

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.12-008.313.2:577.1

DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04

Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера

А.З. Жолбаева, А.Е. Табина, Е.З. Голухова

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Жолбаева Айгерим Замирбековна, аспирант, e-mail: zamirbekkyzy@list.ru;

Табина Анастасия Евгеньевна, аспирант;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделением

На сегодняшний день фибрилляция предсердий стала одной из важнейших проблем общественного здравоохранения и одной из основных причин увеличения расходов на систему здравоохранения. Фибрилляция предсердий ассоциируется с такими социально-экономическими проблемами, как стойкая утрата трудоспособности, когнитивные нарушения, частые госпитализации. Одним из грозных осложнений данного вида аритмии является ишемический инсульт, приводящий к инвалидизации и смерти пациента. При фибрилляции предсердий риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений возрастает в пять раз, сердечной недостаточности — в три раза, а риск деменции и смерти увеличивается вдвое. Мероприятия по профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий, включающие антиаритмическую терапию и катетерную абляцию, недостаточно эффективны. Объясняется это неполным пониманием патогенетических механизмов, лежащих в основе возникновения аритмии. В данной статье продемонстрировано прогностическое значение нейрогуморальных маркеров, маркеров воспаления, фиброза, повреждения миокарда и эндотелиальной дисфункции в развитии фибрилляции предсердий и ее осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; воспаление; фиброз; эндотелиальная дисфункция.

Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching

A.Z. Zholbaeva, A.E. Tabina, E.Z. Golukhova

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Zholbaeva Aigerim Zamirbekovna, Postgraduate, e-mail: zamirbekkyzy@list.ru;

Tabina Anastasia Evgenyevna, Postgraduate;

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Department

Nowadays, atrial fibrillation has become one of the most important public health problems and one of the main reasons for the increasing costs of the healthcare system. It is associated with such social-economic problems as a disability, cognitive dysfunction and frequent hospitalizations. One of the serious complications of this arrhythmia is ischemic stroke, leading to disability and death of the patient. During atrial fibrillation, the risk of stroke and thromboembolic complications increases five-folds, heart failure - three-folds, and the risk of dementia and death

is doubled. Measures for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation, including antiarrhythmic therapy and catheter ablation, are not effective enough. This is due to an incomplete understanding of the pathogenetic mechanisms underlying the arrhythmia. This article presents the prognostic value of neurohormonal markers, markers of inflammation, fibrosis, myocardial damage and endothelial dysfunction in the development of atrial fibrillation and its complications.

Key words: atrial fibrillation; renin-angiotensin-aldosterone system; inflammation; fibrosis; endothelial dysfunction.

По определению Американской ассоциации сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов (АСС) и общества аритмологов (HRS) (2014 г.), фибрилляция предсердий (ФП) – это «суправентрикулярная тахикардия, характеризующаяся некоординированным возбуждением предсердий и, как следствие, неэффективным их сокращением». Это наиболее часто встречающийся в клинической практике вид аритмии, затрагивающий 1,5–2% населения. С каждым годом распространенность заболевания увеличивается с угрожающей скоростью. По данным Global Burden of Disease Study, в 2010 г. по всему миру насчитывалось 33,5 млн человек, страдающих ФП, из них 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин. К 2030 г. число пациентов с ФП только в Европе составит 14–17 млн человек, а число новых случаев – 120–215 тыс. в год [1, 2]. Данное нарушение ритма ассоциируется с увеличением риска развития ишемического инсульта, деменции, сердечной недостаточности и летальности.

На сегодняшний день известно немалое количество факторов риска развития ФП. К так называемым «установленным» факторам относят пожилой возраст, мужской пол, артериальную гипертензию, клапанные пороки сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и сахарный диабет. Факторами риска развития ФП и связанных с ней осложнений могут быть такие состояния, как ожирение, высокий рост, синдром ночного апноэ, субклинический гипертиреоз, хронические обструктивные заболевания легких, хроническая почечная недостаточность. Внешние провоцирующие фак-

торы (потребление алкоголя и кофе, курение, чрезмерные физические нагрузки) также ассоциируются с риском развития аритмии. Однако в 1,6–11,4% случаев (по данным некоторых авторов до 30% случаев) четкая причина развития ФП отсутствует. В таких ситуациях в возникновении нарушения ритма сердца не исключается роль генетических факторов.

Выделяют два механизма развития ФП: очаговую активность и формирование в предсердии множества «блуждающих» коротких цепей риентри. Для возникновения и поддержания ФП необходимо наличие анатомического или функционального субстрата, фактора, инициирующего аритмию (триггер), и фактора, поддерживающего ее. Триггеры могут располагаться в пограничном гребне, устье коронарного синуса, межпредсердной перегородке, свободной стенке предсердий, однако наиболее частая их локализация – легочные вены, ткань которых характеризуется коротким рефрактерным периодом. Множественные волны фибрилляции, взаимодействуя между собой, приводят к формированию новых волн и тем самым способствуют сохранению аритмии [3]. После развития ФП происходит электрофизиологическое ремоделирование предсердий, характеризующееся уменьшением продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. К возможным причинам изменения электрофизиологических свойств предсердий относят дисфункцию вегетативной нервной системы и прямое воздействие тахикардии на функцию ионных каналов. Как и ишемия, высокая частота предсердных сокращений может приводить к укороче-

нию рефрактерного периода за счет истощения макроэргических фосфатов и активации АТФ-зависимых калиевых каналов, а также к перегрузке миокарда предсердий кальцием.

