

Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть II*

С. М. Яшин¹, Ю. В. Шубик²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика 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 II // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 1. С. 38–62. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.104>

В основе фибрилляции предсердий лежат различные формы врожденной и приобретенной патологий. При выборе способа лечения важно понимание не только причины развития аритмии у конкретного больного, но и особенностей ее механизма и факторов прогрессирования. Очевидно, что существует различие в механизмах пароксизмальной и непароксизмальной форм фибрилляции предсердий. Очень важное клиническое значение имеют критерии и способы оценки стадии возможных обратных структурных и функциональных изменений в предсердии после стабилизации сердечного ритма. Во второй части обзора обсуждаются непосредственные причины атриопатии, в частности амилоидоз сердца, мутации гена-предшественника натрий-уретического пептида А, наследственные миодистрофии, хроническая сердечная недостаточность, обструктивное апноэ сна, лекарственные вещества, миокардит, генетические нарушения реполяризации, старение, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, пороки сердца, собственно фибрилляция предсердий. Описываются способы качественной и количественной оценки фиброза предсердий, возможности обратного ремоделирования. Рассматривается возможное значение фиброза как непосредственной причины системных тромбоэмболий и ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Обсуждаются пути профилактики и лечения атриопатии. Представлен алгоритм оценки степени тяжести атриопатии и вероятности сохранения синусового ритма.

Ключевые слова: антикоагулянты, атриопатия, воспаление, инсульт, кардиомиопатия, катетерная абляция, левое предсердие, ремоделирование, тромбоэмболия, фибрилляция предсердий, фиброз.

Этиологические формы атриопатии

Представления об этиологии атриопатий (АП) наиболее полно изложены в экспертном консенсусе EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication [1].

* Первую часть см.: 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>.

«Идиопатическая» фибрилляция предсердий. «Идиопатическая» фибрилляция предсердий (ФП) — понятие, которое еще недавно использовалось в случаях, когда причина аритмии или лежащей в ее основе сопутствующей патологии была неясна, как это было, например, в отсутствие структурных изменений сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). С ростом возможностей диагностики это понятие практически перестало употребляться [2; 3]. Такая «идиопатическая» ФП нередко имеет генетическую основу в виде распространенных вариантов генов с низкой степенью влияния и редких мутаций, имеющих высокую пенетрантность. При исследовании биоптатов перегородки правого предсердия у пациентов с «идиопатической» пароксизмальной ФП были выявлены хронические воспалительные инфильтраты, очаги некроза миоцитов, очаговый замещающий фиброз и цитоплазматические вакуоли миоцитов, соответствующие миолизу. У 10 из 12 пациентов группы, участвовавшей в исследовании, наблюдались изменения класса EHRAS III, а у двух — EHRAS II. Морфометрическая оценка задней стенки левого предсердия (ЛП) выявила гипертрофию кардиомиоцитов, миолитическое повреждение, интерстициальный фиброз и снижение экспрессии коннексина-43 [4]. «Идиопатическая» ФП находится в нижней части шкалы риска тромбоемболий (ТЭ): частота ишемического инсульта (ИИ) составляет только 1–2 % в течение 15 лет наблюдения. С возрастом и/или возникновением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний риск осложнений, взаимосвязанных с ФП, включая ТЭ, возрастает. Прогноз отчасти зависит от объема ЛП: при нормальном размере наблюдается относительно доброкачественное течение. При увеличенном ЛП чаще возникают ИИ, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). У большинства пациентов с «идиопатической» ФП наблюдается медленное прогрессирование заболевания от пароксизмальной до перманентной формы.

Амилоидоз предсердий является одной из возможных причин ФП, особенно в пожилом возрасте [5–7]. Накопление нерастворимых структурно измененных белков происходит при многих дегенеративных заболеваниях. Чаще всего амилоидоз встречается именно в пожилом, еще чаще — в старческом возрасте, обычно у женщин, локализуется в предсердиях. Изолированный амилоидоз предсердий нередко взаимосвязан со структурными заболеваниями сердца. Гистологически он относится к классу EHRAS IV-a. Как и фиброз, амилоидоз вызывает локальное нарушение проводимости, что приводит, в частности, к увеличению длительности P-волны. Предсердный амилоид чаще встречается у пациентов с ФП по сравнению с синусовым ритмом.

