

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.12-008.313.2

Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть I*С. М. Яшин¹, Ю. В. Шубик²*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: Яшин С. М., Шубик Ю. В. Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть I // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022. Т. 17. Вып. 4. С. 254–271. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.402>

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной наджелудочковой тахикардией, частота регистрации которой увеличивается с возрастом. Эта форма аритмии наблюдается при различной как кардиальной, так и некардиальной патологии. Наиболее значимыми последствиями фибрилляции предсердий являются тромбоэмболические осложнения. Считается, что источником эмболий являются тромбы в области ушка левого предсердия, однако риск тромбоэмболий сохраняется и после стабилизации предсердного ритма, что указывает на более сложный механизм нарушения гемостаза при этой патологии. Нет единого понимания взаимосвязи структурных и функциональных изменений предсердий и фибрилляции предсердий, что влияет на перспективы лечения. Существующие методики катетерных операций у больных с фибрилляцией предсердий не учитывают индивидуальных особенностей механизма аритмии, что влияет на результаты лечения. В первой части обзора рассматриваются анатомия, гистология и физиология предсердий, их основные клеточные элементы и электрофизиологические особенности. Описаны основные экспериментальные и клинические модели аритмии; факторы, провоцирующие фибрилляцию предсердий, и механизмы ее стабилизации. Проведен анализ процессов электрофизиологического и структурного ремоделирования. Обсуждаются понятия атриопатии и предсердной кардиомиопатии, приводится классификация. Представлены механизмы нарушений гемостаза и возможные направления коррекции.

Ключевые слова: атриопатия, воспаление, инсульт, кардиомиопатия, кардиомиоцит, левое предсердие, патогенез, ремоделирование, тромбоэмболия, фибрилляция предсердий, фиброз.

Понятия «предсердная кардиомиопатия» (КМП), «атриопатия» (АП) не являются новыми: наличие изолированного заболевания предсердий как причины предсердных аритмий обсуждается около 50 лет. С конца прошлого века о предсердной КМП стали говорить как о возможном источнике фибрилляции предсердий (ФП). Однако лишь десять лет назад одной из очевидных причин ФП и сопутствующих ей тромбоэмболий была названа биатриальная патология, характеризующаяся фиброзом. К настоящему времени предсердной КМП и АП стали называть процессы, происходящие в этой части сердца вследствие врожденных (генетически детерминированных) и приобретенных (поражение клапанов сердца, заболевания легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.) функциональных и структурных изменений. Именно их наличием объясняется тромбообразование в ушке левого предсердия (ЛП) при фибрилляции предсердий. Процесс образования тромба включает дисфункцию эндотелия, особенности кровотока в ушке ЛП, прокоагулянтные свойства крови, воспаление, нейрогуморальные факторы и структурную патологию миокарда предсердий. Можно полагать, что причины образования тромбов заключаются не только в отсутствии сокращений и развитии стаза в ушке ЛП во время фибрилляции предсердий: пациенты подвержены риску тромбоэмболий даже в периоды синусового ритма. Это свидетельствует о более сложном процессе их развития. Центральным элементом изменений миокарда предсердий при этом является фиброз как неспецифический ответ на некроз или апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ). Понимание факторов, вызывающих изменения в предсердиях, а также оценка степени и характера АП являются основой для стратификации риска, профилактики и разработки методов лечения ФП и тромбоэмболических осложнений.

Анатомия, гистология и физиология предсердий

Предсердия обеспечивают важный вклад в сердечную функцию. Помимо влияния на наполнение желудочков, они служат объемным резервуаром, а также секретируют натрийуретические пептиды. В правом предсердии находятся синусовый узел и атриовентрикулярное соединение. Миокард предсердий более чувствителен к воздействию различных факторов, чем желудочки сердца. Помимо трех специализированных трактов, в процессе возбуждения участвуют КМЦ. Любые структурные изменения в миокарде предсердий могут вызвать значимые электрофизиологические нарушения. Кроме того, предсердные клетки (КМЦ, фибробласты, эндотелиальные клетки и нейроны) восприимчивы к изменению генотипа и быстро реагируют на патологические влияния. Результатом ответа на факторы воздействия являются: гипертрофия предсердных КМЦ, снижение сократимости, изменения функции ионных каналов, пролиферация фибробластов, гипериннервация и тромбообразование. Таким образом, патология предсердий оказывает существенное влияние на сердечную деятельность, возникновение аритмий и риск ишемического инсульта (ИИ).

Каждое предсердие морфологически имеет тело и ушко. Венозный компонент представлен устьями верхней и нижней полых вен в правом предсердии и легочных вен в ЛП. Пучок Бахмана представляет собой широкий эпикардальный мышечный мостик, идущий вдоль передней стенки, и является основным элементом

проведения импульсов между предсердиями. Ушко левого предсердия меньше, чем правого, а его устье более узкое, оно покрывает огибающую коронарную артерию и может принимать различную форму. Поверхность эндокарда представляет собой сложную сеть мышечных гребней и мембран. Морфология ушка ЛП коррелирует с риском тромбогенеза. Выделяют четыре его основные анатомические формы: «цветной капусты», «флюгера», «кактуса» и «куриного крыла».

Предсердные КМЦ геометрически представляют собой сложные цилиндры, иногда раздваивающиеся на концах, где они соединяются с соседними волокнами через межклеточные диски. Этот сократительный синцитий организован в четко обозначенные волокна, что предопределяет неравномерное анизотропное распространение импульса. Предсердные КМЦ меньше желудочковых (12 мм и 20–22 мм соответственно), они имеют большее содержание липидов и специфические гранулы, которые содержат предсердный и мозговой натрийуретический пептиды. Интерстиций предсердий состоит из клеточного и внеклеточного компонентов. Основные клеточные элементы включают фибробласты, миофибробласты, адипоциты и мезенхимальные клетки. Стенка предсердия имеет значительное количество кровеносных сосудов среднего размера, особенно под эпикардом. Жировая ткань часто встречается в миокарде предсердий, особенно в эпикарде, в том числе вокруг интрамуральных коронарных ветвей. Количество жировых клеток изменчиво и увеличивается с возрастом. Внеклеточные компоненты состоят из коллагеновых волокон, которые образуют большую часть каркаса миокарда, протеогликановых частиц, липидных остатков, сферических микрочастиц и матриксных везикул. Волокна коллагена, преимущественно I типа, являются важными компонентами нормальной ткани предсердий. Фиброзная ткань предсердий может быть подразделена на интерстициальную и периваскулярную. Интерстициальные коллагеновые волокна составляют около 5 % объема их стенки. Миокард предсердий является местом разветвления постганглионарных нервных окончаний внутренней сердечной нервной системы, главным образом в областях эпикардиального жира.