Вслед за электрофизиологическими изменениями происходит нарушение клеточной структуры и архитектоники предсердного миокарда – структурное ремоделирование. Морфологические изменения предсердных миоцитов характеризуются увеличением размеров клеток, миоцитолитом, перинуклеарным накоплением гликогена, изменением экспрессии коннексина, фрагментацией саркоплазматического ретикулаума и изменениями в количестве и локализации структурных клеточных белков. Структурное ремоделирование, в свою очередь, приводит к формированию электрофизиологически гетерогенного миокарда, способствующего сохранению ФП. Точные механизмы и сигнальные пути, участвующие в структурном ремоделировании, пока не выяснены. Известна роль нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаления, фиброза, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в развитии данного процесса. Возможной причиной контрактильного ремоделирования, характеризующегося нарушением сократимости предсердий и лежащего в основе тромбоэмболических осложнений, является снижение активности кальциевых каналов L-типа.

Несмотря на большое разнообразие причин развития данного заболевания и понимание электрофизиологических механизмов аритмии, к настоящему времени еще не найден «идеальный» маркер, обладающий максимальной прогностической способностью относительно возникновения аритмии, ее прогрессирования и развития осложнений. На поиск нового предиктора направлено огромное количество исследований последних лет, основанных на возможных молекулярных механизмах формирования ФП.

Маркеры миокардиального стресса

К маркерам миокардиального стресса относят натрийуретические пептиды, высвобождаемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом. Натрийуретические пептиды участвуют в регуляции артериального давления, объема циркулирующей крови, гомеостаза, а также пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток и кардиальных фибробластов. К семейству натрийуретических пептидов относятся предсердный натрийуретический гормон (ANP), мозговой натрийуретический гормон (BNP) и открытые позднее натрийуретические гормоны C- и D-типа (CNP и DNP). Все натрийуретические пептиды имеют общую кольцевую структуру, состоящую из 17 аминокислот, соединенных дисульфидными связями между двумя цистеиновыми аминокислотными остатками, и различаются лишь длиной N- и C-конца. Среди перечисленных гормонов наиболее значимыми в диагностике кардиальной патологии являются ANP и BNP.

Синтезируется ANP преимущественно предсердными кардиомиоцитами под действием катехоламинов и вазопрессоров (эндотелин, аргинин-вазопрессин, ангиотензин и др.), но доминирующим стимулом к выработке гормона являются объем-индуцированное растяжение клеток предсердий и повышение трансмурального предсердного давления.

Главным источником BNP, который впервые был обнаружен в ткани мозга, служат кардиомиоциты желудочков. При патологических состояниях BNP также может вырабатываться и другими камерами сердца. Известно, что ANP и BNP синтезируются в виде неактивных прогормонов, под влиянием ферментов расщепляющихся на активные C-концевые (ANP и BNP) и неактивные N-концевые фрагменты (NT-proANP и NT-proBNP) в эквивалентных концентрациях.

Натрийуретические гормоны нашли широкое применение в клинической практике. Помимо первичной диагностики сердечной недостаточности и определения степени ее выраженности, доказана роль натрийуретических гормонов, а именно BNP и NT-proBNP, в прогнозировании больших кардиальных событий у пациентов с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и клапанной патологией.

Повышение уровня натрийуретических пептидов при ФП представлено во многих клинических исследованиях. P.T. Ellinor и соавт., определявшие плазменную концентрацию proANP и NT-proBNP у 150 пациентов с изолированной формой ФП, выявили значительно более высокие значения NT-proBNP в группе пациентов с нарушением ритма по сравнению с контрольной группой (166 и 133 фмоль/мл, $p=0,0003$). При этом значения NT-proBNP при персистирующей форме ФП были достоверно выше, чем при пароксизмальной (189 и 157 фмоль/мл, $p=0,0015$). Однако уровень proANP между обеими группами отличался незначимо (1730 и 1625 фмоль/мл, $p=0,90$) [4].

Результаты крупных рандомизированных исследований ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) и RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), включивших 14 892 и 6189 пациентов с ФП соответственно, продемонстрировали значимую корреляцию между повышением уровня NT-proBNP и риском развития ФП. Также повышенный уровень NT-proBNP оказался независимым предиктором тромбоэмболических осложнений, кардиоваскулярных событий и летальности у пациентов с ФП, что позволяет использовать этот показатель для стратификации риска неблагоприятных событий наряду со шкалой CHA₂DS₂VASc [5].

Согласно результатам когортных исследований CHARGE-AF Consortium

(18 556 пациентов, период наблюдения — 5 лет), увеличение уровня NT-proBNP является независимым от клинических факторов маркером ФП. Такой же результат получен и в крупном популяционном исследовании Cardiovascular Health Study (CHS), в которое вошли 5445 возрастных пациентов [6].

Использование данного показателя в качестве возможного предиктора успешности восстановления синусового ритма неоднозначно. В работе V. Danicek и соавт. выявлено снижение уровня NT-proBNP к концу 1-го месяца после медикаментозной и электрической кардиоверсии у пациентов с изолированной формой ФП, однако прогностическая значимость данного параметра относительно удержания ритма не установлена [7].