Исследование мутации гена-предшественника натрийуретического пептида А (natriuretic peptide precursor A gene — *NPPA*) показало, что предсердный натрийуретический пептид высвобождается в ответ на растяжение или расширение объема предсердий, вызывая диурез, натрийурез и расширение сосудов. Белок ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и регулирует клеточные токи. Мутации гена, кодирующего предшественник белка *NPPA*, приводят к нарушению этого метаболизма. Генетические исследования выявили взаимосвязь предсердного натрийуретического пептида с семейными предсердными тахиритмиями и предсердной кардиомиопатией (КМП) [8]. Так, в семье с синдромом Холта — Орама мутация в факторе транскрипции *TBX5* привела к атипичному фенотипу с ранним началом ФП [9]. У пациентов с мутацией *NPPA* (*Arg150Gln*) описана аутосомно-рецессив-

ная кардиомиопатия (КМП), фенотип которой характеризуется дилатацией предсердий и развитием трепетания предсердий и ФП, прогрессирующим снижением сократимости и обширным фиброзом [10]. Являются ли структурные изменения предсердий первичными или вторичными по отношению к увеличению предсердий, неизвестно. Утрата способности предсердного натрийуретического пептида ингибировать гипертрофию кардиомиоцитов может быть причиной выраженной дилатации предсердий.

Наследственные миодистрофии. Эта патология взаимосвязана с дегенерацией миоцитов и последующим фиброзно-жировым замещением. Многочисленные элементы участвуют в поддержании целостности миоцитов; дефектный или отсутствующий белковый компонент может привести к прогрессирующей гибели клеток. Дистрофин-гликопротеиновый комплекс связывает скелетон миоцитов с внеклеточной базальной мембраной. Наиболее заметным проявлением миокардиодистрофии является развитие дилатационной КМП в результате диффузного поражения миоцитов с развитием аритмий и нарушений проводимости на фоне дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [11]. Миотоническая дистрофия I типа является наиболее распространенной патологией этого вида, сопровождающейся нарушениями ритма и проводимости сердца, в том числе предсердными аритмиями [12]. При болезни Эмери — Дрейфуса могут наблюдаться ФП и трепетание предсердий с эпизодами асистолии и риском возникновения системной ТЭ и ИИ [13].

Атриопатия вследствие хронической сердечной недостаточности. ХСН является распространенной причиной ФП [14–16]. Важным компонентом является фиброз предсердий, который в экспериментальных моделях ХСН возникает раньше и в гораздо большей степени, чем в желудочках из-за различий в фенотипе фибробластов предсердий и желудочков. Изменения ионного тока предсердий при ХСН не сокращают потенциал действия клетки и не вызывают общего замедления проводимости. Однако предсердия при ХСН склонны к триггерной активности на фоне поздней постдеполяризации вследствие изменений функции кальциевых каналов. ХСН приводит к снижению сократимости предсердий, возможно, из-за снижения экспрессии общего и фосфорилированного миозинсвязывающего белка С, что содействует повышению вероятности развития ТЭ. Несмотря на то что чаще при ХСН изменения в предсердиях и желудочках происходят одновременно, изолированный фиброз, как элемент предсердной КМП, может наблюдаться при отсутствии явных признаков нарушения функции желудочков. Структура коллагена в миокарде предсердий при ХСН чаще всего соответствует II и III EHRA классам. Однако в некоторых областях могут быть обнаружены изменения, соответствующие IV-i и IV-f типам АП.

Обструктивное апноэ сна. Достаточно давно известно, что синдром обструктивного апноэ сна предрасполагает к возникновению ряда нарушений ритма и проводимости сердца, в том числе к ФП [17–20]. При обструктивном апноэ сна замедляется проводимость предсердий и снижается амплитуда предсердных электрограмм. Усредненная длительность Р-волны (signal-averaged P-wave duration) увеличивается у больных с апноэ и значительно уменьшается при использовании аппаратов непрерывного положительного давления (continuous positive airway pressure, CPAP). В эксперименте обструктивное апноэ увеличивает уязвимость и замедляет проводимость предсердий, изменяя экспрессию коннексина-43 и стимулируя фиброз.