У предсердий есть ряд особенностей, которые отличают их от желудочков и определяют предрасположенность к аритмии. Калиевый ток I_{K1} в предсердиях меньше, чем в желудочках, что приводит к меньшему отрицательному потенциалу покоя и более постепенному наклону фазы 3-реполяризации. Предсердные клетки имеют два калиевых тока, которые отсутствуют в миокарде желудочков: I_{Kur} и регулируемый ацетилхолином I_{KACh} . Различные участки предсердий могут отличаться по длительности потенциала действия и свойствам ионных каналов, что определяет особенности действия антиаритмических препаратов. Предсердия имеют особый тип распределения белков межклеточной связи, представленных в основном коннексином-40. Гетерогенность распространения этого белка часто встречается при пароксизмальной ФП, а варианты генов, влияющие на последовательность коннексина-40 и/или его транскрипцию, предрасполагают к возникновению аритмии.

Ганглии на поверхности сердца являются важным элементом вегетативной нервной системы. Изменения в локальной иннервации и интракардиальные рефлекс играют значительную роль в физиологии и контроле аритмий. Большинство вегетативных ганглиев расположены в предсердиях, в частности в области устьев легочных вен. Воздействие на эти области может приводить к антиаритмическому

эффекту. ЛП определяет наполнение левого желудочка (ЛЖ). Структурное, электрическое и ионное ремоделирование изменяет функцию предсердия и способствует возникновению аритмии. Объем ЛЖ является важным маркером, который определяет степень тяжести диастолической дисфункции. Использование неинвазивных методов оценки индексов размера и функции ЛП может помочь в прогнозировании и стратификации риска предсердных аритмий. Основная роль левого предсердия заключается в модуляции наполнения ЛЖ: 1) в качестве резервуара для венозного возврата из легочных вен во время систолы желудочков; 2) кондуита (проводника) во время ранней диастолы; 3) насоса, который увеличивает наполнение ЛЖ во время диастолы. Существует тесное взаимодействие между функциональными особенностями ЛП и работой желудочков.

Насосная функция ЛП может быть охарактеризована: а) определением сердечного выброса с учетом предсердной систолы; б) трансмитральной доплерографией; в) измерением кровотока в ушке ЛП; г) оценкой объема; д) фиксацией деформации (strain). Значение вклада левого предсердия в наполнение ЛЖ и сердечный выброс остается спорным. Определение скорости смещения миокарда с помощью тканевой доплерографии (Tissue Doppler Imaging) и его деформации, оцениваемой с использованием недоплеровской двухмерной методики (Speckle Tracking Imaging), обеспечивают объективную количественную оценку производительности и сократительной способности миокарда ЛП. Почти половина ударного объема ЛЖ, а также связанная с ним энергия накапливаются в левом предсердии во время систолы желудочков и расходуется во время диастолы. Кроме того, резервуарная функция в значительной степени определяется эластичностью предсердий во время систолы желудочков. Ушко ЛП более эластично, чем тело, что обуславливает возможные негативные последствия его удаления или лигирования при операциях на митральном клапане. Скорость деформации левого предсердия во время систолы ЛЖ может быть предиктором успешности восстановления синусового ритма после кардиоверсии или катетерной абляции и является одним из критериев оценки структурного ремоделирования.

Функция ЛП как кондуита реализуется главным образом во время венозной диастолы и составляет примерно треть предсердного потока крови, который не может быть отнесен ни к резервуарной, ни к насосной функции. Существует тесная связь между этими функциями, что является важным компенсаторным механизмом, облегчающим наполнение ЛЖ при ишемии миокарда, гипертонической болезни и митральном стенозе.

Ремоделирование и структурные изменения предсердий при атриопатии

Принято считать, что в основе атриопатии как причины ФП лежит ремоделирование предсердий, под которым подразумевают их зависящую от времени реакцию на различные электрические, механические и метаболические факторы. Основными признаками этой реакции является изменение размеров и функции ЛП. Ремоделирование подразделяют на электрофизиологическое, сократительное и структурное. В целом под электрофизиологическим ремоделированием подразумевается изменение рефрактерности и проводимости предсердий, под сократительным — умень-

шение их сократимости и дилатация, под структурным — изменения КМЦ и интерстициальной ткани. В клинической практике ремоделирование наиболее часто является результатом тахикардий, а также перегрузки давлением и/или объемом. Степень функциональных или структурных изменений зависит от типа, тяжести и продолжительности воздействия различных внешних факторов. Некоторые изменения ЛП являются обратимыми, тогда как другие — постоянными.

Причины и механизмы ремоделирования предсердий и формирования АП при фибрилляции предсердий изучаются как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Для изучения этих причин в эксперименте используются четыре основные модели. Первая — создание хронической сердечной недостаточности (ХСН) с помощью частой желудочковой стимуляции в сочетании со сверхчастой стимуляцией предсердий. Идея этой модели состоит в том, что тахисистолия желудочков приводит к снижению сократимости миокарда и развитию сердечной недостаточности, что позволяет увеличить продолжительность ФП, вызванной сверхчастой стимуляцией предсердий. Вторая модель — модель митральной регургитации — предусматривает отрыв хорды митрального клапана. Возникающая при этом повышенная уязвимость к ФП на фоне дилатации левого предсердия не связана с сопутствующим снижением фракции выброса ЛЖ. Третья модель — частая стимуляция правого предсердия, что индуцирует ремоделирование предсердий при постоянной частоте и давлении в ЛЖ. Четвертая модель, парасимпатически индуцированной ФП, достигается введением метилхолина [1–5]. Очевидно, что между ФП у людей и ФП, искусственно индуцированной в эксперименте на животных, существуют различия, однако клинические и экспериментальные исследования дополняют друг друга.

Говоря об экспериментальных моделях ФП, необходимо отметить, что ремоделирование ЛП, видимо, качественно отличается в каждой из них. Так, повышенный интерстициальный фиброз миокарда присутствует как в модели ХСН, так и при митральной регургитации, тогда как при ФП, вызванной метилхолином, а также у животных на фоне частой стимуляции предсердий не наблюдается значительного отложения коллагеновых волокон. Морфологические изменения, лежащие в основе моделей ХСН и митральной регургитации, не приводят к сокращению эффективного рефрактерного периода или продолжительности потенциала предсердий. Напротив, в модели частой стимуляции предсердий наблюдается электрофизиологическое ремоделирование без развития фиброза и нарушений проводимости. Впрочем, в некоторых моделях частой стимуляции с развитием устойчивой ФП фиброз все же выявлялся [6].

При длительных приступах фибрилляции предсердий КМЦ предсердий экспериментальных животных демонстрировали отчетливые морфологические изменения. Их наиболее очевидной архитектурной модификацией в этих случаях являлась постепенная потеря сократительных структур (саркомеров), которая началась в перинуклеарной области и распространялась к периферии саркоплазмы. Пустая центральная область часто была заполнена гликогеном, поэтому серьезных изменений в форме клеток не наблюдалось. С помощью электронной микроскопии были обнаружены удлиненные митохондрии с продольно ориентированными кристами, а также однородное распределение ядерного гетерохроматина. J. Ausma с соавт. предположили, что описанные выше изменения могут представлять собой

адаптивную дедифференцировку в сторону частично эмбрионального фенотипа, что может способствовать адаптации миокарда к тахикардии [7]. В последующем те же авторы показали, что структурное ремоделирование происходит постепенно, примерно в течение 16 недель стимуляции предсердий.

