

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Григорян С. В.^{1,2}, Азарпетян Л. Г.^{1,2}, Адамян К. Г.^{1,2}

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией и имеет склонность к прогрессированию. Любые структурные заболевания сердца могут вызвать прогрессирующее структурное его ремоделирование, характеризующееся повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Преобладание синтеза коллагена I и III типов над его расщеплением приводит к аккумуляции избытка волокон и фиброзу. Увеличение предсердного фиброза наблюдается при биопсии и аутопсии. Выявлена взаимосвязь между объемом предсердного фиброза и появлением послеоперационной фибрилляции предсердий. Механизмы, участвующие в структурном ремоделировании и прогрессировании предсердного фиброза, не достаточно изучены, но известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, трансформирующего фактора роста, воспаления и матриксных металлопротеиназ. В качестве альтернативы следует рассматривать неинвазивные методы диагностики: магнитно-резонансную томографию сердца и определение концентрации биомаркеров фиброза миокарда в крови. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует структурному ремоделированию сердца и прогрессированию предсердного фиброза. Гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения и развитию мерцания. Матриксные металлопротеиназы являются маркером внеклеточного расщепления. Изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить эффективность прогнозирования течения фибрилляции предсердий.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):71–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>

MYOCARDIAL FIBROSIS AND ATRIAL FIBRILLATION

Grigoryan S. V.^{1,2}, Azarapetyan L. G.^{1,2}, Adamyan K. G.^{1,2}

Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia, and tends to progress. Any structural changes in the heart may lead to its progressive remodelling with increased deposition of connective tissue and fibrosis. Predominance of collagen types I and III synthesis over its degradation leads to accumulation of fibers and to fibrosis. Increase of atrial fibrosis is usually found on autopsy and biopsy. There is relation revealed, of atrial fibrosis grade and postsurgery atrial fibrillation. The mechanisms participating in the structural remodelling and progression of atrial fibrosis are not studied well enough, but there is known role of renin-angiotensin-aldosterone system, transforming growth factor, inflammation and matrix metalloproteases. As an alternative, one should consider non-invasive diagnostic methods: magnetic resonance imaging of the heart and biomarkers level measurement. Hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system facilitates structural remodelling of the heart and progression of atrial fibrosis. Hyperexpression of the transforming growth factor leads to selective atrial fibrosis, heterogeneity of excitation conduction and fibrillation onset. Matrix metalloproteases are the marker of extracellular degradation. Study of fibrosis biomarkers makes it to increase significantly the efficacy of atrial fibrillation course prediction.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, распространенность которого увеличивается с возрастом и, как любое прогрессирующее заболевание, часто приводит к неблагоприятным клиническим исходам, в основном сердечной недостаточности и тромбоэмболическим осложнениям. ФП характеризуется как аритмия с гетерогенными клиническими проявлениями, часто встречается в клинической практике

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, миокардиальный фиброз, воспаление.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. М. Гераци, Ереван; ²Научно-исследовательский институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Армения.

Григорян С. В.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, зав. отд. аритмологии, ORCID: 0000-0001-9628-106X, Азарпетян Л. Г. — д.м.н., доцент кафедры кардиологии, н.с., ORCID: 0000-0003-1811-5108, Адамян К. Г. — д.м.н., профессор, академик, зав. кафедрой кардиологии, научный руководитель, ORCID: 0000-0003-4965-4593.

AT II — ангиотензин II, ВКМ — внеклеточный матрикс, КМЦ — кардиомиоциты, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксные металлопротеазы, МРТ — магнитно-резонансная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ТФР-β — трансформирующий фактор роста бета, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 17.04.2018

Рецензия получена 02.05.2018

Принята к публикации 23.07.2018

Russ J Cardiol. 2018;23(9):71–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>

Key words: atrial fibrillation, renin-angiotensin-aldosterone system, myocardial fibrosis, inflammation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹ M. Geratsi Erevan State Medical University (ESMU), Erevan; ² L.A.Oganesyanyan SRI of Cardiology, Erevan, Armenia.