Атриопатия, вызванная фибрилляцией предсердий. Аритмия индуцирует ремоделирование предсердий, которое способствует поддержанию, прогрессированию и стабилизации аритмии [21]. Высокая частота сердечных сокращений вызывает перегрузку клеток ионами кальция. Это индуцирует снижение $ICa-L$ тока и запуск механизма адаптации, результатом которого является укорочение потенциала действия клетки и стабилизация аритмии. Предсердная тахикардия снижает амплитуду кальциевых токов и ведет к сократительной дисфункции миокарда, результатом чего может быть «оглушение» предсердий. Длительно существующая предсердная тахикардия или ФП могут вызывать фиброз, который также приводит к стабилизации аритмии. Высокая частота возбуждения предсердий способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты, секретирующие коллаген, через аутокринные и паракринные механизмы. Изменение уровней активности микро-РНК и функции коннексинов приводит к нарушению внутрипредсердной проводимости и создает условия для риентри. В целом изменения ионных каналов ведут к стабилизации ФП и раннему рецидиву после кардиоверсии. Нарушения регуляции кальциевых токов являются причиной эктопической активности, а фиброз играет важную роль в прогрессировании ФП до резистентных форм. Степень тяжести АП, вызванной ФП, взаимосвязана с длительностью аритмии. Кратковременная ФП не вызывает ультраструктурных изменений, в то время как аритмия длительностью несколько недель вызывает изменения класса EHRAS I. Длительная персистирующая ФП вызывает изменения класса EHRAS III.

Медикаментозно обусловленная фибрилляция предсердий и атриопатия. Большое количество классов препаратов связано с риском возникновения ФП. Ее способны потенцировать холинергические и антихолинергические средства, инотропные препараты, диуретики, симпатомиметики, вазодилататоры, антидепрессанты, анаболические стероиды, ксантины, противоопухолевые средства и др. Общая частота медикаментозно обусловленной ФП до сих пор неизвестна по нескольким причинам: 1) небольшое количество клинических исследований; 2) транзиторный характер изменений; 3) сложность регистрации (например, ФП после внутривенного введения аденозина или добутамина); 4) сложность идентификации при использовании нескольких препаратов; 5) недостаточность информации для оценки данных.

Для объяснения патогенеза медикаментозно обусловленной ФП было предложено несколько механизмов: а) прямое изменение электрофизиологии предсердий — уменьшение потенциала действия клетки, замедление проводимости и эктопическая активность, вызванная дисфункцией кальциевых токов; б) изменения вегетативного тонуса; в) ишемия миокарда; г) прямое повреждение миокарда и другие механизмы, такие как высвобождение провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, гипотензия и электролитные нарушения. В большинстве случаев медикаментозно обусловленная ФП завершается спонтанно, без отрицательных последствий, однако может быть клинически значима у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Гистологические изменения, связанные с этой формой аритмии, могут существенно варьировать в зависимости от характера основной патологии.

Миокардит является воспалительным заболеванием сердца, которое возникает в результате воздействия внешних триггеров (например, инфекционных аген-

тов, токсинов или лекарств) или внутренних триггеров, таких как аутоиммунные нарушения. Частоту возникновения миокардита трудно установить по причине вариабельности диагностических критериев. Вероятная оценка составляет 8–10 случаев на 100 тыс. чел. У молодых людей, умерших внезапной смертью, миокардит выявляется с частотой от 2 до 42 % [22–24]. Среди пациентов с необъяснимой ишемиической дилатационной КМП воспалительный инфильтрат выявляется в 9–16 % случаев. Согласно Далласким гистологическим критериям (1986 г.), миокардит определяется как наличие воспалительного инфильтрата миокарда с некрозом и/или дегенерацией соседних кардиомиоцитов ишемиической природы. По типу воспалительных клеток миокардит можно подразделить на лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный и сердечный саркоидоз. ФП часто является частью клинической картины миокардита (примерно в 30 % случаев). Изолированное поражение предсердий встречается редко. Типичная гистологическая картина АП при миокардите соответствует EHRAS IV-i классу. По мере перехода в хроническую фазу характеристики ткани могут измениться на класс III.