L. Beck-da-Silva и соавт. в своем исследовании показали, что уровень BNP ассоциируется с успешной электрической кардиоверсией и удержанием синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [8]. Снижение уровня BNP с 95 до 28 пг/мл у 24 пациентов с пароксизмальной формой ФП и с 75 до 41 пг/мл у 36 пациентов с персистирующей формой в течение 24 ч после восстановления синусового ритма подтвердило влияние ФП на секрецию BNP и позволило сделать предположение об участии предсердий в частичной выработке данного гормона [9].

Противоречивые данные клинических исследований о прогностическом значении BNP (или NT-proBNP) в отношении рецидива ФП после кардиоверсии побудило Y. Tang и соавт. провести метаанализ, включивший 10 исследований и 618 пациентов. Согласно результатам метаанализа, повышенный уровень плазменного BNP служит маркером возврата аритмии после успешного восстановления синусового ритма [10].

Имеются также сведения о возможности использования данного показателя в качестве предиктора эффективности радиочастотной абляции. По результатам E. Solheim и соавт., наблюдавших 38 паци-

ентов с ФП в течение 22 мес после хирургического лечения аритмии, снижение уровня NT-proBNP более чем на 25% ассоциировалось с уменьшением объема левого предсердия по данным компьютерной томографии и явилось маркером эффективности радиочастотной абляции [11]. В исследовании E. Arana-Rueda и соавт. снижение уровня NT-proBNP более чем на 30% через 1 год после абляции легочных вен ассоциировалось с успешностью процедуры и уменьшением давления и объема левого предсердия. Чувствительность при этом составила 79,2%, специфичность – 81,8%, положительное и отрицательное прогностические значения – 91,3 и 62% соответственно [12].

Прогностическая значимость ANP, а точнее его среднерегионарного предшественника (mid-regional proatrial natriuretic peptide – MR-proANP) представлена в популяционном исследовании Gutenberg Health Study. В исследование было включено 5000 пациентов, средний возраст которых составил 56 ± 11 лет. Уровень натрийуретических пептидов NT-proBNP и MR-proANP обладал наибольшей прогностической значимостью в отношении развития ФП по сравнению с маркерами воспаления, повреждения миокарда и оксидативного стресса [13].

Исследование GISSI-AF, проведенное с целью оценки эффективности валсартана на течение ФП, выявило связь между уровнем MR-proANP и риском развития рецидива у 382 пациентов с пароксизмальной формой ФП [14].

Уровень ANP и proANP также выше у пациентов с персистирующей формой ФП, чем у пациентов без ФП в анамнезе ($4,8 \pm 2,9$ и $2,8 \pm 1,2$ нмоль/л соответственно, $p=0,004$), причем через 24 ч после восстановления ритма отмечается его снижение в плазме крови. Однако этот показатель не доказал свою эффективность в отношении прогноза успешной кардиоверсии [15].

Интерес представляет и работа французских ученых С. Меуне и соавт., опреде-

лявших уровень MR-proANP у пациентов с ФП без признаков сердечной недостаточности [16]. Концентрация MR-proANP тесно коррелировала с такими показателями, как длительность приступа, фракция выброса левого желудочка, уровень гемоглобина, причем значительное увеличение прогормона отмечалось на 3-и сутки от начала приступа. Частота сердечных сокращений и уровень креатинина не влияли на содержание MR-proANP. Низкий уровень MR-proANP в первые 48 ч от начала приступа может рассматриваться в качестве потенциального маркера при отборе кандидатов для проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии. При этом для уровня MR-proANP 196,1 пмоль/л чувствительность и специфичность составила 85,7 и 73,8% соответственно, а для 161,9 пмоль/л – 92,9 и 63,2%.

Таким образом, использование маркеров миокардиального стресса в клинической практике позволит улучшить стратификацию риска инсульта и тромбоэмболических осложнений в дополнение к существующей шкале CHA₂DS₂VASc. Возможность использования натрийуретических пептидов в качестве маркера эффективности хирургического лечения аритмии требует дальнейшего изучения.

Маркеры повреждения миокарда

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), повышение уровня сердечных тропонинов в сочетании с клиническими и/или инструментальными симптомами ишемии является одним из критериев диагностики инфаркта миокарда.

Тропонины представляют собой белковые молекулы, состоящие из трех субъединиц и регулирующие процесс мышечного сокращения. Тропонин С ответствен за связывание ионов кальция, однако не имеет кардиоспецифической изоформы. Тропонин I – субъединица, подавляющая активность АТФ-азы актиномиозинового

комплекса. Функция тропонина Т – связывание тропонинового комплекса с активом и тропомиозином. Тропонины Т и I имеют кардиоспецифические изоформы, что позволяет использовать их в диагностике повреждения миокарда.

Помимо острого повреждения миокарда, сердечные тропонины показали свою прогностическую значимость в отношении неблагоприятных событий и летальности при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии и сердечной недостаточности.

Распространенность и клиническая значимость повышенного уровня сердечных тропонинов при ФП впервые была представлена в исследовании RE-LY. Распознаваемый уровень тропонина I (0,01 мкг/л и более) был обнаружен у 3526 пациентов, повышенный (0,02 мкг/л и более) – у 1520 пациентов, что составило 57 и 24,6% соответственно включенных в исследование пациентов. Частота инсульта или системных эмболий была выше в группе с повышенным уровнем тропонина I (2,09%), чем в группе с нераспознаваемым уровнем тропонина (0,84%). Повышенный уровень тропонина I также ассоциировался с кардиоваскулярной и общей летальностью ($p=0,0127$) [17].