В экспериментальных исследованиях было показано, что высокая частота сердечных сокращений при ФП является мощным стимулом для ремоделирования предсердий. Ионы кальция (Ca^{2+}) поступают в миоцит через кальциевые каналы L-типа, создающие ток $\text{I}_{\text{Ca-L}}$, во время каждого потенциала действия. Таким образом, повышенная частота сердечных сокращений увеличивает внутриклеточную нагрузку Ca^{2+} . Первый защитный механизм для предотвращения перегрузки миоцитов ионами кальция — инактивация кальциевых каналов L-типа. Этот клеточный ток влияет на фазу плато потенциала действия; снижение $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ одновременно уменьшает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, что способствует индукции и стабилизации волн риентри при ФП. Высокая частота также изменяет внутриклеточную регуляцию Ca^{2+} , снижая функцию регуляторных белков, таких как Ca^{2+} -АТФ-аза и рецептор рианодина. В дополнение к снижению тока $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ примерно на 70% уменьшается переходный внешний калиевый ток (I_{to}) вместе со сдвигом инактивации быстрого натриевого тока (I_{Na}). Все эти изменения способствуют снижению длительности потенциала действия клетки [8]. Перегрузка Ca^{2+} не только вызывает электрофизиологические изменения, но и потенцирует действие протеаз, например кальпаина, одного из эффекторов потери перинуклеарных саркомеров миоцитов. Кальпаин способен расщеплять как цитоплазматические, так и мембраносвязанные белки миоцитов. Ингибирование активности кальпаиновой протеазы может предотвращать ремоделирование миоцитов в эксперименте.

Кальпаин находится в ядерной области и межклеточных контактах (дисках): трансмембранных структурах, которые создают непрерывность цитоплазмы между КМЦ, обеспечивая распространение волны возбуждения. Они состоят из четырех белков, принадлежащих к семейству коннексинов. В миокарде предсердий присутствуют изоформы 40, 43 и 45. В экспериментальных моделях ФП показано, что ремоделирование может быть связано с коннексинами. Оно может проявляться в виде количественных изменений в составе межклеточных соединений или изменений расположения/распределения этих белков. Еще одним механизмом так называемого коннексинового ремоделирования является изменение экспрессии изоформ. Коннексины 40 и 43 имеют склонность к «латерализации» вдоль главной оси миоцитов при ФП, что может влиять на направленность проведения сигнала. До сих пор неизвестно, является ли ремоделирование коннексинов адаптивной реакцией или первичной причиной ФП. Однако важным является факт различия между начальной и хронической аритмией. Первичные особенности межклеточных соединений и коннексинов могут предрасполагать к индукции аритмии. При переходе в хроническую форму ФП изменения коннексинов могут быть частью структурного ремоделирования и способствовать поддержанию ФП [9].

Развитие фибрилляции предсердий в экспериментальных моделях ХСН и патологии митрального клапана в значительной степени можно объяснить растяжением стенки, вторичным по отношению к увеличению давления и объема предсердий. «Ионное ремоделирование» предсердий характеризуется снижением $\text{I}_{\text{Ca-L}}$

и медленного калиевого тока I_{Ks} . В отличие от частой стимуляции, в модели ХСН не уменьшается длительность потенциала действия КМЦ. Более того, увеличивается ток обмена Na^+/Ca^{2+} (INCX), при котором один внутриклеточный Ca^{2+} обменивается на три внеклеточных Na^+ , что вызывает позднюю постдеполяризацию с развитием эктопической активности. Возникновению «неорганизованных» волн возбуждения способствует растяжение предсердий с замедленной неравномерной проводимостью импульса и повышенной дисперсией рефрактерности на фоне дегенерации миоцитов и фиброзных изменений внеклеточного матрикса [10; 11]. Заметное отложение коллагена между сократительными клетками с формированием интерстициального фиброза является отличительной чертой этой модели ФП. Пролиферация коллагена в ответ на повреждение миокарда и электрические нарушения формирует порочный круг, в котором «ФП запускает ФП» [12].

В результате нарушения диастолического наполнения, снижения ударного объема и повышения давления в предсердиях при ФП возникает целый спектр нейрогормональных изменений: увеличение уровня предсердных и мозговых натрийуретических пептидов, трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), альдостерона, ангиотензина II. Последний является медиатором пролиферации фиброза и действует через рецепторы ангиотензина II 1-го типа (AT1), плотность которых в миокарде предсердий больше, чем в желудочках. Результатом являются гипертрофия миоцитов, изменения эндотелия, вазоконстрикция, апоптоз и фиброз миокарда. Активированные ангиотензином II рецепторы AT1 стимулируют митогенактивированные протеинкиназы, которые опосредуют воздействие гормона на миокард. Прогрессирующее накопление фиброзной ткани в интерстиции создает структурную среду, способную поддерживать ФП. Одним из основных медиаторов ангиотензина II является TGF- β 1. Уровни TGF- β 1 и ангиотензина II быстро повышаются на фоне ХСН. Предсердия особенно склонны к развитию TGF- β 1-опосредованного фиброза. Механическое растяжение само по себе может вызывать экспрессию как ангиотензина II, так и TGF- β 1 в фибробластах, что оказывает влияние на структурное ремоделирование предсердий и на восприимчивость предсердий к аритмии. Сердечные фибробласты могут трансформировать механический фактор растяжения в функциональные реакции. Механически индуцированное увеличение регуляции продукции внеклеточного матрикса происходит через аутокринное и паракринное действие профибротических факторов, таких как эндотелин-1, фактор некроза опухоли и рецепторы ангиотензина II. Во время сокращения миокарда происходит деполяризация мембран фибробластов. Механическое растяжение стенки предсердий во время диастолы может уменьшить поступление Na^+ в фибробласты, что вызывает их гиперполяризацию. Таким образом, фибробласты могут выступать в качестве преобразователей механических и электрических сигналов в механизмах обратной связи предсердий.