Атриопатия, связанная с генетическими нарушениями реполяризации. «Немое предсердие», тяжелая форма предсердной КМП, ассоциирована с комбинированными гетерозиготными мутациями генов *SCN5A* и коннексина-40. У пациентов с ФП были идентифицированы мутации типа gain-of-function в субъединицах калиевого канала (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCND3* и *KCNE5*) или loss-of-function в *KCN5A*. Таким образом, любое изменение функции калиевого канала может вызвать ФП, указывая на тот факт, что любые изменения реполяризации могут быть аритмогенными. ФП относительно часто встречается при гипертрофической КМП (20 %) и аритмогенной КМП правого желудочка (до 40 %). Взаимосвязь с ФП распространяется также на первичные аритмические синдромы без явных структурных заболеваний сердца. Наджелудочковые тахикардии, в первую очередь трепетание предсердий и ФП, были зарегистрированы при синдроме Бругада.

После анализа результатов обследования пациентов с синдромом удлинненно-го интервала QT было высказано предположение, что удлинение потенциала действия клетки, приводящее к ФП, является предсердной формой torsades de pointes. Ассоциация ФП и синдромов, приводящих к внезапной сердечной смерти, отражает, вероятно, общие механизмы предсердного и желудочкового аритмогенеза.

Старение. Хорошо известно об ассоциации ФП с возрастом [25; 26]. С течением времени сердце постоянно теряет кардиомиоциты (0,5–1,0 % в год), вместо них у пожилых людей часто образуется фиброзная ткань. Нарушение электрической взаимосвязи между миоцитами в эпикарде, а также между эпикардом и эндокардом способствует возникновению трехмерной анизотропии. У пожилых собак преждевременные импульсы вызывали замедление проводимости на фоне фиброза, увеличения длительности потенциала действия и пространственной гетерогенности реполяризации. Данные интраоперационного картирования демонстрируют сходные результаты с регистрацией двойных потенциалов и фрагментированных электрограмм. Снижение скорости распространения волнового фронта пропорционально возрасту. Морфологические изменения миокарда при старении соответствуют II классу АП по EHRAS.

Артериальная гипертензия наблюдается более чем в 20 % случаев ФП. Моделирование артериальной гипертензии путем частичного зажима аорты индуцирует

гипертрофию ЛП, фиброз, снижение регуляции коннексина-43, замедление и неоднородность проведения возбуждения. У пациентов с установленной гипертензией и гипертрофией ЛЖ наблюдается глобальное и регионарное замедление проводимости. Важно отметить, что популяционные исследования показывают повышенный риск ФП даже при «предгипертензии» (систолическом артериальном давлении 130–139 мм рт. ст.). Аномальный предсердный субстрат обратим. Исследования демонстрируют улучшение электрических и структурных параметров и снижение частоты пароксизмов ФП после лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией после почечной денервации наблюдалось глобальное улучшение проводимости предсердий и снижение фрагментированной активности. Перегрузка давлением индуцирует гипертрофию миоцитов предсердий, соответствующую I классу EHRAS. Развитие фиброза (классы II–III EHRAS) может происходить при тяжелой гипертензии, вызывающей гипертрофию ЛЖ и диастолическую дисфункцию.

Ожирение. Существует устойчивая взаимосвязь между ожирением и ФП. Данные мета анализа оценивают риск ФП в 5,3% на каждую единицу увеличения индекса массы тела [27]. Наличие эпикардиального жира предрасполагает к аритмии. Эпикардиальный жир является частью коронарной микроциркуляции, обладает высокой метаболической активностью и вырабатывает воспалительные цитокины, что объясняет взаимосвязь между ожирением и ФП [28]. Дилатация и дисфункция ЛП являются известными следствиями АП, обусловленной ожирением. В эксперименте прогрессирующее увеличение массы тела было связано с увеличением объема предсердий, повышением артериального давления и объема перикардиального жира на фоне интерстициального фиброза, воспаления и липидоза миокарда предсердий. Это было ассоциировано со снижением скорости проведения возбуждения, повышенной гетерогенностью проводимости и большей возбудимостью предсердий. Длительное ожирение приводит к прогрессирующим изменениям не только в предсердиях, но и в областях, прилегающих к эпикардиальному жиру: наблюдается инфильтрация миокарда жировыми клетками. Объем перикардиального жира связан с частотой возникновения ФП, ее тяжестью и неблагоприятным исходом КА. Фрагментированные электрограммы предсердий регистрируются в эндокарде, находящемся под эпикардиальным жиром. Это позволяет предположить, что жировая ткань может поддерживать ФП, высвобождая паракринные медиаторы воспаления. Эпикардиальная воспалительная активность у пациентов с ФП на 35% выше, чем в контрольной группе, участвовавшей в исследовании. Снижение веса и модификация взаимосвязанных с ним факторов риска приводит к изменениям объема перикардиального жира, размера предсердий, массы миокарда, электрофизиологических и электроанатомических параметров, регрессу гипертрофии ЛЖ, уменьшению тяжести ФП [29]. При АП на фоне ожирения при гистологическом исследовании выявляют жировые инфильтраты (IV-f класс EHRAS) и отложения коллагена (III класс EHRAS).