Результаты более позднего исследования ARISTOTLE продемонстрировали повышенный уровень высокочувствительных тропонинов Т и I в качестве независимого от клинических характеристик предиктора инсульта, смерти и больших кровотечений. Так, для уровня тропонина I более 10,1 нг/л частота тромбоземболических осложнений составила 2,26%, что в 3 раза превышало частоту инсульта и системной эмболии при уровне тропонина I 3,3 нг/мл и менее. Для тропонина Т при высоких и низких его значениях частота инсульта и тромбоземболий составила 2,13 и 0,87% соответственно. Более того, риск инсульта и кардиальных событий оказался высоким при концентрации обоих тропонинов выше среднего. При этом средняя концентрация тропони-

на I и тропонина Т составила 5,4 и 10,9 нг/л соответственно [18].

Сердечные тропонины, по данным исследования GISSI-AF, могут рассматриваться в качестве независимого маркера возврата аритмии ($p=0,007$) при пароксизмальной форме ФП так же, как NT-proBNP ($p=0,0001$) и MR-proANP ($p=0,004$) [19].

Механизм повышения уровня сердечных тропонинов при ФП неизвестен. К одной из возможных причин относится ишемия миокарда вследствие высокой частоты желудочковых сокращений. Подтверждение тому – подысследование RATAF (Rate Control in Atrial Fibrillation), проведенное S.R. Ulimoen и соавт., которое включало 60 пациентов с персистирующей формой ФП без признаков застойной сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Средний возраст пациентов составил 71 ± 9 лет. На фоне пульсурежающей терапии (дилтиазем 360 мг, верапамил 240 мг, метопролол 100 мг, карведилол 25 мг) в течение 3 нед отмечалось снижение уровня высокочувствительного тропонина Т от исходного ($p < 0,001$) [20].

Также повышение уровня тропонинов может быть обусловлено процессами ремоделирования предсердных кардиомиоцитов и изменениями внеклеточного матрикса миокарда предсердий, имеющих место при данном виде аритмии. Выявление четкой причины повышения сердечных тропонинов помогло бы предотвратить или замедлить процессы повреждения миокарда и тем самым улучшить прогноз больных ФП.

Маркеры эндотелиальной дисфункции и активации коагуляции

Фибрилляция предсердий независимо от клинической формы ассоциируется с протромботическим состоянием, обусловленным стазом крови в предсердиях вследствие отсутствия полноценной систолы, изменениями в системе гемостаза, эндотелиальной или эндокардиальной дисфункцией. Нарушения в системе гемостаза

проявляются активацией системы коагуляции и подавлением системы фибринолиза. По результатам многочисленных клинических исследований, ФП ассоциируется с повышением уровня таких показателей, как D-димер, фибринопептид А, комплекс тромбин-антитромбин III, фрагменты протромбина-1 и протромбина-2, бета-тромбоглобулин, ингибитор активатора плазминогена-1, причем значительное повышение данных параметров наблюдается у пациентов с низкой скоростью кровотока в ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии.

Убедительные доказательства прогностической роли маркеров гиперкоагуляции получены в ходе недавно опубликованного крупного метаанализа, объединившего 27 исследований с общим числом пациентов 22 176. В результате исследования было выявлено, что повышенный уровень D-димера значительно коррелирует с риском развития тромбоемболических событий (отношение шансов (ОШ) 2,9). Также отмечается значимая корреляция между концентрацией тромбин-антитромбинового комплекса, ингибитора активатора плазминогена-1 и риском развития инсульта [21].

В исследовании ARISTOTLE концентрация D-димера определялась у 14 878 пациентов с ФП. Результаты исследования показали, что высокий уровень D-димера ассоциируется с увеличением частоты инсульта или системных эмболий (ОШ 1,72, $p=0,003$), летальности (ОШ 4,04), а также больших кровотечений (ОШ 2,47, $p<0,0001$) и не зависит от приема антикоагулянтов. Определение концентрации данного показателя также улучшает шкалы риска CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED [22].

Риск развития тромбоемболических осложнений после радиочастотной абляции левого предсердия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП по результатам работы Н. Ogal и соавт. составляет 1,1%, причем пик событий приходится на первые 2 нед после процедуры [23]. Учитывая полученные

данные, Н.S. Lim и соавт. выполнили исследование, направленное на определение динамики маркеров воспаления, повреждения миокарда и гиперкоагуляции после радиочастотной абляции. Повышение фибриногена ($p<0,05$) и D-димера ($p<0,05$) отмечается в течение 1-й недели после радиочастотной абляции, что может способствовать увеличению риска развития тромботических событий в ранние сроки после операции [24].

Согласно современным представлениям, одним из ключевых звеньев в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, легочная гипертензия и др.) является эндотелиальная дисфункция. Не исключение и нарушения ритма сердца. О роли дисфункции эндотелия в развитии ФП и протромботического состояния свидетельствуют результаты некоторых клинических исследований.

В. Freestone и соавт. выявили у 145 пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой ФП и у 35 пациентов с изолированной формой ФП значительно высокий уровень плазменного фактора фон Виллебранда ($p<0,001$) и растворимого Е-селектина ($p=0,005$) в сравнении с контрольной группой, состоящей из здоровых лиц в возрасте моложе 40 лет [25]. По мере клинического развития заболевания прогрессирует и эндотелиальная дисфункция, что сопровождается многоуровневым увеличением концентрации плазменного фактора фон Виллебранда. Так, уровень данного показателя в плазме крови, взятой из левого предсердия, выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сравнении с контрольной группой, в то время как концентрация данного параметра в периферической крови и крови из коронарного синуса у обеих групп не различается. При персистирующей форме ФП уровень фактора фон Виллебранда выше во всех трех образцах крови по сравнению с контрольной группой [26].