Значительные изменения внеклеточного матрикса при ФП продемонстрированы не только в экспериментальных, но и клинических исследованиях. Было показано, в частности, что нарушения метаболизма коллагена и изменения в матриксных металлопротеиназах и их тканевых ингибиторах приводят к отложению коллагена I, III и IV типов. В свободной стенке правого предсердия и ушках предсердий пациентов с ФП были повышены уровни матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов и белка RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs), важ-

ного регулятора метаболизма внеклеточного матрикса, в то время как уровни тканевых ингибиторов металлопротеиназ 1-го и 2-го типов и ингибитора активатора плазминогена были значительно снижены [13; 14]. В целом, в отличие от искусственно вызванной аритмии, структурное ремоделирование при клинической ФП является результатом множества факторов: старения, поражения клапанов сердца, ХСН, заболеваний легких, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы. Каждый из них способен вызывать структурные изменения в предсердиях, но даже отсутствие очевидных структурных изменений сердца при рутинном обследовании их не исключает. Так, A. Frustaci с соавт. изучили данные биопсии из области межпредсердной перегородки, взятые у таких пациентов с пароксизмальной ФП. Образцы тканей показали различные варианты патологии: хронические воспалительные инфильтраты в сочетании с очагами миолиза, некроза миоцитов и замещающим очаговым фиброзом [15]. Ряд исследований демонстрирует, что структурное ремоделирование при ФП асимметрично и наиболее выражено в области задней стенки левого предсердия. Причина этого неизвестна. Существует несколько теорий, первая из которых утверждает, что, согласно закону Лапласа, задняя стенка подвержена большему стрессу, чем ушко ЛП или его свободная стенка. Вторая теория предполагает, что задняя стенка ЛП может быть местом, в котором изменения в миокарде и соединительной ткани наиболее выражены вследствие анатомической близости к устьям легочных вен (область, подверженная интенсивному и непрерывному механическому растяжению). Кроме того, отличия в региональных реакциях на различные факторы воздействия могут быть связаны с их эмбриональным происхождением: ушко развивается из эмбрионального ЛП, тогда как собственно ЛП формируется из выростов легочной вены. Как причиной, так и следствием региональных изменений может быть окислительный стресс, который способен вызывать апоптоз миоцитов [16].

Экспериментальные и клинические исследования апоптоза в предсердиях при ФП позволили предположить, что маркером его наличия может быть левожелудочковая недостаточность, которая вызывает гемодинамическую перегрузку предсердий [17]. Патогенетические механизмы взаимосвязи ХСН и апоптоза предсердий неясны: по-видимому, в процесс этого специфического типа клеточной гибели вовлечено связанное с растяжением повышение уровней ангиотензина II и TGF- β 1 [18]. Динамическую потерю клеток в поврежденном миокарде предсердий трудно измерить количественно. Кроме того, различия в распределении умирающих клеток по всему миокарду могут привести к разным последствиям, даже если фактическое число клеток в стадии апоптоза одинаково. Гибель клеток, рассеянных по всему миокарду, имеет больший функциональный эффект, чем эквивалентное количество клеток в одной области желудочка. Апоптоз миоцитов увеличивает гемодинамический стресс, вызывая дальнейшее расширение предсердий, что приводит к прогрессирующему структурному ремоделированию. Распространено мнение, что апоптоз непосредственно не стимулирует интерстициальный фиброз, но некоторые исследователи предполагают, что этот вид клеточной смерти может иметь профибротический эффект, опосредованный TGF- β 1 [19].

Основным медиатором апоптоза и некроза КМЦ при фибрилляции предсердий является кальпаин: белок, участвующий в процессе протеолиза и деградации кальциевых каналов L-типа. К другим участникам структурного ремоделирования

относятся тромбоцитарный фактор роста, предсердный натрийуретический пептид и галектин-3. Кальций-кальциневриновый ядерный фактор активированного Т-клеточного пути участвует как в процессе развития гипертрофии миоцитов, так и в интерстициальном фиброзе. TGF- β 1 является ключевым регулятором фиброза, который усиливает синтез коллагена, влияя на процесс ремоделирования. Высокие уровни TGF- β 1 коррелируют с более обширным фиброзом левого предсердия даже у пациентов с ФП, не имеющих очевидных структурных изменений сердца. Кавеолин-1 — структурный белок, который участвует в «сигнальных» механизмах и может оказывать антифибротическое действие в ткани предсердий. Кавеолин-1 является отрицательным регулятором TGF- β 1; его снижение усиливает активность сигнальных путей TGF- β 1 и увеличивает выработку коллагена [20].

Важную роль в процессе ремоделирования предсердий и формирования фиброза играет воспаление, которое у пациентов с ФП может иметь различное происхождение. Многие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение и др.) связаны с воспалением и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Патогенетическая взаимосвязь воспаления со структурным ремоделированием при ФП детально не выяснена, но наиболее вероятной гипотезой является то, что эти два события являются одновременно причиной и следствием нарушений ритма. У пациентов с ФП повышаются уровни С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкинов. Различные воспалительные цитокины модулируют функцию ионных каналов и кальциевый гомеостаз. Например, фактор некроза опухоли нарушает регуляцию Ca^{2+} , что провоцирует эктопическую активность из легочных вен, а также, опосредованно через активацию TGF- β 1 и увеличение секреции металлопротеиназ, стимулирует фиброз предсердий. Повышение уровня СРБ может быть результатом повреждения миоцитов из-за перегрузки Ca^{2+} , а этот белок, в свою очередь, индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов и последующее повреждение клеток, следствием которого вновь является фиброз [21]. Роль воспаления в патогенезе ФП была исследована при анализе высокой частоты эпизодов аритмии и повышенного уровня воспалительных маркеров после кардиохирургических операций. Как упоминалось выше, хронические воспалительные инфильтраты и признаки некроза миоцитов были обнаружены в 66 % биоптатов пациентов с ФП в отсутствие очевидных структурных изменений сердца [15].

Считается, что воспаление способствует не только возникновению и стабилизации ФП, но также тромбообразованию и развитию ишемических событий [22; 23]. Его роль при тромбоэмболиях, связанных с ФП, была показана в проспективных исследованиях, в которых высокий уровень СРБ или интерлейкина-6 независимо предсказывали ИИ у пациентов с аритмией. Взаимосвязь между воспалением и тромбозом может быть опосредована сочетанием факторов: повреждения эндотелия, тканевого фактора активации тромбоцитов, фибриногена, фактора фон Виллебранда и Р-селектина. Асимметричный диметиларгинин и фактор фон Виллебранда — биомаркеры эндотелиальной дисфункции и предикторы ИИ у больных с фибрилляцией предсердий. Провоспалительные цитокины из клеток иммунной системы при взаимодействии с лейкоцитами и тромбоцитами могут оказывать протромботическое действие. Например, интерлейкин-6 может индуцировать активацию тромбоцитов; повышение его уровня связано с частотой спонтанного эхо-

контрастирования и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ФП. Тромбоциты могут взаимодействовать с нейтрофилами и моноцитами и активироваться через рецепторы CD40, CD36 и Р-селектин. Маркеры воспаления коррелируют с дисфункцией эндотелия и агрегацией тромбоцитов. В ранние сроки после начала ФП на поверхности тромбоцитов активируется Р-селектин, тогда как для персистирующей формы характерно взаимодействие воспалительных моноцитов с тромбоцитами и тканевым фактором [24].