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития и прогрессирования ФП [30–33]. В экспериментальной модели сахарного диабета развитие фиброза приводило к снижению скорости проведения импульса в предсердиях и большей вероятности индукции аритмий. Пациенты с нарушением метаболизма глюкозы имеют больший размер ЛП, более низкую амплитуду и более длительное

время активации ЛП. При диабете нарушается функция митохондрий, что приводит к окислительному стрессу. Окислительный стресс и активация системы AGE (advanced glycation end products) рецепторов индуцируют интерстициальный фиброз предсердий путем регуляции циркулирующих тканевых факторов роста и провоспалительной реакции. Длительный гипергликемический стресс приводит к инактивации оксида азота с последующей эндотелиальной дисфункцией и воспалением миокарда. Гипергликемия приводит к снижению фосфорилирования коннексина-43, нарушая межклеточные взаимосвязи, и связана с изменениями в регуляции кальция, а следовательно, сократительной способности. Эти данные могут объяснить механизм возникновения ФП при сахарном диабете. Считается, что адекватный гликемический контроль может предотвратить или отсрочить возникновение ФП, несмотря на недостаточность прямых доказательств влияния противодиабетических препаратов. Морфологические изменения в миоцитах предсердий при диабетической АП первоначально не демонстрируют признаков значительного фиброза, что соответствует I классу EHRAS. При прогрессировании заболевания структура ткани может измениться с появлением признаков III и IV классов АП по EHRAS.

Атриопатия на фоне клапанной болезни сердца. Патология митрального клапана и стеноз аорты взаимосвязаны со структурным ремоделированием предсердий и склонностью к ФП [34–37]. Увеличение предсердий и фиброз являются важными факторами, определяющими развитие и поддержание аритмии в этой группе пациентов. Коррекция митральной недостаточности приводит к уменьшению функциональных нарушений и обратному ремоделированию предсердий. Гистологический вид ткани при патологии клапанов сердца может существенно варьировать во времени, следовательно, могут быть обнаружены все классы АП.

Таким образом, различные этиологические факторы связаны с различной последовательностью развития и комбинацией форм КМП предсердий. Знание этих особенностей может помочь в клинической оценке возможных структурных изменений и разработке способов их коррекции.

Качественная и количественная оценка фиброза предсердий

Фиброз является конечным и ключевым элементом ремоделинга предсердий. Визуализация характера и распространенности фиброза является важнейшим способом оценки тяжести АП и в значительной степени определяет прогноз и перспективы сохранения синусового ритма. Развитие фиброза является многофакторным процессом. Отложения коллагена, дезорганизованное расположение миоцитов и изменения внеклеточного матрикса были описаны в моделях, рассчитанных на животных, и в исследованиях, проведенных на людях, при заболеваниях митрального клапана и ФП. Фиброз традиционно считается дезадаптивным процессом, который необратим и приводит к нарушению функции ЛП, а также к прогрессированию ФП. Из этого следует, что ремоделирование определяется, по крайней мере частично, степенью распространенности фиброза ЛП.