Прогностическая роль фактора фон Виллебранда представлена в работе V.F. Roldan и соавт., наблюдавших 829 пациентов с персистирующей формой ФП. Средний период наблюдения составил 828 дней. Уровень плазменного фактора фон Виллебранда 221 Е/дл и более согласно результатам исследования является независимым предиктором неблагоприятных событий [27]. Повышение уровня Е-селектина также ассоциируется с риском развития таких неблагоприятных событий, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и смерть.

Интерес представляет исследование N. Girerd и соавт., продемонстрировавшее роль эпикардиальной жировой ткани, окружающей левое предсердие, в развитии эндотелиальной дисфункции. Толщина и объем эпикардиальной жировой ткани значимо ассоциировались с повышенным уровнем таких маркеров эндотелиального повреждения, как фактор фон Виллебранда и межклеточная молекула адгезии-1. Объяснение этому, по мнению авторов, локальное воспаление, вызванное эпикардиальной жировой тканью и инициирующее эндотелиальную дисфункцию в левом предсердии, которая в последующем трансформируется в системную [28].

Факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции при ФП, неизвестны. Хаотическое сокращение предсердий, замедление кровотока с последующим возрастанием турбулентности потока, а также дилатация левого предсердия способствуют дезорганизации структурно-функционального состояния эндокарда. Структурно-функциональные изменения эндокарда приводят к потере эндотелием антитромбогенных свойств, что, в свою очередь, активизирует процессы тромбообразования.

Маркеры активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Одним из основных нейрогуморальных механизмов развития и прогрессирования

сердечно-сосудистых заболеваний признана активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Под воздействием секретируемого почками ренина происходит расщепление продуцируемого печенью ангиотензиногена до вазоактивного ангиотензина I. В результате отщепления С-концевого дипептида от ангиотензина I при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образуется октапептид – ангиотензин II. Ангиотензинпревращающий фермент – Zn^{2+} пептидил-дипептидаза, закрепленная на клеточной мембране эндотелиальных, эпителиальных и нервных клеток. Она встречается почти во всех тканях организма, однако основная локализация – эндотелий сосудов легких.

Основной эффектор РААС – ангиотензин II, обладающий мощным сосудосуживающим действием. Также ангиотензин II регулирует выработку корой надпочечников альдостерона, усиливающего реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах, что ведет к увеличению объема циркулирующей крови. Синтез ангиотензина II происходит как в печени, так и в других органах (мозг, почки, надпочечники, сосуды, сердце). В сердце ангиотензин II продуцируется локально, тем самым стимулируя при длительной активации процессы воспаления и фиброза предсердий, пролиферацию клеток и выработку медиаторов окисления. Все эти процессы приводят в последующем к структурному и электрическому ремоделированию, что лежит в основе формирования ФП. Подтверждение тому – исследование Q. Yongjun и соавт., изучавших локальную экспрессию ангиотензина II в тканях ушек левого предсердия у пациентов, которым проводилась хирургическая коррекция порока митрального клапана. У пациентов с ФП уровень фиброза был значительно выше, чем у с пациентов с синусовым ритмом ($p=0,023$); более того, повышенная экспрессия ангиотензина II при ФП ($p=0,002$) коррелировала с продолжительностью аритмии и уров-

нем коллагена типа I [29]. Несколько экспериментальных исследований позволили показать влияние частой стимуляции желудочков на концентрацию ангиотензина II, развитие интерстициального фиброза и положительный эффект ингибиторов АПФ на тахииндуцированное электрическое ремоделирование.

Впервые повышенную экспрессию АПФ при ФП продемонстрировали A. Goette и соавт. В исследование были включены 43 пациента: 17 пациентов с постоянной формой ФП, 8 – с пароксизмальной и 18 – с синусовым ритмом, подвергшихся открытым операциям на сердце. Методом вестерн-иммуоблоттинга, представляющего собой комбинацию электрофореза и иммунохимической реакции «антиген-антитело», определялась экспрессия АПФ в тканях предсердий. Результаты исследования показали трехкратное увеличение уровня экспрессии АПФ у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом ($p < 0,01$) [30].

О влиянии РААС на развитие ФП указывает большое количество клинических исследований (LIFE, VALUE, CHARM, Val-HeFT и др.), продемонстрировавших положительное действие препаратов, ингибирующих РААС, на возникновение аритмии. По результатам крупного метаанализа, включившего 23 рандомизированных исследования и 87 048 пациентов, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина эффективны в первичной профилактике ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Назначение этих препаратов в сочетании с антиаритмическими уменьшает частоту рецидивов после радиочастотной абляции на 45% ($p = 0,01$), на 63% – у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии ($p < 0,00001$) [31]. Более поздний метаанализ с участием 91 381 пациента с различными диагнозами (гипертензия, сердечная недостаточность, ФП, ишемическая болезнь сердца, сосудистые

и цереброваскулярные заболевания) показал снижение доли ФП на 25% при приеме ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо, антагонисты кальция, блокаторы калиевых каналов и традиционную терапию [32].