В целом прогностическая ценность биомаркеров воспаления у пациентов с ФП неочевидна. Большинство из них не повышаются одновременно с переходом от пароксизмальной к персистирующей или постоянной форме аритмии. Исключение составляет фактор некроза опухоли-альфа, количество которого увеличивается по мере того, как ФП становится более устойчивой. Кроме того, было показано, что при персистирующей фибрилляции предсердий уровень СРБ выше, чем при пароксизмальной. Значение этого маркера также может предсказать эффективность кардиоверсии [25]. Неясно, является ли воспаление у пациентов локальным или системным процессом. Хотя ФП может способствовать воспалению, ключевой вопрос заключается в том, является ли повышение уровня маркеров воспаления у пациентов с ФП результатом самой аритмии или лежащими в ее основе сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Во многих исследованиях установлена тесная взаимосвязь между воспалением, окислительным стрессом и началом структурного ремоделирования при ФП. Развитие аритмии способствует увеличению числа активных форм кислорода («свободных радикалов»), приводит к быстрому (в течение нескольких часов или дней) уменьшению кальциевого тока I_{Ca-L} и увеличению калиевого — I_{K1} с последующим сокращением продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий и стабилизацией роторов. С. А. Carnes с соавт. показали, что в модели частой стимуляции предсердий увеличивается синтез пероксинитрита (оксиданта, способного вызывать повреждение КМЦ), что приводит к сокращению эффективного рефрактерного периода предсердий. Этот эффект ослабляется введением L-аскорбата — антиоксиданта и катализатора разложения пероксинитрита [26]. В той же модели А. Shiroshita-Takeshita с соавт. установили, что симваstatин, обладающий как антиоксидантным, так и противовоспалительным действием, снижает индукцию ФП [27]. Окислительный стресс может привести к нарушению сократительной способности миокарда у пациентов с хронической ФП. Установлено, что активные формы кислорода вызывают повреждение как структурных (тяжелой цепи миозина, С-белка, α -актинина и десмина), так и функциональных белков (актина и миофибриллярной креатинкиназы).

ФП может также способствовать ишемии предсердий. Н. Sinno с соавт. в эксперименте на собаках установили, что ишемия предсердий при селективной окклюзии артериальной ветви предсердия вызывает локальное замедление проводимости, способствующее формированию риентри [28]. Предсердные аритмии являются относительно частым осложнением острого инфаркта миокарда. ФП также является распространенным осложнением кардиохирургических операций у пациентов со стенозом правой коронарной артерии. Признаки микрососудистой дисфункции предсердий (представленной сниженным резервом коронарного кровотока) и изолированные нарушения перфузии выявлены у пациентов с ФП в отсутствие очевид-

ных структурных изменений сердца [29]. Неизвестно, являются ли эти изменения причиной или следствием аритмии, однако эти данные убедительно свидетельствуют о том, что ишемия предсердий играет важную роль в патогенезе ФП.

К настоящему времени накопилось много данных, свидетельствующих, что фиброз и ремоделирование предсердий могут носить генетически детерминированный характер. Еще в 2003 г. в исследовании Framingham Heart Study было продемонстрировано, что у трети пациентов с ФП имелся ближайший родственник с аритмией [30]. Идентификация генетического субстрата дает важную информацию о молекулярной основе аритмии. Генетические варианты ФП, о которых известно в настоящее время, делятся на два типа. Редкие, но с высокой степенью проявлений, мутации наблюдаются в семейных формах аритмии. Напротив, распространенные варианты с низкой степенью проявлений были идентифицированы в популяционных генетических исследованиях. Моногенные мутации в семьях с ФП были выявлены с использованием традиционных методов обнаружения генов, таких как анализ взаимосвязей и скрининг генов-кандидатов. Генетически обусловленные типы ФП в общей популяции были определены с помощью общегеномных ассоциативных исследований. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к ремоделированию предсердий и фиброзу с последующим развитием ФП [31]. В 2007 г. впервые удалось выявить локус восприимчивости к ФП в хромосоме 4q25. В этой области находится ген PITX2, участвующий в определении право-/левосторонней асимметрии, что является основой нормального развития. Позднее был выявлен локус восприимчивости к ФП в хромосоме 16q22, связанный с геном ZFNХ3, который определяет нейронную и миогенную дифференцировку. По данным метаанализа общегеномных ассоциативных исследований было показано, что самый значимый элемент для ФП находится в хромосоме 1q24 и связан с геном PRRX1 [32], который проявляет высокий уровень экспрессии в миокарде, стенках крупных артерий, вен и легочной сосудистой сети. Этот ген играет решающую роль в развитии легочной системы; способствует дифференцировке эндотелиальных клеток-предшественников и влияет на формирование сосудистых сетей.

В последние годы активно исследуются факторы транскрипции при семейных формах ФП и в общей популяции. Факторы транскрипции связаны со специфической последовательностью ДНК в промоторных областях генов и регулируют их экспрессию. Геном человека кодирует более 500 таких факторов, некоторые из которых являются общесистемными, а другие — специфичными для определенных тканей, в том числе участвуют в регуляции сердечного развития. Эти белки играют важную роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в формировании камер и проводящей системы сердца. За последние годы выявлен ряд мутаций этих факторов, лежащих в основе врожденных пороков сердца: NKX2-5, TBX5, TBX1, GATA4, GATA6, ZIC3, FAP2B и FOG2. Большинство подобных мутаций взаимосвязано со структурными пороками сердца, такими как дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, аномалии клапанов и камер сердца. Нередко мутации белков транскрипции приводят к сложным фенотипам с внекардиальными проявлениями [33]. Результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что эти факторы участвуют и в патогенезе ФП. Например, электрофизиологическое ремоделирование связано с транскрипционной регуляцией кальциевых кана-

лов L-типа и субъединиц калиевых каналов, лежащих в основе токов IK1 и IKAcH [34]. Исследования с использованием экспериментальных и трансгенных моделей выявили множество сигнальных путей, участвующих в аритмогенном ремоделировании предсердий [35; 36]. Эти звенья управления демонстрируют очевидный перекрестный характер, поэтому неудивительно, что одни и те же элементы транскрипции могут быть вовлечены во множество различных путей. Существующая парадигма ФП предполагает, что аритмия возникает из-за сложного взаимодействия между эктопической активностью и предсердным субстратом. Факторы транскрипции PITX2 и NKX2-5 являются важными регуляторами развития легочных вен и играют важную роль в генерации патологической активности, а также в формировании субстрата риентри в предсердиях [37]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с ФП имеются анатомические различия в легочных венах, включая более длинные мышечные муфты. Замедление проводимости в легочных венах может быть взаимосвязано с изменением направленности волокон миоцитов. Фактор транскрипции NKX2-5 играет важную роль в ограничении пейсмекерной активности в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах. PITX2 имеет важное значение в процессе развития синусно-предсердного узла, нарушение которого приводит в том числе к эктопической экспрессии пейсмекерных генов в легочных венах и/или левом предсердии. Эффект мутации зависит от расположения; факторы транскрипции являются модульными белками, которые содержат ряд различных функциональных доменов, включая ДНК-связывающие, домены трансактивации, димеризации и сигналы ядерной локализации. Мутации в различных доменах могут нарушать взаимодействие с ДНК, изменять белковые взаимодействия или приводить к дефектной локализации белка, поэтому место мутации может оказывать существенное влияние на клинический фенотип. Вариации в локализации мутаций могут приводить к клинически различным фенотипам [38; 39]. Масштабные молекулярно-генетические исследования продолжаются в настоящее время [40]. Факторы транскрипции представляют собой перспективные терапевтические мишени для лечения ФП. Известно о множестве молекул, способных модулировать функцию этих белков [41]. На сегодняшний день терапевтический потенциал модуляторов факторов транскрипции наиболее широко исследован в контексте злокачественных новообразований. Ряд важных факторов, например NF- κ B, STAT1, STAT3 и AP-1, демонстрируют повышенную активацию при злокачественных опухолях. Эти же белки вовлечены и в процесс ремоделирования предсердий, связанный с ФП. На основании таких наблюдений можно предположить, что препараты, направленные на факторы транскрипции, могут защитить предсердие от патологического ремоделирования. Однако транскрипционная регуляция предсердных генов — очень сложный процесс, который изучен лишь в малой степени. Прежде чем разрабатывать препараты для их модуляции, необходимы дальнейшие исследования сигнальных путей, участвующих как в ремоделировании, связанном с ФП, так и в наследственных формах аритмии.

