательных путей [43]. Перемежающаяся гипоксия у крыс, вызванная повторяющимися прерываниями вентиляции во время ежедневной интубации, показывает нарушения предсердной проводимости, связанные с нарушени-

ем регуляции коннексина и усилением фиброза предсердий после четырех недель имитации апноэ во сне [44]. В миокарде предсердий пациентов апноэ во сне приводит к нарушению регуляции токов ионов натрия с проаритмической активностью, которая не зависит от существовавших ранее сопутствующих заболеваний [45]. Хроническая гипоксемия способствует ремоделированию путем модулирования экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией 1 и 2, которые действуют как ключевые регуляторы адаптивного ответа на гипоксию и регулируют индуцированные гипоксемией стрессы эндоплазматического ретикула.

Хроническое обструктивное апноэ сна создает уязвимый субстрат для поддержания ФП. Кроме того, острые транзиторные аритмогенные изменения, зависящие от тяжести индивидуального апноэ, могут дополнительно способствовать развитию ФП [46]. В модели обструктивного апноэ сна на свиньях применение отрицательного давления в трахее во время окклюзии трахеи укорачивало предсердный ЭРП и усиливало индуцируемость ФП [47]. У крыс обструктивные респираторные явления приводили к острой дилатации левого предсердия и повышенной индукции ФП [44]. Переход от гиперкапнии обратно к нормальным газам крови, а не более длительные гипоксические или гиперкапнические эпизоды как таковые, приводил к повышенной уязвимости предсердий в модели овец с непрерывной вентиляцией в условиях вегетативной блокады. Этот эффект был обусловлен дифференцированным восстановлением рефрактерности предсердий и характеристик предсердной проводимости [48]. Помимо транзиторных изменений проводимости и предсердного ЭРП, связанных с апноэ, острые апноэ также могут усиливать образование триггеров ФП.

Во время реакции возбуждения в конце эпизода обструкции выраженная симпатическая активация сопровождается активацией нырательного рефлекса, что приводит к вагусной активности и брадикардии [43]. Эта симпатовагусная активация способствует преждевременным сокращениям предсердий, что потенциально может инициировать ФП (см. таблицу).

Ожирение и метаболический синдром

Все больше данных указывает на то, что ожирение может способствовать развитию ФП несколькими путями: воспалительные изменения, биология эпикардиальной жировой ткани

(ЭЖТ), структурное ремоделирование сердца и фиброз предсердий [49–51]. Генетические и экологические факторы могут привести к изменениям ЭЖТ, характеризующимися провоспалительным и профибротическим фенотипом. Из-за непосредственной анатомической близости к коронарным артериям более толстая ЭЖТ активно способствует региональным процессам ремоделирования предсердий. Помимо классической паракринной передачи, ЭЖТ может напрямую высвобождать медиаторы в *vasa vasorum* стенки коронарной артерии (механизм, называемый вазокринным). Кроме того, инфильтрация адипоцитов в предсердный миокард также может дезорганизовать фронт волны деполяризации, благоприятствуя механизму микроориентри и локальному блоку проводимости электрического импульса. Аналогично предсердно-эпикардиальное картирование у пациентов, перенесших операцию на сердце, выявило более высокую частоту нарушений проводимости у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [52] (см. таблицу).

Употребление алкоголя

Растет осведомленность о влиянии потребления алкоголя на развитие и поддержание ФП [53]. Как количество, так и продолжительность употребления алкоголя влияют на риск развития ФП. Есть данные об увеличении риска примерно на 8% при приеме каждые 10 г алкоголя в день [54] и снижении примерно на 20% случаев ФП на каждое десятилетие воздержания от алкоголя [55]. Но точная количественная оценка влияния алкоголя на ФП является сложной задачей.

Алкоголь оказывает как краткосрочное, так и долгосрочное стимулирующее действие на ФП. Хроническое употребление алкоголя способствует развитию кардиомиопатии, включая гипертрофию и фиброз предсердий, которые служат субстратом для ФП [53]. Кроме того, он стимулирует другие факторы риска, способствующие развитию ФП, такие как гипертония и ожирение. Острое запойное воздействие алкоголя (синдром праздничного сердца), часто определяемое как более 5 стандартных порций или содержание алкоголя в крови 0,8%, также оказывает прямое и косвенное влияние на ФП. Частое употребление алкоголя способствует эпизодам нарушения дыхания во сне и дисфункции вегетативной нервной системы. С другой стороны алкоголь оказывает сложное прямое воздей-

ствие на электрофизиологию предсердий и регуляцию ионов кальция, остро воздействуя на многочисленные ионные каналы дозозависимым образом. Из-за сложных взаимодействий между этими эффектами ионных каналов (например, включающих как усиливающие, так и ингибирующие эффекты на IK1 в зависимости от концентрации [56]) сложно предсказать проили антиаритмические последствия вызванных алкоголем электрофизиологических изменений. Также в недавних работах авторы выявили аномалии в ионных каналах кальция в ответ на острое воздействие алкоголя [57, 58] (см. таблицу).