На сегодняшний день изучается также влияние гиперальдостеронизма на развитие ФП. В экспериментальном исследовании на кроликах, проведенном J.C. Reil и соавт., подкожное введение альдостерона способствовало развитию предсердного фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов и нарушению проведения; систолической и диастолической дисфункции желудочков при этом не наблюдалось [33]. Положительное влияние антагонистов альдостерона на электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий, выражающееся в уменьшении дисперсии эффективного рефрактерного периода, укорочении продолжительности внутри- и межпредсердного проведения, ингибировании процессов предсердного фиброза, апоптоза и миолиза кардиомиоцитов, а также дилатации предсердий, было показано в нескольких экспериментальных исследованиях на собаках, проведенных китайскими учеными [34]. В рандомизированном исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) (2737 пациентов, средний период наблюдения – 21 мес) применение антагониста альдостерона снижало риск развития ФП у больных сердечной недостаточностью [35].

Результаты клинических исследований продемонстрировали более высокий уровень плазменного альдостерона в группе пациентов с ФП в сравнении со здоровой группой, в то же время было выявлено снижение концентрации альдостерона после проведения кардиоверсии. Так, в исследовании В. Wozakowska-Kaplon и соавт. уменьшение уровня альдостерона более чем на 13,2 пг/мл за 24 ч после восстановления ритма ассоциировалось с удержани-

ем синусового ритма в течение 30 дней после кардиоверсии, чувствительность и специфичность при этом составила 87 и 64% соответственно [36].

Изучению корреляции полиморфизма гена АПФ – ACE I/D (angiotensin converting enzyme insertion/deletion), находящегося на 17-й хромосоме (17q23), и ФП посвящено несколько клинических исследований, результаты которых противоречивы. Учитывая, что ФП развивается в 20% случаев гипертрофической кардиомиопатии, А. Oqimoto и соавт. генотипировали полиморфизм ACE I/D у 138 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Фибрилляция предсердий была документирована у 3 пациентов с генотипом DD, у 7 – с генотипом ID и у 16 – с генотипом II. Вероятность развития ФП при генотипе II была в 3,2 раза выше по сравнению с другими генотипами [37]. Метаанализ 12 публикаций, выполненный X. Peilin и соавт., выявил корреляцию между ФП и генотипом ACE I/D [38]. Прогностическая значимость ACE I/D и возврата аритмии после катетерной аблации представлена в работе L. Uberham, в которую было включено 238 пациентов, подвергшихся катетерной аблации. Предикторами возврата аритмии оказались размер левого предсердия и генотип ACE DD [39]. Однако метаанализ 18 контролируемых исследований, включивший 7557 пациентов, не выявил корреляции между генотипами ACE I/D и риском развития ФП [40].

Результаты клинических и экспериментальных исследований доказывают роль активации РААС в развитии ФП, тем самым представляя ингибирование данной системы обоснованным подходом в первичной и вторичной профилактике аритмии.

Маркеры воспаления и фиброза

О значимой роли воспаления в патогенезе аритмии свидетельствуют результаты клинических исследований последнего десятилетия, продемонстрировавших повы-

шенный уровень плазменных факторов воспаления, экспрессию воспалительных маркеров в тканях сердца, а также эффективность противовоспалительных препаратов у пациентов с ФП.

Т. Yamashita и соавт. при исследовании ушек левого предсердия у пациентов, перенесших процедуру Maze и пластику митрального клапана или дефекта межпредсердной перегородки, выявили, что при ФП происходит инфильтрация эндокарда предсердий клетками воспаления. Клетки были представлены преимущественно иммунологически активными макрофагами и Т-лимфоцитами, вырабатывающими такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста β . Также была отмечена выраженная экспрессия молекулы межклеточной адгезии-1 и молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 [41].

В качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний наиболее изучены такие маркеры воспаления, как острофазовые белки (высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), амилоидный белок А), и регулирующие их синтез цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли и др.).

Результаты исследований о прогностической значимости СРБ в развитии ФП противоречивы. Согласно данным исследования SAFHIRE (Study of Atrial Fibrillation in High Risk Elderly), включившего 800 возрастных пациентов, СРБ не коррелировал с объемом левого предсердия по данным эхокардиографии и не доказал свою эффективность относительно прогноза ФП у данной группы ($p > 0,10$) [42].

По данным метаанализа клинических исследований, выполненного китайскими учеными N. Wu и соавт., повышенный уровень СРБ и интерлейкина-6 ассоциировался с риском развития ФП в общей популяции, а также у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию. Более того, вышеперечисленные факторы воспаления можно было использовать в качестве

маркера возврата аритмии после электрической кардиоверсии и катетерной абляции [43].

По результатам нескольких клинических исследований, маркеры воспаления представлены в качестве независимого предиктора смерти у пациентов с ФП. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) из 293 пациентов с аритмией за средний период наблюдения 9,4 года умерли 134 (46%) пациента. Повышенный уровень СРБ ассоциировался с сердечно-сосудистой летальностью и летальностью от всех причин наряду с такими факторами риска, как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет, сахарный диабет и перенесенный инсульт [44].

Положительный эффект в отношении первичной и вторичной профилактики ФП таких препаратов, как колхицин, статины и глюкокортикоиды, также указывает на роль воспаления в патогенезе данного вида аритмии. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включивший 18 исследований и 9952 пациентов, показал корреляцию между применением аторвастатина и сниженным риском развития ФП после операции аортокоронарного шунтирования [45]. Также использование статинов ассоциируется со снижением случаев возврата аритмии.