Grigoryan S. V. ORCID: 0000-0001-9628-106X, Azarapetyan L. G. ORCID: 0000-0003-1811-5108, Adamyan K. G. ORCID: 0000-0003-4965-4593.

и является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. ФП обуславливает 6-кратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений и инсульта, а также 2-кратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. В основе рецидивирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, который является следствием ее существования и формирует “порочный круг”, обуславливающий все больше трудностей

лечения ФП с течением времени. Этот процесс затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, структурную, что приводит в конечном счете к морфологическим изменениям в предсердиях. Различные патофизиологические процессы потенциально могут быть вовлечены в аритмогенез ФП, включая миокардиальное ремоделирование и ишемию, фиброз, нейрогуморальную активацию, электролитный и гормональный дисбаланс, каналопатии. В основе всех перечисленных состояний могут лежать воспалительные процессы, в том числе, с аутоиммунным компонентом [1-3]. Механизмы, лежащие в основе структурно-функционального ремоделирования — многофакторные и достаточно сложные для того, чтобы точно определить их индивидуальный вклад. Любые структурные заболевания сердца, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий, причем этот процесс характеризуется пролиферацией и переходом фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом [4, 5]. В настоящее время ФП признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами и субстратами возникновения и поддержания аритмии. Под ремоделированием понимают комплекс молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, обуславливающих нарушение электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда [6, 7]. Выявленные структурные изменения являются важной особенностью субстрата ФП, вызывая фиброз, который изменяет состав и функцию предсердной ткани. Следовательно, кардиальный фиброз, т.е. формирование рубцовой ткани в ответ на повреждение, является важным элементом в развитии и рецидивировании ФП. Так как развитие фиброза способствует структурному ремоделированию миокарда, то можно считать, что он играет одну из важных ролей в патогенезе аритмии и ФП в частности. Многие исследователи считают, что предсердный фиброз — это многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогормональных и клеточных медиаторов [8, 9]. Фиброз является результатом накопления фрагментов фибриллярного коллагена, который способствует интерстициальному растяжению [10]. У больных с ФП фибротические изменения в предсердиях выявлены как на уровне кардиомиоцитов, так и внеклеточной ткани. Профибротические механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании предсердного фиброза, недостаточно изучены, но уже известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирую-

щего фактора роста (ТФР- β 1), воспаления и профибротическое влияние матриксных металлопротеиназ. Структурное ремоделирование в предсердиях изменяет электрическую проводимость и возбудимость, тем самым обеспечивая основу для поддержания ФП. Этот процесс приводит к появлению множественных мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые благоприятствуют закреплению и сохранению ФП. Электрическое ремоделирование благоприятствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала, при этом наблюдается подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и укорочение рефрактерного периода. Изменения электрических и сократительных свойств миокарда предсердий приводят к изменению объема и состава внеклеточного матрикса и как следствие к развитию миокардиального фиброза, что в свою очередь обеспечивают соответствующие условия для возникновения и поддержания ФП, снижения эластических свойств миокарда, ухудшения сократимости и коронарного кровотока и в конечном счете к формированию сердечной недостаточности (СН) [11-13]. Более того, у больных с ФП патогенетически выявлена гемодинамическая нагрузка и перегрузка предсердий, что способствует увеличению внутрипредсердного давления, истончению предсердной стенки миокарда, снижению количества сократительных клеток и развитию диффузного фиброза предсердий. Этот процесс приводит к замедлению проведения импульса, к клеточной неоднородности и гетерогенности миокарда, т.е. к изменению его электрофизиологических свойств [14]. Удельный вес фиброзной ткани таких предсердий обычно выше нормального. По данным магнитно-резонансной томографии увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде на 3% способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 50% [15].