Повышенные физические нагрузки

Существует множество данных о неоспоримой пользе физической активности и упражнений, которые снижают частоту сердечно-сосудистых заболеваний, общую заболеваемость и смертность. Но данные положительные эффекты от физических нагрузок могут не проявляться у пациентов с ФП, особенно с большим и более интенсивным тренировочным анамнезом в течение всей жизни [59, 60]. Постоянные тренировки на выносливость вызывают сдвиг вегетативного баланса с переходом в сторону большей парасимпатической активации и приглушения симпатического тонуса [61, 62]. Кроме того, возникновению ФП часто предшествуют резкие сдвиги в симпатовагусном балансе, часто наблюдаемые в начале физической нагрузки и во время восстановления. Кроме того, большая гемодинамическая нагрузка во время высокоинтенсивных упражнений, вероятно, способствует увеличению размера предсердий [63]. Изменения в активации вегетативной нервной системы и развитие фиброза при упражнениях на выносливость были продемонстрированы на крысах, где 16 нед физических нагрузок привели к значительному увеличению фиброза предсердий [62]. Усиление фиброза было связано с активацией профибротических механизмов и экспрессией трансформирующего фактора роста- β (известного стимулятора сердечных миофибробластов, продуцирующих коллаген) и усилением воспаления, опосредованного воспалительным белком (фактором некроза опухоли-альфа) [64]. Интересно, что во время снижения физических нагрузок индуцируемость ФП снижалась, что было связано с реверсированием повышенной активации блуждающего нерва, но не с полным реверсированием фиброза предсердий, что указывает на существенную роль активации вегета-

тивной нервной системы для развития и поддержания ФП, связанной с интенсивными физическими упражнениями [62] (см. таблицу).

Выводы

Таким образом, молекулярные и клеточные механизмы развития и поддержания ФП, вызванные индивидуальными факторами риска вместе с их системной регуляцией со стороны вегетативной нервной системы, РААС, воспалением и гемодинамическими изменениями, на сегодняшний день стали более понятны благодаря многочисленным исследованиям в этом направлении. Прогрессирующее структурное ремоделирование является центральным механизмом, способствующим развитию и поддержанию ФП, но не может объяснить сложную динамику отдельных эпизодов ФП. Хотя стало ясно, что факторы риска демонстрируют сильную временную изменчивость и сложные нелинейные взаимодействия, влияние этих свойств на механизмы ФП остается в значительной степени неизвестным.

Рекомендации

На основании данных последних исследований становится ясным, что у пациентов с ФП необходима более структурированная и, что важно, продолжительная оценка всех возможных факторов риска развития и поддержания ФП.

Управление вышеперечисленными факторами риска может снизить вероятность развития ФП и улучшить результаты лечения пациентов с данной аритмией с удержанием синусового ритма как можно дольше.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г. и др. Абляция импульсным полем в лечении ФП. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 332–41. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341
Avanesyan G.A., Saparbayev A.A., Filatov A.G. et al. Impulse field ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 332–41. (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341
2. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (2): 78–85. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2
Avanesyan G.A., Filatov A.G., Shalov R.Z., Kovalev A.S. Evaluation of efficiency and identification of predictors of