Однако до настоящего времени причины повышения уровня маркеров воспаления при ФП не известны. Учитывая, что воспаление является защитной реакцией организма в ответ на действие патологического фактора (инфицирующего агента, антигена или физического повреждения тканей), изучается роль бактериальной и вирусной инфекций, а также аутоиммунных процессов в развитии аритмии. В нескольких клинических исследованиях такие инфицирующие агенты, как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусы, в сочетании с маркером воспаления (СРБ) были представлены в качестве факторов риска развития ишемической бо-

лезни сердца и ишемического инсульта. Более того, положительный цитомегаловирус иммуноглобулин G явился независимым предиктором смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца. R.V. Tang и соавт. предположили, что инфицированность *Chlamydia pneumoniae* является возможной причиной ФП ввиду некоторых обстоятельств. Так же, как и ФП, инфицированность *Chlamydia pneumoniae* встречается чаще у мужчин, чем у женщин; частота ее увеличивается с возрастом; при данном заболевании повышается уровень интерлейкина-1, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли и растворимой клеточной молекулы адгезии. Кроме того, *Chlamydia pneumoniae* может способствовать развитию интерстициального фиброза миокарда. Однако более позднее исследование, проведенное Р. Platonov и соавт., не выявило корреляции между ФП и такими инфекционными агентами, как *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [46].

На сегодняшний день существуют доказательства об участии воспаления, оксидативного стресса и активации РААС в развитии и прогрессировании предсердного фиброза, являющегося субстратом структурного ремоделирования при ФП. Фиброз изолирует группы предсердных кардиомиоцитов, а также отдельные клетки, тем самым нарушает связь между клетками и приводит к замедлению скорости проведения. Интерстициальные изменения, включающие разрастание внеклеточного матрикса и экспрессию коллагеновых волокон, частично опосредованы синтезом профибротического цитокина — трансформирующего фактора роста β (TCF- β_1). Активация TCF- β_1 приводит к выработке фактора роста соединительной ткани (CTGF), что еще больше стимулирует белки внеклеточного матрикса и способствует прогрессированию интерстициального фиброза. Коллагены I и III типов синтезируются из проколлагеновых предшественников, которые содержат С-концевой пропептид из проколлагена

I типа (PICP) и N-концевой пропептид из проколлагена III типа (PIIINP).

Наличие предсердного фиброза при ФП представлено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В своем исследовании на собаках M. Kiryu и соавт. оценивали взаимосвязь CTGF с внеклеточным матриксом. По результатам исследования, частая предсердная стимуляция (400 уд/мин) привела к синтезу экстрацеллюлярного матрикса и развитию интерстициального фиброза. При этом уровень CTGF увеличился наряду с пролиферацией коллагеновых волокон [47].

В проспективном когортном исследовании CHS, включившем 2935 возрастных пациентов за средний период наблюдения 8,8 года, определялась плазменная концентрация двух маркеров фиброза: PIIINP и TCF- β_1 . TCF- β_1 был определен у 1538 пациентов, из них 408 пациентов с ФП. Средний уровень TCF- β_1 был 4703,3 пг/мл. Однако установить корреляцию между уровнем TCF- β_1 и риском развития ФП не удалось. В отношении PIIINP выявлена нелинейная корреляция между данным параметром и риском развития аритмии [48].

Учитывая, что молекулярной основой фиброза при ФП является повышение регуляции матриксных металлопротеиназ (ММП) и снижение регуляции тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР), R. Mukherjee и соавт. в своем исследовании оценивали прогностическую значимость данных показателей в эффективности кардиоверсии у 82 пациентов. По данным многофакторного анализа, ММП-3, ММП-9 и ТИМР-4 явились достоверными предикторами возврата аритмии после восстановления синусового ритма [49].

В настоящее время продолжают поиски ранее не изученных маркеров воспаления и фиброза. К одним из новых маркеров относится галектин-3. В исследовании O. Sonmez и соавт., включившем 52 пациента с неклапанной ФП, уровень данного маркера, как ММП-9 и PIIINP, при арит-

мии был выше в сравнении с контрольной группой. Более того, все эти показатели значимо коррелировали с индексированным объемом левого предсердия по данным эхокардиографии [50].

Заключение

На сегодняшний день лечение ФП представляет собой одну из важнейших проблем общественного здравоохранения. Неполное понимание патогенетических механизмов развития аритмии обуславливает недостаточную эффективность медикаментозной терапии и современных методов хирургического лечения данного нарушения ритма. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали прогностическую значимость нейрогуморальных маркеров, маркеров воспаления, фиброза, повреждения миокарда относительно развития аритмии и ее осложнений. Остается надеяться, что в ближайшем будущем изучение данных механизмов и возможности их коррекции позволит улучшить результаты используемых в современной клинической практике лечебных технологий.

Конфликт интересов

Статья опубликована при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации «Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий» (№ 14.Z50.31.0026).