Все вышесказанное позволяет считать, что возникновение и прогрессирование ФП в конечном счете приводит к развитию в той или иной степени СН. Известно, что причиной развития СН может быть гиперактивация РААС и симпатoadренальной системы. При этом активируется синтез ангиотензина-II, причем на тканевом уровне он в основном синтезируется фибробластами, а на долю кардиомиоцитов (КМЦ) приходится всего лишь 10% общей активности рецепторов ангиотензина. Указанные процессы способствуют увеличению конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка, повышению жесткости и снижению податливости его стенки во время диастолы, что также способствует появлению СН.

Выявлено, что развитие фиброза происходит вследствие следующих механизмов: 1) гиперактивация РААС с отрицательными эффектами избыточ-

ного образования ангиотензина и альдостерона; 2) перенесенный воспалительный процесс (миокардит); 3) повышение концентрации некоторых биологически активных агентов, способных индуцировать фиброз, например, галектина-3.

Появление и увеличение интерстициального фиброза у больных с ФП было выявлено при биопсии и аутопсии, причем эндомизальный фиброз, т.е. когда каждое мышечное волокно окружено коллагеном, более выражен в предсердиях, в отличие от перимизального, когда группы мышечных волокон окружены коллагеном, что более часто наблюдается в желудочках [16, 17].

Считается, что распространенность ФП увеличивается с возрастом. Goette A, et al. (2002) методом регрессионного анализа изучили взаимоотношения между возрастом и объемом фиброза: получена четкая значимая линейная зависимость этих показателей ($r=0,17$; $p<0,01$). Клиницистами было выявлено также частое развитие ФП после операций на сердце. При этом исследовалась взаимосвязь между объемом предсердного фиброза и появлением послеоперационной ФП: так, при объеме фиброза до 15% у 16% пациентов в послеоперационном периоде развилась ФП; при объеме фиброза от 15 до 23% — у 21% больных, а при объеме фиброза больше 23 — у 32% [18]. Следовательно, развитие фиброза миокарда можно считать одним из механизмов, способствующих развитию СН в старшей возрастной популяции [19]. Стратификация факторов риска рецидивов ФП (возраст, пол, артериальная гипертензия, СН, сахарный диабет, пороки сердца, увеличение объема левого предсердия, воспаление, тип ФП) показала, что основным предиктором рецидива ФП является исходное количество фиброза. Увеличение фиброза на 1% повышает риск рецидива ФП на 6,3%, а эффективность и частота рецидивов ФП после радиочастотной абляции прямо зависят от объема предсердного фиброза. Для изучения объема фиброза до абляции, применяя метод магнито-резонансной томографии (МРТ), была предложена следующая классификация фиброза левого предсердия: I стадия — менее 5% фиброза; II стадия — от 5 до 20% фиброза; III стадия — от 20 до 35% фиброза; IV стадия — более 35% фиброза в левом предсердии (ЛП) [20].

Хотя стандартом верификации объема фиброза является эндомикардиальная биопсия с применением гистопатологического анализа миокарда, вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде возможны ошибки при заборе материала. Более того, технические возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике ограничены, так как требуют значительного мастерства и часто приводят к осложнениям. Поэтому в качестве альтернативы эндомикардиальной биопсии, применяются неинвазивные методы диагностики, в част-

ности, МРТ сердца с исследованием интерстициального пространства миокарда посредством измерения его внеклеточного объема с помощью T1-взвешенных изображений [21].

Хотя у экспериментальных животных наблюдается диффузный характер фиброза в предсердиях, у больных с ФП методом МРТ выявлен локальный характер фиброза. Локализация фиброза в задней стенке встречается у 100% пациентов с ФП и составляет 57% общего объема фиброза [22]. Совершенствование технологии МРТ сердца с контрастированием позволяет визуализировать предсердный миокард как у пациентов с впервые выявленной ФП, так и у лиц, перенесших инвазивные вмешательства.