При изучении механизмов сердечного аритмогенеза сравнительно недавно стали использоваться индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Технология IPS (Induced Pluripotent Stem) была предложена для генерации функциональных КМЦ у пациентов с наследственными синдромами аритмии, такими как синдром удлиненного интервала QT. Эти клетки точно воспроизводят электро-

физиологические особенности состояния *in vitro*. IPS-клетки хорошо подходят для оценки роли факторов транскрипции в восприимчивости к аритмии. Не исключено, что их будущее связано с использованием этой технологии у пациентов, страдающих мутациями моногенного фактора транскрипции, а также с оценкой фенотипа при помощи клеточной электрофизиологии. В последние годы появление новых технологий генотипирования, таких как секвенирование экзома и всего генома, существенно ускорило выявление генетического субстрата, лежащего в основе наследуемых заболеваний. Эти методы дают возможность идентифицировать множество дополнительных генов и некодирующих регуляторных элементов, влияющих на восприимчивость к аритмии. Идентификация этих генов и регуляторных элементов даст ценную информацию о сложных биологических путях, лежащих в основе ФП. В конечном счете эти открытия могут послужить основой для разработки лекарств, а также улучшить стратификацию риска и прогнозирование.

Таким образом, ремоделирование предсердий с формированием АП является сложным многофакторным процессом, который одновременно может являться как причиной, так и следствием возникновения и прогрессирования ФП. Важными факторами, определяющими скорость и характер ремоделирования предсердий с развитием структурных изменений, являются перегрузка давлением и/или объемом, нейрогуморальные факторы, окислительный стресс, системное воспаление, ишемия миокарда, апоптоз и некроз КМЦ, изменения интерстиция и др. Формирование аритмогенного субстрата, как правило, имеет общий патофизиологический путь: сокращение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода клетки, изменение сократительной способности предсердий, обусловленное в первую очередь кальциевыми и калиевыми токами. Наличие фиброза способствует неравномерному распространению импульсов, что является причиной возникновения и стабилизации ФП.

Понятие атриопатии, классификация

Термин «кардиомиопатия» был введен W. Brigden в 1957 г. для обозначения изолированного некоронарного заболевания миокарда [42]. С тех пор этот термин начал использоваться для обозначения любой формы патологического расстройства сердечной мышцы, без уточнения камеры. Большинство КМП поражают все части сердца, хотя по-разному влияют на предсердия и желудочки. Идея предсердной КМП впервые была высказана в исследовании R. E. Nagle с соавт. В 1972 г. они описали семейный синдром, затрагивающий почти исключительно предсердия и атриовентрикулярную проводящую систему, с развитием эктопических наджелудочковых ритмов, атриовентрикулярной блокады и остановки предсердий [43]. Термин «предсердная КМП» в сочетании с ФП был предложен D. Zipes в 1997 г. в редакционной статье, посвященной описанию аритмогенного источника в легочных венах [44]. Определение «фиброзная предсердная КМП» было введено первоначально Н. Kottkamp в 2012 г. для описания специфической формы биатриальной патологии, характеризующейся обширным фиброзом в качестве субстрата предсердных аритмий и тромбоемболий [45]. По мере совершенствования методов выявления фиброза этот термин стал применяться и к другим подобным изменениям предсердий, возникающим у пациентов с различной патологией, на фоне ФП или

при старении. Достижения в области неинвазивной визуализации сердца позволяют количественно оценивать степень фиброза предсердий, что не только коррелирует с длительностью аритмии, но и является маркером риска ИИ [46]. Однако причинно-следственная взаимосвязь между ИИ, фиброзом предсердий и аритмией остается неясной. Данные биопсии, электроанатомических исследований и магнитно-резонансной томографии сердца демонстрируют более выраженный фиброз у пациентов с персистирующей формой ФП в сравнении с пароксизмальной. Однако даже стабилизация ритма не может остановить прогрессирование фиброза. Это позволяет предположить, что изменения субстрата предсердий являются не только следствием аритмии [47]. Результаты биопсии предсердий во время операции на открытом сердце продемонстрировали взаимосвязь между степенью фиброза предсердий и возрастом [48]. Но в биоптатах пациентов с ФП степень фиброза не зависела от возраста и сопутствующей патологии [49]. В настоящее время предсердная КМП определяется как любой комплекс структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия и способных вызвать клинически значимые проявления.

Многие заболевания (гипертоническая болезнь, ХСН, сахарный диабет, инфаркт) или состояния (старение, эндокринные нарушения) вызывают предсердную КМП или способствуют ее развитию. Эти изменения не являются специфичными. Степень патологических изменений может варьировать по времени и вовлеченности предсердий, вызывая существенные внутрииндивидуальные (у одного человека в разные периоды жизни) и межиндивидуальные различия. Некоторые патологические процессы могут влиять на предсердия избирательно (например, индуцированное ФП ремоделирование). Европейскими и американскими экспертами подготовлен согласованный документ, который определяет понятие предсердной КМП и оценивает ее значение при диагностике и лечении аритмий, а также профилактике ИИ. Предложенный консенсус рассматривает АП во всех ее измерениях: анатомические аспекты, специфические для предсердий физиологию и патологию, влияние на возникновение аритмии, возможности визуализации и перспективы катетерного лечения. Кроме того, предложена гистологически обоснованная классификация, получившая название EHRAS [50]. Согласно этой классификации, в соответствии с гистопатологической характеристикой предсердные КМП делятся на четыре класса EHRAS (I — изменения преимущественно КМЦ; II — преимущественно фиброзные изменения; III — смешанные (патология КМЦ/фиброз) изменения; IV — первично неколлагеновая инфильтрация с изменениями КМЦ или без). EHRAS IV подразделяется в свою очередь на четыре типа: IV-a (accumulation amyloid — накопление амилоида), IV-f (fatty infiltration — жировая инфильтрация), IV-i (inflammatory cells — воспалительные клетки), IV-o (other interstitial alterations — другие интерстициальные изменения). В большинстве случаев изменения предсердий имеют признаки нескольких классов, и только амилоидоз является уникальным. Таким образом, большинство пациентов нельзя отнести к определенному классу кардиомиопатии по EHRAS без получения гистологических данных; форма АП может быть определена только предположительно, исходя из ведущей причины и характера сопутствующей патологии. В то же время сведения о гистопатологических особенностях АП, при наличии таковых, могли бы способствовать определению причины заболевания, помочь в определении оптимальной лечебной тактики и оценке его прогноза.