Литература/References

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129 (8): 837–47.
2. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 213–20.
3. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эф-

- фективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 5–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.1. / *Bockeria L.A., Shengelia L.D.* Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to effective understanding of the problem. *Annaly Aritmologii*. 2014; 11 (1): 5–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.1 (in Russian).
4. *Ellinor P.T., Low A.F., Patton K.K. et al.* Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 82–6.
 5. *Hijazi Z., Oldgren J., Andersson U. et al.* Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012; 125 (13): 1605–16.
 6. *Sinner M.F., Stepas K.A., Moser C.B. et al.* B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies. *Europace*. 2014; 16 (10): 1426–33.
 7. *Danicsek V., Theodorovich N., Bar-Chaim S. et al.* Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008; 31 (8): 955–60.
 8. *Beck-da-Silva L., de Bold A., Fraser M. et al.* Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20 (12): 1245–8.
 9. *Wozakowska-Kaplon B.* Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1555–8.
 10. *Tang Y., Yang H., Qiu J.* Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (5): 1618–24.
 11. *Solheim E., Off M.K., Hoff P.I. et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodeling and successful ablation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2012; 34 (2): 129–36.
 12. *Arana-Rueda E., Pedrote A., García-Riesco L. et al.* Clinical value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement in the follow up of pulmonary vein ablation. *Med. Clin. (Barc.)* 2015.
 13. *Tzikas S., Keller T., Wild P.S. et al.* Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/Insights from the Gutenberg Health Study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51 (5): 1125–33.
 14. *Latini R., Masson S., Pirelli S. et al.* Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-atrial fibrillation trial. *J. Intern. Med.* 2011; 269 (2): 160–71.
 15. *Wozakowska-Kaplon B., Opolski G.* Atrial natriuretic peptide level after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2002; 83 (2): 159–65.
 16. *Meune C., Vermillet A., Wahbi K. et al.* Mid-regional pro atrial natriuretic peptide allows the accurate identification of patients with atrial fibrillation of short time of onset: a pilot study. *Clin. Biochem.* 2011; 44 (16): 1315–9.
 17. *Hijazi Z., Wallentin L., Siegbahn A. et al.* High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 7–14; 63 (1): 52–61.
 18. *Hijazi Z., Siegbahn A., Andersson U. et al.* Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy. *Clin. Chem.* 2015; 61 (2): 368–78.
 19. *Latini R., Masson S., Pirelli S. et al.* Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-atrial fibrillation trial. *J. Intern. Med.* 2011; 269 (2): 160–71.
 20. *Ulimoen S.R., Enqer S., Norseth J. et al.* Improved rate control reduces cardiac troponin T levels in permanent atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (7): 422–7.
 21. *Wu N., Chen X., Cai T. et al.* Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (3): 278–86.
 22. *Christersson C., Wallentin L., Andersson U. et al.* D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12 (9): 1401–12.
 23. *Oral H., Chugh A., Ozaydin M. et al.* Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 114: 759–65.
 24. *Lim H.S., Schultz C., Dang J. et al.* Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014; 7 (1): 83–9.
 25. *Freestone B., Chong A.Y., Nuttall S. et al.* Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Chest*. 2007; 132 (4): 1253–58.
 26. *Scridon A., Girerd N., Rugeri L. et al.* Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013; 15 (11): 1562–6.
 27. *Roldán V., Marín F., Muiña B. et al.* Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. 21; 57 (25): 2496–504.
 28. *Girerd N., Scridon A., Bessière F. et al.* Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e77167.

29. Yongjun Q., Huanzhang S., Wenxia Z. et al. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation. *Herz*. 2015; 40 (3): 514–20.
30. Goette A., Staack T., Rocken C., Arndt M., Geller J.C., Huth C. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (6): 1669–77.
31. Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (21): 2299–307.
32. Huang G., Xu J.B., Liu J.X. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41 (7): 719–33.
33. Reil J.C., Hohl M., Selejan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (16): 2098–108.
34. Zhao J., Li J., Li W. et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159 (8): 1584–94.
35. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (18): 1598–603.
36. Wozakowska-Kaplon B., Bartkowiak R., Janiszewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010; 33 (5): 561–5.
37. Ogimoto A., Hamada M., Nakura J. et al. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Hum. Genet.* 2002; 47 (4): 184–9.
38. Xiao P., Ling Z., Woo K. et al. Renin-angiotensin system-related gene polymorphisms are associated with risk of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2010; 160 (3): 496–505.
39. Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B. et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (4): 732–7.
40. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G. et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2011; 13 (3): 346–54.
41. Yamashita T., Sekiguchi A., Iwasaki Y.K. et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ. J.* 2010; 74 (2): 262–70.
42. Casaclang-Verzosa G., Barnes M.E., Blume G. et al. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly. *Echocardiography*. 2010; 27 (4): 394–9.
43. Wu N., Xu B., Xiang Y. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169 (1): 62–72.
44. Hermida J., Lopez FL., Montes R. et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (1): 95–9.
45. Yang Q., Qi X., Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 99.
46. Platonov P., Ekesbo R., Hansson A. et al. Permanent atrial fibrillation in patients without structural heart disease is not associated with signs of infection by Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori. *Acta Cardiol.* 2008; 63 (4): 479–84.
47. Kiryu M., Niwano S., Niwano H. et al. Angiotensin II-mediated up-regulation of connective tissue growth factor promotes atrial tissue fibrosis in the canine atrial fibrillation model. *Europace*. 2012; 14 (8): 1206–14.
48. Rosenberg M.A., Maziarz M., Tan A.Y. et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am. Heart J.* 2014; 167 (5): 723–8.
49. Mukherjee R., Akar J.G., Wharton J.M. et al. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2013; 6 (4): 528–35.
50. Sonmez O., Ertem F.U., Vatankulu M.A. et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 463–70.

Поступила 08.06.2015