Наиболее простым и доступным методом оценки изменений в предсердиях является электрокардиография в 12 общепринятых отведениях. Хорошо известны такие, например, изменения Р-зубца электрокардиограммы, как увеличение про-

должительности и амплитуды, его фрагментация и аномальная электрическая ось, увеличение интеграла отрицательной конечной фазы зубца Р в отведении V1 и др. Однако все эти изменения являются отражением нарушений внутрипредсердной, межпредсердной и предсердно-желудочковой (PQ-интервал) проводимости, до некоторой степени — увеличения его объема, но не наличия и количества фиброза предсердий.

Для визуализации фиброза как субстрата ФП используются ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография (МРТ), а во время КА — электроанатомическое картирование. В последнее время в некоторых электрофизиологических лабораториях используют гибридную визуализацию: интегрированную модель ЛП, построенную, например, на основании данных МРТ и электроанатомического картирования (МРТ позволяет подробно характеризовать причину изменений, определяемых при вольтажном картировании). Системы, использующие различные методы визуализации, позволяют выбрать оптимальную методику операции.

Наиболее доступным методом визуализации является ЭхоКГ. Стандартное трансторакальное исследование позволяет оценить состояние ЛП в целом: размеры и объем, общую сократимость, скорость кровотока в легочных венах. Эта методика, однако, не позволяет определить степень фиброза. Косвенно оценить степень выраженности структурных изменений стенки можно по недоплеровской оценке деформации миокарда (Speckle Tracking Strain), позволяющей зарегистрировать изменение сегментов миокарда на протяжении всего сердечного цикла. Эта технология активно используется для оценки глобальной и локальной сократимости миокарда желудочков, в частности при отборе пациентов для ресинхронизирующей терапии. В последние годы продемонстрирована возможность ее адаптации для оценки состояния предсердий. Следует отметить, что технология Speckle tracking доступна на ультразвуковых сканерах экспертного класса, и использование ее требует наличия у оператора достаточного опыта и времени. Графики деформации позволяют количественно оценить различные функциональные параметры предсердия. Снижение показателей свидетельствует об ухудшении его механической функции и является фактором риска развития ФП. Методика используется для прогнозирования рецидива ФП после КА и оценки риска ИИ [38]. Низкие показатели деформации коррелируют с ухудшением переносимости физических нагрузок, более высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Выявлена корреляция между выраженностью локальных изменений деформации и объемом зон фиброза, выявленных при МРТ с отсроченным контрастированием. ЭхоКГ позволяет только косвенно оценить степень фиброза предсердий. Однако субклинические функциональные изменения сократимости миокарда предсердий можно выявить даже у пациентов с нормальной фракцией выброса ЛЖ. Индекс объема и фракция выброса ЛП, скорость деформации предсердий являются независимыми предикторами ИИ, что подтверждает взаимосвязь нарушений сократительной, кондуктивной и резервуарной функций ЛП со стазом и ТЭ [39].

Интегрированное обратное рассеяние (Integrated Back Scatter, IBS) — технология количественной акустической оценки структуры миокарда, основанная на оценке силы отраженного сигнала, выполненной до его демодуляции и дальнейшего процессинга изображения. Например, перикард имеет высокий балл IBS, а кровь — низкий. Выявлена хорошая корреляция между показателем интегриро-

ванного обратного рассеяния и степенью фиброза. Методика может быть использована для оценки степени АП и вероятности рецидива ФП после КА.

МРТ с отсроченным контрастированием является методом прямой оценки рубцовой ткани в миокарде и стандартом неинвазивной визуализации субстрата. Контрастное вещество гадолиний поглощается и быстро возвращается в кровоток здоровой ткани, но медленнее — из области рубца. Использование гадолиния позволяет качественно и количественно оценить локализацию и объем рубцовых изменений. Характеристика фиброза при МРТ соответствовала данным гистологии образцов ткани предсердий, полученных во время операций и при посмертном анализе [40]. В ретроспективных исследованиях степень фиброза предсердий, выявляемая с помощью МРТ, коррелировала с частотой ИИ [41]. Эта методика помогает проводить отбор пациентов для операций, поскольку распространенный фиброз при МРТ связан с большим риском рецидива ФП [42]. N. F. Marrouche и соавт. предложили классификацию фиброза ЛП для прогнозирования результатов КА: Utah I — площадь фиброза < 10 %, Utah II — 10–20 %, Utah III — 20–30 % и Utah IV > 30 % [43]. Помимо оборудования экспертного класса и опыта, необходимых для получения изображений и обработки, ряд проблем ограничивают использование МРТ при оценке фиброза предсердий. Точная визуализация ЛП включает ручную сегментацию изображения и тщательную калибровку порога интенсивности для дифференциации нормальной ткани и фиброзной. Анатомическая изменчивость и артефакты могут затруднить обработку изображений. Тонкая стенка предсердий и наличие эпикардального жира затрудняют визуализацию и трактовку результатов. Автоматизированная обработка изображений и другие технологические достижения делают МРТ перспективным методом характеристики стенки ЛП в качестве дополнительной меры для улучшения оценки риска ТЭ. Хотя многоцентровое проспективное исследование DECAAF (Delayed-Enhancement MRI determinant of successful radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation) показало, что МРТ предопределяет рецидив ФП после КА, не всем исследователям удастся повторить этот опыт. В настоящее время в мире только немногие специализированные электрофизиологические лаборатории имеют возможность оценки результата операции в режиме реального времени с помощью МРТ.