Литература/References

1. Waldo A.L. Mechanisms of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, vol. 14 (12 Suppl.), pp. 267–274. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.90401.x>
2. Berenfeld O., Jalife J. Mechanisms of atrial fibrillation: rotors, ionic determinants, and excitation frequency. *Cardiol. Clin.*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2014.07.001>
3. Friedrichs G.S. Experimental models of atrial fibrillation/flutter. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2000, vol. 43, no. 2, pp. 117–123. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00098-8)
4. Ryu K., Sahadevan J., Khrestian C. M., Stambler B. S., Waldo A. L. Frequency analysis of atrial electrograms identifies conduction pathways from the left to the right atrium during atrial fibrillation-studies in two canine models. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2009, vol. 20, no. 6, pp. 667–674. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01403.x>
5. Oka Y. A study on the experimental production of atrial fibrillation. *Jpn. Circ. J.*, 1966, vol. 30, no. 6, pp. 675–692. <https://doi.org/10.1253/jcj.30.675>
6. Chih-Sheng Lin, Ling-Ping Lai, Jiunn-Lee Lin, Yu-Ling Sun, Chih-Wei Hsu, Chien-Lung Chen, Simon J.T. Mao, Shoen K. Stephen Huang. Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007, vol. 4, no. 7, pp. 938–949. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.03.034>
7. Ausma J., Wijffels M., Thoné F., Wouters L., Allessie M., Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 9, pp. 3157–3163. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3157>
8. Bosch R. F., Zeng X., Grammer J. B., Popovic K., Mewis C., Kühlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, 1999, vol. 44, no. 1, pp. 121–131. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00178-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00178-9)
9. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur. Heart. J.*, 2013, vol. 34, no. 35, pp. 2731–2738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh194>
10. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc. Pathol.*, 2014, vol. 23, no. 2, pp. 71–84. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.12.001>
11. Schotten U., Neuberger H. R., Allessie M. A. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2003, vol. 82, no. 1–3, pp. 151–162. [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(03\)00012-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(03)00012-9)
12. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 63, no. 22, pp. 2335–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>
13. Gramley F., Lorenzen J., Plisiene J., Rakauskas M., Benetis R., Schmid M., Autschbach R., Knackstedt C., Schimpf T., Mischke K., Gressner A., Hanrath P., Kelm M., Schauerte P. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2007, vol. 18, no. 10, pp. 1076–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00906.x>
14. Polyakova V., Miyagawa S., Szalay Z., Risteli J., Kostin S. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, vol. 12, no. 1, pp. 189–208. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00219.x>
15. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E., Russo M. A., Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 4, pp. 1180–1184. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1180>
16. Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M. S., Sonnenblick E. H., Hintze T. H., Olivetti G., Anversa P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 96, no. 5, pp. 2247–2259. <https://doi.org/10.1172/JCI118280>
17. Qin D., Mansour M. C., Ruskin J. N., Heist E. K. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2019, vol. 12, no. 12, p. e007809. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007809>
18. Cardin S., Li D., Thorin-Trescases N., Leung T.-K., Thorin E., Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and independent pathways. *Cardiovasc. Res.*, 2003, vol. 60, no. 2, pp. 315–325. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.08.014>
19. Aimé-Sempé C., Folliguet T., Rucker-Martin C., Krajewska M., Krajewska S., Heimburger M., Aubier M., Mercadier J. J., Reed J. C., Hatem S. N. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 34, no. 5, pp. 1577–1586. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00382-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00382-4)

20. Yi S. L., Liu X. J., Zhong J. Q., Zhang Y. Role of caveolin-1 in atrial fibrillation as an anti-fibrotic signaling molecule in human atrial fibroblasts. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 1, p. e85144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085144>. eCollection 2014
21. Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2008, vol. 5, no. 1, pp. 30–41. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1038>
22. Guo Y., Lip G. Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 60, no. 22, pp. 2263–2270. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063>
23. Jalife J. Novel upstream approaches to prevent atrial fibrillation perpetuation. *Cardiol. Clin.*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 637–650. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2014.07.004>
24. Hayashi M., Takeshita K., Inden Y., Ishii H., Cheng X. W., Yamamoto K., Murohara T. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. *Thromb. Res.*, 2011, vol. 128, no. 6, pp. e113-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.013>
25. Kallergis E. M., Manios E. G., Kanoupakis E. M., Mavrakis H. E., Kolyvaki S. G., Lyrarakis G. M., Chlouverakis G. L., Vardas P. E. The role of the postcardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart*, 2008, vol. 94, no. 2, pp. 200–204. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.108688>
26. Carnes C. A., Chung M. K., Nakayama T., Nakayama H., Baliga R. S., Piao S., Kanderian A., Pavia S., Hamlin R. L., McCarthy P. M., Bauer J. A., Van Wagoner D. R. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ. Res.*, 2001, vol. 89, no. 6, p. E32-8. <https://doi.org/10.1161/hh1801.097644>
27. Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Lavoie J., Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation*, 2004, vol. 110, no. 16, pp. 2313–2319. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145163.56529.D1>
28. Sinno H., Derakhchan K., Libersan D., Merhi Y., Leung T. K., Nattel S. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 14, pp. 1930–1936. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03>
29. Skalis E. I., Hamilos M. I., Karalis I. K., Chlouverakis G., Kochiadakis G. E., Vardas P. E. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 51, no. 21, pp. 2053–2057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.055>
30. Fox C. S., Parise H., D'Agostino R. B., Lloyd-Jones D. M., Vasan R. S., Wang T. J., Levy D., Wolf P. A., Benjamin E. J. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 2004, vol. 291, no. 23, pp. 2851–2855. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2851>
31. Mahida S. Transcription factors and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, 2014, vol. 101, no. 2, pp. 194–202. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt261>
32. Sinner M. S., Ellinor P. T., Meitinger T., Benjamin E. J., Käb S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. *Cardiovasc. Res.*, 2011, vol. 89, no. 4, pp. 701–709. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr001>
33. Clark K. L., Yutzey K. E., Benson D. W. Transcription factors and congenital heart defects. *Annu. Rev. Physiol.*, 2006, vol. 68, pp. 97–121. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040104.113828>
34. Christ T., Boknik P., Wöhrl S., Wettwer E., Graf E. M., Bosch R. F., Knaut M., Schmitz W., Ravens U., Dobrev D. L-type Ca²⁺ current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 2004, vol. 110, no. 17, pp. 2651–2657. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145659.80212.6A>
35. Chen C. L., Lin J. L., Lai L. P., Pan C. H., Huang S. K. S., Lin C. S. Altered expression of FHL1, CARP, TSC-22 and P311 provide insights into complex transcriptional regulation in pacing-induced atrial fibrillation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, vol. 1772, no. 3, pp. 317–329. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2006.10.017>
36. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Brundel B. J., Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 48, no. 1, pp. 9–28. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.06.002>
37. Mommersteeg M. T., Brown N. A., Prall O. W., De Vries C. G., Harvey R. P., Moorman A. F. M., Christoffels V. M. Pitx2c and Nkx2 — 5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ. Res.*, 2007, vol. 101, no. 9, pp. 902–909. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.161182>
38. Johnston J. J., Olivos-Glander I., Killoran C., Elson E., Turner J. T., Peters K. F., Abbott M. H., Aughton D. J., Aylsworth A. S., Bamshad M. J., Booth C., Curry C. J., David A., Dinulos M. B., Flannery D. B., Fox M. A., Graham J. M., Grange D. K., Guttmacher A. E., Hannibal M. C., Henn W., Hennekam R. C. M., Holmes L. B., Hoyme H. E., Leppig K. A., Lin A. E., MacLeod P., Manchester D. K.,