В настоящее время особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза миокарда, которые доступны для определения в циркулирующей крови. Причем эти биомаркеры должны отражать как наличие и степень выраженности фиброза, так и представлять ценность для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. А также для определения подходов к рациональной терапии этих заболеваний.

Особый интерес представляет изучение РААС и её механизмов, способствующих переходу профибротических компонентов в предсердный фиброз. Выявлено, что ангиотензин II как профибротический белок играет центральную роль в выработке коллагена. Повышенная активность РААС способствует структурному ремоделированию и прогрессированию предсердного фиброза. Ангиотензин II (АП) действует, связываясь с рецепторами 2 различных подтипов: ангиотензиновыми рецепторами I типа и II типа, эффекты которых подчас различны. Так, через ангиотензиновые рецепторы I типа реализуются фиброгенные эффекты АП за счет стимуляции пролиферации фибробластов, гипертрофии и апоптоза КМЦ. Активация ангиотензиновых рецепторов II типа стимулирует процессы накопления белков внеклеточного матрикса (ВКМ), служит предиктором образования фиброза и способствует его развитию при различных заболеваниях сердца. Доказано, что, чем больше коллагена, тем выше жесткость не только сосудистой стенки, но и стенки миокарда. Следовательно, как последствия фиброза, так и последствия активации РААС идентичны: это СН, ишемическая болезнь сердца и внезапная сердечная смерть [23, 24].

Влияние АП на состав ВКМ и активность синтеза коллагена частично связано с локальным синтезом цитокина ТФР- β 1, который вместе с другими профибротическими факторами такими как соединительнотканый и тромбоцитарный факторы роста, служит главным посредником в фибротических процессах. Цитокин ТФР- β 1 является многофункциональным профибротическим протеином, который

секретируется как фибробластами, так и КМЦ и достаточно активно влияет на синтез и состав ВКМ. Основными кардиальными эффектами ТФР- β 1 являются: гипертрофия, фиброз и апоптоз. Избыточный синтез цитокина ТФР- β 1 способствует усилению синтеза внеклеточного субстрата и прогрессированию фиброза. Следовательно, ТФР- β 1 принимает участие в образовании рубцовой ткани после инфаркта миокарда, после перенесенного миокардита, при формировании гипертрофии миокарда и стабилизации атеросклеротической бляшки. Известно, что уровень ТФР- β 1 у пациентов с ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Некоторые авторы [24] считают, что гиперсекреция активного ТФР- β 1 приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения, что способствует возникновению и прогрессированию ФП. Более того, активация ТФР- β 1 рецепторов приводит к активации фактора роста соединительной ткани, что также стимулирует синтез белков внеклеточного субстрата. В итоге можно считать, что активация синтеза фибриллярного и нефибриллярного коллагена приводит к увеличению предсердного фиброза и способствует прогрессированию ФП, т.е. приводит либо к её рецидиву, либо переходу в постоянную форму.

Значительный интерес представляет тесная взаимосвязь между уровнем цитокина ТФР- β 1 и активностью РААС. Так, АГП стимулирует синтез цитокина ТФР- β 1, который является мощным стимулятором активности фибробластов. И, наоборот, активность цитокина ТФР- β 1 усиливает синтез АГ II. Авторы считают, что таким образом формируется цикл прямой связи между профибротическим цитокином и РААС [25].

В процесс ремоделирования предсердного матрикса вовлечены также эндогенные энзимы, одни из которых — матриксные металлопротеазы (ММП), субстрат которых является одним из видов коллагена. Поэтому многие авторы считают, что сывороточный уровень ММП, в особенности ММП-9, можно считать маркером внеклеточной деградации коллагена [26, 27]. Выявлено также повышение уровня ММП-9 у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой, а также связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП. Авторы обнаружили постепенное повышение уровня ММП-9 при прогрессировании ФП: от пароксизмальной, персистирующей к хронической форме ФП [28]. Однако, некоторые авторы считают, что основной причиной прогрессирования ФП является ремоделирование ионных каналов [29]. Показано, что молекулярной основой предсердного фиброза у больных с ФП является селективное повышение регуляции ММП1 и ММП9, а также снижение регуляции тканевых ингибиторов ММП в предсердии, что в свою очередь проявляется повышенным синтезом коллагена, особенно, I типа. Хотя счита-

ется, что более высокие уровни ММП не являются независимыми предикторами заболеваемости ФП, у пациентов с постоянной ФП их концентрация значительно увеличена [30].