- recurrence in patients of cryoballoon isolation of pulmonary vein ostias with paroxysmal and persistent forms of presserial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2022; 19 (2): 78–85 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmologii.2022.2.2
3. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты абляции миокардиальной ткани при лечении пациентов с ФП. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (1): 23–31. DOI: 10.15275/annaritmologii.2022.1.4
Avanesyan G.A., Filatov A.G. Biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2022; 19 (1): 23–31 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmologii.2022.1.4
 4. Groh C.A., Faulkner M., Getabecha S. et al. Patient-reported triggers of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (7): 996–1002. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.027
 5. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res*. 2014; 114 (9): 1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
 6. Odening K.E., Deiss S., Dilling-Boer D. et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodeling. *Europace*. 2019; 21 (3): 366–76. DOI: 10.1093/europace/euy215
 7. Okazaki H., Minamino T., Tsukamoto O. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens. Res*. 2006; 29 (4): 277–84. DOI: 10.1291/hyres.29.277
 8. Lau D.H., Mackenzie L., Kelly DJ. et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (9): 1282–90. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.010
 9. Hohl M., Lau D.H., Muller A. et al. Concomitant obesity and metabolic syndrome add to the atrial arrhythmogenic phenotype in male hypertensive rats. *J. Am. Heart Assoc*. 2017; 6. DOI: 10.1161/JAHA.117.006717
 10. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ. Res*. 2018; 122 (2): 352–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
 11. Li X., Deng C.Y., Xue Y.M. et al. High hydrostatic pressure induces atrial electrical remodeling through angiotensin upregulation mediating FAK/Src pathway activation. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2020; 140: 10–21. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.01.012
 12. Laredo M., Waldmann V., Khairy P., Nattel S. Age as a critical determinant of atrial fibrillation: a two-sided relationship. *Can. J. Cardiol*. 2018; 34 (11): 1396–406. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.08.007
 13. Koura T., Hara M., Takeuchi S. et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation*. 2002; 105 (17): 2092–98. DOI: 10.1161/01.cir.0000015506.36371.0d
 14. Yan J., Thomson J.K., Zhao W. et al. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2018; 114: 105–15. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.006
 15. Biliczki P., Boon R.A., Girmatsion Z. et al. Age-related regulation and regionspecific distribution of ion channel subunits promoting atrial fibrillation in human left and right atria. *Europace*. 2019; 21 (8): 1261–69. DOI: 10.1093/europace/euz135
 16. Clarke J.D., Caldwell J.L., Pearman C.M. et al. Increased Ca buffering underpins remodeling of Ca²⁺ handling in old sheep atrial myocytes. *J. Physiol*. 2017; 595 (1): 6263–79. DOI: 10.1113/JP274053
 17. Sheydina A., Riordon D.R., Boheler K.R. Molecular mechanisms of cardiomyocyte aging. *Clin. Sci*. 2011; 121 (8): 315–29. DOI: 10.1042/CS20110115
 18. Zhang H., Cannell M.B., Kim S.J. et al. Cellular hypertrophy and increased susceptibility to spontaneous calcium-release of rat left atrial myocytes due to elevated afterload. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0144309. DOI: 10.1371/journal.pone.0144309
 19. Tasaki H., Serita T., Ueyama C. et al. Longitudinal age-related changes in 24-hour total heart beats and premature beats and their relationship in healthy elderly subjects. *Int. Heart J*. 2006; 47 (4): 549–63. DOI: 10.1536/ihj.47.549
 20. Abhishekh H.A., Nisarga P., Kisan R. et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J. Clin. Monit. Comput*. 2013; 27 (3): 259–64. DOI: 10.1007/s10877-012-9424-3
 21. Pandit S.V., Workman A.J. Atrial electrophysiological remodeling and fibrillation in heart failure. *Clin. Med. Insights. Cardiol*. 2016; 10 (Suppl 1): 41–6. DOI: 10.4137/CMC.S39713
 22. Sridhar A., Nishijima Y., Terentyev D. et al. Chronic heart failure and the substrate for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2009; 84 (2): 227–36. DOI: 10.1093/cvr/cvp216
 23. Li D., Fareh S., Leung T.K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999; 100 (1): 87–95. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.87
 24. Molina C.E., Abu-Taha I.H., Wang Q. et al. Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Front. Physiol*. 2018; 9: 1383. DOI: 10.3389/fphys.2018.01383
 25. Yeh Y.H., Wäkili R., Qi X.Y. et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2008; 1 (2): 93–102. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754788
 26. Chang S.L., Chen Y.C., Yeh YH. et al. Heart failure enhanced pulmonary vein arrhythmogenesis and dysregulated sodium and calcium homeostasis with increased calcium sparks. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2011; 22 (12): 1378–86. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02126.x
 27. Ogawa M., Zhou S., Tan A.Y. et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50 (4): 335–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.045
 28. Sugumar H., Nanayakkara S., Prabhu S. et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure: dangerous interactions. *Cardiol. Clin*. 2019; 37 (2): 131–38. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.01.002
 29. Ribeiro Mesquita T.R., Zhang R., de Couto G. et al. Mechanisms of atrial fibrillation in aged rats with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (6): 1025–33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.007
 30. Li B., Luo F., Luo X. et al. Effects of atrial fibrosis induced by mitral regurgitation on atrial electrophysiology and susceptibility to atrial fibrillation in pigs. *Cardiovasc. Pathol*. 2019; 40: 32–40. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.01.006
 31. Verheule S., Wilson E., Everett T. et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 107 (20): 2615–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066915.15187.51
 32. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol*. 2017; 3 (5): 425–35. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
 33. De Jong A.M., Maass A.H., Oberdorf-Maass S.U. et al. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2011; 89 (4): 754–65. DOI: 10.1093/cvr/cvq357
 34. Ruangsri C., Schill M.R., Lancaster T.S. et al. The hemodynamic and atrial electrophysiologic consequences of chronic left atrial volume overload in a controllable canine model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018; 156 (5): 1871–79.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.078
 35. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019; 16 (7): 417–36. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5