- Marcelis C., Mazzanti L., McCann E., McDonald M.T., Mendelsohn N.J., Moeschler J.B., Moghaddam B., Neri G., Newbury-Ecob R., Pagon R. A., Phillips J. A., Sadler L. S., Stoler J. M., Tilstra D., Vockley C. M. W., Zackai E. H., Zadeh T. M., Brueton L., Black G. C. M., Biasecker L. G. Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no. 4, pp. 609–622. <https://doi.org/10.1086/429346>
39. Grill C., Bergsteinsdottir K., Ogmundsdottir M. H., Pogenberg V., Schepsky A., Wilmanns M., Pingault V., Steingrímsson E. MITF mutations associated with pigment deficiency syndromes and melanoma have different effects on protein function. *Hum. Mol. Genet.*, 2013, vol. 22, no. 21, pp. 4357–4367. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt285>
40. Roselli C., Rienstra M., Ellinor P. T. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. *Circ. Res.*, 2020, vol. 127, no. 1, pp. 21–33. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316575>
41. Brennan P., Donev R., Hewamana S. Targeting transcription factors for therapeutic benefit. *Mol. Biosyst.*, 2008, vol. 4, no. 9, pp. 909–919. <https://doi.org/10.1039/b801920g>
42. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*, 1957, vol. 273, no. 7007, pp. 1179–1184. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(57\)90159-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(57)90159-9)
43. Nagle R. E., Smith B., Williams D. O. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br. Heart J.*, 1972, vol. 34, no. 2, p. 205.
44. Zipes D. P. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*, 1997, vol. 95, no. 3, pp. 562–564. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.3.562>
45. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2012, vol. 23, no. 7, pp. 797–799. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x>
46. Marrouche N. F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., Akoum N., Marchlinski F., Kholmovski E., Burgon N., Hu N., Mont L., Deneke T., Duytschaever M., Neumann T., Mansour M., Mahnkopf C., Herweg B., Daoud E., Wissner E., Bansmann P., Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*, 2014, vol. 311, no. 5, pp. 498–506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
47. Teh A. W., Kistler P. M., Lee G., Medi C., Heck P. M., Spence S. J., Morton J. B., Sanders P., Kalman J. M. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: Progressive atrial electro-anatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*, 2012, vol. 9, no. 4, pp. 473–480. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.013>
48. Goette A., Juenemann G., Peters B., Klein H. U., Roessner A., Huth C., Röcken C. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc. Res.*, 2002, vol. 54, no. 2, pp. 390–396. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00251-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00251-1)
49. Boldt A., Wetzel U., Lauschke J., Weigl J., Gummert J., Hindricks G., Kottkamp H., Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, 2004, vol. 90, no. 4, pp. 400–405. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.015347>
50. Goette A., Kalman J. M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J. A., Chen S. A., Chugh S. S., Corradi D., D'Avila A., Dobrev D., Fenelon G., Gonzalez M., Hatem S. N., Helm R., Hindricks G., Ho S. Y., Hoit B., Jalife J., Hoon Kim Y. H., Lip G. Y. H., Ma C. S., Marcus G. M., Murray K., Nogami A., Sanders P., Uribe W., Van Wagoner D. R., Nattel S. EHRA/HRSA/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. e3–e40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>

Статья поступила в редакцию 11 января 2023 г.;
рекомендована к печати 5 февраля 2023 г.

Контактная информация:

Яшин Сергей Михайлович — д-р мед. наук, проф.; smyashin@mail.ru
Шубик Юрий Викторович — д-р мед. наук, проф.; yshubik@mail.ru

Atriopathy and atrial fibrillation. Part I

S. M. Yashin¹, Yu. V. Shubik²

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

² St. Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Yashin S. M., Shubik Yu. V. Atriopathy and atrial fibrillation. Part I. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2022, vol. 17, issue 4, pp. 254–271. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.402> (In Russian)

Atrial fibrillation is the most common supraventricular tachycardia, the incidence of which increases with age. This arrhythmia is the consequence of multiple cardiac and noncardiac pathology. The most significant side effects of atrial fibrillation are thromboembolic complications. It is generally accepted that the source of these embolisms is a thrombus in the left atrial appendage. However, the risk of thromboembolism also occurs after the onset of atrial rhythm, which can lead to a more complex hemostasis mechanism in this disease. There is no unambiguous definition of the relationship between structural and functional changes in the atria and atrial fibrillation, which manifests itself in the appearance of treatment. Essential methods of catheter operations in patients with atrial fibrillation do not take into account the peculiarities of the rhythm mechanism, which has an influence on the treatment's results. The first part of the review reflects the anatomy, histology, and physiology of atria, their main cellular elements, and electrophysiological features. The main experimental and clinical models of arrhythmia are described; as factors provoking atrial fibrillation and mechanisms of its stabilization. The analysis of electrophysiological and structural remodeling. The concepts of atriopathy and atrial cardiomyopathy are discussed, and classification is given. The mechanisms of hemostasis disorders and possible directions of correction are presented.

Keywords: atriopathy, inflammation, stroke, cardiomyopathy, cardiomyocyte, left atrium, pathogenesis, remodeling, thromboembolism, atrial fibrillation, fibrosis.

Received: January 11, 2023
Accepted: February 5, 2023

Authors' information:

Sergei M. Yashin — MD, Professor; smyashin@mail.ru
Yuri V. Shubik — MD, Professor; yshubik@mail.ru