Представляют интерес данные о взаимосвязи фиброза предсердий со значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [31]. Продемонстрирована также связь между увеличением объема эпикардиальной жировой ткани и объемом фиброза предсердий, причем у этих пациентов указанная взаимосвязь не зависит от объема ЛП, индекса массы тела и других факторов риска развития ФП [32]. Выявлено, что эпикардиальная жировая ткань обладает профибротической активностью, которая предположительно реализуется влиянием адипофиброкинов — тромбоспондина-1, активина А, принадлежащего к суперсемейству цитокина ТФР- β 1 и участвующего в патогенезе фиброза легких, почек и печени. Авторы подчеркивают, что секреция осуществляется адипоцитами, а также фибробластами эпикардиального, а не подкожного жирового депо [33].

В настоящее время имеются данные об участии окислительного стресса и воспаления в патогенезе предсердного фиброза. У больных с ФП нарастает уровень воспалительных маркеров, а воспалительно-клеточная инфильтрация и перегрузка кальцием способствует окислительному повреждению ткани предсердий, что стимулирует формирование предсердного фиброза и поддержание ФП. Более того, активные формы кислорода косвенно активизируют РААС. Некоторые наблюдения позволяют предположить связь между растяжением (ремоделированием предсердий) и воспалением. На модели с перегрузкой давлением была показана роль тучных клеток в возникновении предсердного фиброза и развитием ФП [34, 35]. В ряде исследований были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах ФП [36, 37]. Авторы выявили признаки хронического воспаления миокарда при разных формах ФП, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при перманентной ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии [38, 39].

На сегодняшний день имеются также данные об участии серотонина в патогенезе предсердного фиброза. В ряде работ показано активное участие серотонина в процессах пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что является неотъемлемым звеном патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии, ФП, СН [40]. Так как фиброз представляет собой избыточное отложение протеинов внутриклеточного матрикса как за счет повышения синтеза коллагена, так и уменьшения разрушения коллагена в результате механической перегрузки или повреждения тканей, можно

считать, что сочетание нормальных и пораженных предсердных волокон вызывает неоднородные локальные нарушения проводимости. Следовательно, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения импульсов, а также может способствовать колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий способствует переходу однородной активности предсердий в неоднородную, гетерогенную, фрагментированную. Интерстициальный фиброз создает задержку проведения, в результате чего электрический импульс распространяется через альтернативные пути и, в конечном итоге, достигает тканей, в которых возбудимость восстановилась, что вызывает их повторную активацию и дальнейшее возбуждение механизма re-entry.

Клиническое подтверждение важности выявления фиброза было получено в исследовании, в котором использовали ДЕНМРТ для стратификации риска у пациентов с ФП, основываясь на наличии преабляционного фиброза [41]. Авторами сделан вывод о том, что окружные антральные рубцы определяли успех абляции при легком фиброзе ЛП, в то время как задние и перегородочные рубцы необходимо учитывать при умеренном фиброзе. Это может помочь выбрать правильную стратегию и пациентов для катетерной абляции ФП. Возможно, миокардиальный фиброз предсердий может быть причиной как ФП, так и неудовлетворительных результатов абляции [42].