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между риском ТЭ и морфологией ушка ЛП. Как уже упоминалось, в настоящее время выделяют четыре анатомических типа ушка ЛП. Среди пациентов с ФП и морфологией типа «куриное крыло» в меньшей степени наблюдаются ИИ или транзиторные ишемические атаки. Однако данных о взаимосвязи морфологии ушка со степенью фиброза предсердий пока не представлено.

Инвазивные методы оценки субстрата включают гистологический анализ биоптата ткани предсердий и электроанатомическое картирование. Гистологическое исследование позволяет объективно оценить характер АП, но не дает возможности провести анализ структуры всего предсердия. Биопсия ткани, как правило, возможна только во время открытых операций и позволяет провести исследование небольших участков предсердий. Обычно это фрагменты ушка правого предсердия или ЛП, что не позволяет оценить структуру в целом. Данные гистологии имеют скорее научный, чем практический характер, и не могут быть использованы для выбора лечебной тактики.

Электроанатомическое картирование — это возможность одновременного построения виртуальной анатомической, активационной и амплитудной карты предсердий или желудочков. Такая возможность появилась с началом применения в клинической практике систем нефлюороскопического картирования, использующих специальные катетеры и программы обработки. Существующие аппаратные комплексы позволяют интегрировать данные магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ), а также внутрисердечной ультразвуковой визуализации. Построение анатомической карты — первый этап большинства операций при ФП. Картирование является необходимым элементом повторных операций, при которых важно оценить не только анатомию, но и возможный субстрат постаблационных аритмий. При амплитудном картировании ЛП выделяют области здорового миокарда ($\text{ЭГ} > 1,5 \text{ мВ}$), фиброза ($< 0,2 \text{ мВ}$) и пограничные ($0,2\text{--}0,5 \text{ мВ}$). Условием построения достоверной карты является регистрация достаточного количества сигналов на синусовом ритме и при адекватном контакте. Детальный анализ электрограмм позволяет выявить области фрагментированной активности, что косвенно позволяет судить о наличии фиброза. Следует понимать, что электроанатомическое картирование — не метод отбора пациентов к операции, а возможность найти оптимальную схему воздействий; кроме того, оно позволяет оценить перспективы сохранения синусового ритма. Очевидным недостатком картирования является погрешность при взятии точек регистрации в зависимости от степени контакта и стабильности ритма. Адекватность построения амплитудной карты на фоне ФП является предметом дискуссии. Количественная оценка фиброза с помощью электроанатомического картирования, интегрированного с данными КТ или МРТ, может быть использована для косвенной характеристики степени электрического ремоделирования у пациентов, которые выиграли бы от более радикальной методики операции.

Таким образом, в настоящее время существуют достаточно точные инвазивные, неинвазивные и гибридные методы визуализации фиброза предсердий, однако их широкое использование в клинической практике пока ограничено сложностью технологии и необходимостью экспертной оценки.

Оценка и коррекция обратного ремоделирования левого предсердия

Как уже обсуждалось ранее, изменения в ЛП являются результатом либо электрического ремоделирования вследствие персистирующей ФП, либо структурного ремоделирования, обусловленного диастолической дисфункцией ЛЖ, другими состояниями, приводящими к перегрузке ЛП давлением или объемом. Ремоделирование ЛП оценивается в клинической практике с использованием различных неинвазивных методов визуализации, однако специфический мониторинг так и не включен в процесс принятия клинических решений.