36. Maesen B., Nijs J., Maessen J. et al. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14 (2): 159–74. DOI: 10.1093/eurpace/eur208
37. Park Y.M., Cha M.S., Park C.H. et al. Newly developed postoperative atrial fibrillation is associated with an increased risk of late recurrence of atrial fibrillation in patients who underwent open heart surgery: long-term follow up. *Cardiol. J.* 2017; 24 (6): 633–41. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0073
38. Lennerz C., Barman M., Tantawy M. et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 249: 127–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.039
39. Salih M., Smer A., Charnigo R. et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 258–62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.022
40. Kostopoulou A., Zeljko H.M., Bogossian H. et al. Atrial fibrillation-related stroke in women: evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin. Cardiol.* 2020; 43 (1): 14–23. DOI: 10.1002/clc.23284
41. Marcos E.G., DeWith R.R., Mulder B.A. et al. Young-onset atrial fibrillation: Sex differences in clinical profile, progression rate and cardiovascular outcome. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019; 25: 100429. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100429
42. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B. et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (6): 321–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45
43. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R. et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (6): 532–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095
44. Iwasaki Y.K., Kato T., Xiong F. et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2013–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.077
45. Lebek S., Pichler K., Reuthner K. et al. Enhanced CaMKII-dependent late INa induces atrial proarrhythmic activity in patients with sleep-disordered breathing. *Circ. Res.* 2020; 126 (5): 603–15. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA
46. Linz D., Brooks A.G., Elliott A.D. et al. Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation: The VARIOS-AF Study. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019; 5 (9): 692–701. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.053
47. Linz D., Schotten U., Neuberger H.R. et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1436–43.
48. Stevenson I.H., Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M. et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (9): 1263–70. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020
49. Schofield S.E., Parkinson J.R., Henley A.B. et al. Metabolic dysfunction following weight cycling in male mice. *Int. J. Obes.* 2017; 41 (3): 402–11. DOI: 10.1038/ijo.2016.193
50. Vnteclef N., Guglielmi V., Balse E. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (13): 795–805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz099
51. Hatem S.N., Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102 (2): 205–13. DOI: 10.1093/cvr/cvu045
52. Schram-Serban C., Heida A., Roos-Serote M.C. et al. Heterogeneity in conduction underlies obesity-related atrial fibrillation vulnerability. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13 (5): e008161. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.008161
53. Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H. et al. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (23): 2567–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.074
54. Kodama S., Saito K., Tanaka S. et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (4): 427–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.641
55. Dixit S., Alonso A., Vittinghoff E. et al. Past alcohol consumption and incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLOS ONE.* 2017; 12 (10): e0185228. DOI: 10.1371/journal.pone.0185228
56. Bebarova M., Matejovic P., Pasek M. et al. Dual effect of ethanol on inward rectifier potassium current IK1 in rat ventricular myocytes. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65 (4): 497–509.
57. Yan J., Thomson J.K., Zhao W. et al. Role of stress kinase JNK in binge alcohol-evoked atrial arrhythmia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (13): 1459–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.060
58. Mustroph J., Wagemann O., Lebek S. et al. SR Ca²⁺-leak and disordered excitation-contraction coupling as the basis for arrhythmogenic and negative inotropic effects of acute ethanol exposure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 116: 81–90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.02.002
59. Elliott A.D., Linz D., Mishima R. et al. Association between physical activity and risk of incident arrhythmias in 402 406 individuals: evidence from the UK Biobank cohort. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (15): 1479–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz897
60. Elliott A.D., Linz D., Verdicchio C.V., Sanders P. Exercise and atrial fibrillation: Prevention or causation? *Heart Lung. Circ.* 2018; 27 (9): 1078–85. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.296
61. Okazaki K., Iwasaki K., Prasad A. et al. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99 (3): 1041–49. DOI: 10.1152/jappphysiol.00085.2005
62. Guasch E., Benito B., Qi X. et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.091
63. Calvo N., Ramos P., Montserrat S. et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2016; 18 (1): 57–63. DOI: 10.1093/eurpace/euv216
64. Aschar-Sobbi R., Izaddoustdar F., Korogiy A.S. et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF α . *Nat. Commun.* 2015; 6: 6018. DOI: 10.1038/ncomms7018

Поступила 30.11.2022

Принята к печати 10.03.2023