Участки фиброза считаются не только аритмогенными, способствующими замедлению скорости проведения импульсов в ткани ушка ЛП, но и тромбогенными [43]. Была выявлена взаимосвязь эффек-

тивности инвазивного лечения и выраженности фиброза ЛП [44, 45], вследствие чего было предложено выполнять абляцию ФП, опираясь на данные о локализации и распространенности предсердного фиброза [46]. Но поскольку МРТ-исследование является трудоемким и дорогостоящим, появились исследования, предлагающие вольтажное картирование как альтернативу для оценки фиброза ЛП [47]. Оказалось, что пациенты с увеличенным объемом ЛП имеют более высокий риск рецидива ФП после катетерной абляции. По данным мультицентрового исследования DАСААF, проведенного в 15 центрах США, Европы и Австралии, существует четкая взаимосвязь между степенью фиброза ЛП и эффективностью катетерной абляции. Полученные результаты указывают на взаимосвязь длительности ФП и степени фиброза. Авторы также указывают на преимущественную локализацию предсердного фиброза на задней стенке ЛП, что заставляет в некоторых случаях пересмотреть объем и стратегию вмешательства при ФП [48].

В заключение следует отметить, что в настоящее время наблюдается неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний с последующим развитием СН и, большинстве случаев, фиброз миокарда является основой неблагоприятного течения этих заболеваний. В рамках этой концепции верификация фиброза, изучение скорости его прогрессирования, оценка антифибротической эффективности проводимой терапии представляют несомненную научную и практическую ценность. Дальнейшее изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить возможности прогнозирования развития и прогрессирования ФП, а также эффективность оптимальной лечебной тактики ведения пациентов с ФП.

Литература

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Bassand J-P, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *European Heart Journal*. 2016; 37(38):2882-9. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2014;170:303-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
- Golbaeva AZ, Tabina AE, Goluxova EZ. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in the search for an "ideal" marker. *Creative cardiology*. 2015;2:40-53. (In Russ.) Жолбаева АЗ, Табина АЕ, Голухова ЕЗ. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске "идеального" маркера Креативная кардиология. 2015;2:40-53. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
- Prabhu S, McLellan AJ, Walters TE, et al. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:152-67. doi:10.1002/ejhf.645.
- Wang W, Zhang H, Yang X. Effect of matrix metalloproteinase and their inhibitors on atrial myocardial structural remodeling. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14:4:265-69. doi:10.3892/mmr.2017.7415.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
- López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1002/ejhf.696.
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
- Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, et al. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2012;60:416-21. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
- Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circulation journal*. 2011;75:2605-13. doi:10.1253/circj.CJ-11-0568.
- Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2414-21. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.018.
- Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-16. doi:10.1093/eurheartj/ehf193.

16. Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is the morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):417-22. (In Russ.) Драпкина ОМ, Емельянов АВ. Предсердный фиброз — морфологическая основа фибрилляций предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):417-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-41.
17. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
18. Goette A, Juenemann G, Peters B, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovascular Research*. 2002;54:390-6. doi:10.1016/S0008-6363(02)00251-1.
19. Dutta D, Calvani R, Bernabei R, et al. Contribution of impaired mitochondrial autophagy to cardiac aging: mechanisms and therapeutic opportunities. *Circulation Research*. 2012;110:1125-38. doi:10.1161/CIRCRESANA.111.246108.
20. Карпенко Ю. Фиброз миокардия и аритмия: predicting the effect of catheter ablation. *Health of Kazakhstan*. 2015;6,(37):8-13. (In Russ.) Карпенко Ю.И. Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции. *Здоровье Казахстана*. 2015;6(37):8-13.
21. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial tissue characterization: histological and pathophysiological correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2014;7:9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
22. Апарина ОП, Стукалова ОВ, Терновaya СК. Magnetic resonance imaging with delayed contrast in atrial fibrillation: first achievements and perspectives. *Medical imaging*. 2017;4:47-57. (In Russ.) Апарина ОП, Стукалова ОВ, Терновой СК Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы. *Медицинская визуализация*. 2017;4:47-57. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-47-57.
23. Drapkina OM. Fibrosis and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arterial Hypertension*. 2012;18(5):1-10. (In Russ.) Драпкина ОМ. Фиброз и активация ренин-ангиотензиновой-альдостероной системы. *Артериальная Гипертензия*. 2012;18(5):1-10.
24. Drapkina OM, Cherkunov EV. Evaluation of violations of atrial contractility and fibrosis as predictors of chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(2):231-7. (In Russ.) Драпкина ОМ, Черкунов ЕВ. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):231-7.
25. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:802-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
26. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res. Notes*. 2012;5:686. doi:10.1186/1756-0500-5-686.
27. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5:15. doi:10.1186/1755-1536-5-15
28. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2012;5:632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
29. Morishima M, Iwata E, Nakada C, et al. Atrial fibrillation-mediated upregulation of miR-30d regulates myocardial electrical remodeling of the G-protein-gated K(±) channel, IK.Ach. *Circ. J*. 2016;25:80(6):1346-55. doi:10.1253/circj.CJ-15-1276.
30. Kalogeropoulos A, Tsioudras S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;28:11-77. doi:10.1186/1471-2261-11-77.
31. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, et al. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130:A1265. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.015.
32. Rabbat MG, Sayegh B, Stiff A, et al. Epicardial adipose tissue volume predicts extent of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:A16860.
33. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*. 2013;36:795-805. doi:10.1093/eurheartj/ehd099.
34. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. Association between inflammation markers, recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion and outcome of advanced heart failure. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2015;4:224:89-90.
35. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Adamyan KG. Paroxysmal atrial fibrillation and inflammatory markers. *European Heart Journal, Acute Cardiovascular Care*. 2016;5:373:785.
36. Reil J, Hohl M, Oberhofer M, et al. Cardiac Rac1 overexpression in mice creates a substrate for atrial arrhythmias characterized by structural remodeling. *Cardiovasc. Res*. 2010;87:485-93. doi:10.1093/cvr/cvq079.
37. Nguyen BL, Fishbein MC. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):454-60. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.010.
38. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The Origin of Fibroblasts and Mechanism of Cardiac Fibrosis. *J Cell Physiol*. 2010;225(3):631-7. doi:10.1002/jcp.22322.
39. Митрофанова ЛБ, Лебедев ДС, Антонова ИВ, и др. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной и постоянной фибрилляции. *Вестник аритмологии*. 2010;62:32-6.
40. Nigmatullina RR, Mirolubov LM, Mustafin AA. Serotonergic system in the pathogenesis of the formation of pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart defects. *Kazan Medical Journal*. 2013;3:309-13. (In Russ.) Нигматуллина РР, Миролюбов ЛМ, Мустафин АА. Серотонинергическая система в патогенезе формирования легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Казанский Медицинский Журнал*. 2013;3:309-13.
41. Vergara E. DE4MRI to determine the degree of fibrosis in the left atrial myocardial tissue of AF patients before radiofrequency ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2011;8:54-62.
42. ElMaghawry M, Romeih S. DECAAF: Emphasizing the importance of MRI in AF ablation. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;8. doi:10.5339/gcsp.2015.8.eCollection 2015.
43. Krul SP, Berger WR, Smit NW, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2015;8(2):288-95. doi:10.1161/CIRCEP.114.001752.
44. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132(4):278-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.
45. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015 Nov;12(11):2207-12. doi:10.1016/j.hrthm.2015.07.003.
46. Letsas KP, Efremidis M, Sgouros NP, et al. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation: The importance of substrate modification. *World J. Cardiol*. 2015;7(3):111-8. doi:10.4330/wjcv.7.i3.111.
47. Zimmerman SL, Philips B, Marine JE, et al. The association of left atrial low-voltage regions on electroanatomic mapping with low attenuation regions on cardiac computed tomography perfusion imaging in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):857-64. doi:10.1016/j.hrthm.
48. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2015;26(5):473-80. doi:10.1111/jce.12650.