Начиная с Framingham Heart study, ремоделирование ЛП определялось как увеличение его размеров, что является одним из предикторов развития ФП. Пороговым значением считается увеличение объема ЛП более 15% по данным ЭхоКГ или МРТ. Однако нарушение функции ЛП может предшествовать изменениям объема. Совокупность параметров структурного и функционального ремоделирования мо-

жет быть более чувствительной при оценке патологии. Однако до настоящего времени критерии для мониторинга процесса ремоделирования как фактора развития ФП не определены. Кроме того, не установлено влияние ремоделирования ЛП на сердечный выброс. Процесс обратного ремоделирования был детально описан на ранних стадиях патологического процесса в ЛП. Однако степень структурных изменений (процентное уменьшение объема), а также конкретные функциональные параметры оценки определены недостаточно. Большинство авторов трактуют структурное и функциональное обратное ремоделирование как временное улучшение с восстановлением показателей ЛП. Неинвазивная визуализация является наиболее реальным в клинической практике способом мониторинга обратного ремоделирования ЛП, хотя могут быть использованы также биохимические и клеточные маркеры. Уменьшение объема ЛП является суррогатным показателем структурных изменений; стандартным методом оценки является трансторакальная ЭхоКГ, но в последнее время все чаще используют КТ и МРТ. Хотя КТ считается идеальным стандартом для объемного анализа ЛП, все три метода имеют свои сильные и слабые стороны. Выбор способа визуализации должен быть адаптирован к конкретным клиническим показаниям.

Двумерная (2D) ЭхоКГ недооценивает объемы ЛП по сравнению с трехмерной (3D) и данными КТ и МРТ. Различные методы визуализации не могут быть взаимозаменяемы для последовательного наблюдения. 3D ЭхоКГ имеет меньше геометрических допущений и поэтому обеспечивает лучшую корреляцию с объемами, полученными при КТ и МРТ. До недавнего времени оценка объемов ЛП с помощью 3D ЭхоКГ занимала много времени и включала анализ нескольких срезов. Однако развитие полуавтоматического контурного детектирования привело к снижению вариабельности и значительному сокращению времени анализа. Основным ограничением 3D ЭхоКГ является относительно низкая частота кадров и, как следствие, плохое пространственное разрешение. Обратное ремоделирование ЛП было выявлено с помощью 2D ЭхоКГ у пациентов с ФП после выполнения кардиоверсии и КА. Использование 3D ЭхоКГ доказало, что раннее восстановление митрального клапана при тяжелой митральной регургитации также приводит к эффективному обратному ремоделированию.

КТ оценивает объем ЛП практически без геометрических допущений и тем самым обеспечивает более точную оценку объема по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ, хорошо коррелируя с данными МРТ. КТ требует значительно меньшего времени для сканирования и анализа по сравнению с МРТ. Однако воздействие ионизирующего излучения остается проблемой, особенно при необходимости частого наблюдения. Использование сканеров с большим числом срезов уменьшает дозу радиации, но не решает проблему в целом. Качество КТ также зависит от способности пациента задерживать дыхание. Наличие противопоказаний к использованию контрастного вещества (например, значимая патология почек) или бета-блокаторов (для контроля частоты сердечных сокращений) может ограничить применение методики. Методы сканирования, принятые для снижения радиации, не позволяют измерять фазовые объемы ЛП на протяжении всего сердечного цикла. Однако сканеры с возможностью получения 320 срезов позволяют получить точную оценку объема даже при ФП. Оценка анатомии легочных вен при КТ имеет значение при подготовке к операции. Признаки обратного ремоделирования — уменьшение

объема и улучшение фракции выброса ЛП — являются свидетельством эффективности КА.

МРТ считается золотым стандартом оценки объема ЛП, обеспечивающим точное определение границы эндокарда. Существует несколько методик измерения, однако многослойный короткоосевой полный объемный метод занимает много времени (как для сбора данных, так и для последующей обработки), и чаще всего используются более простые методы измерения. МРТ обеспечивает детальную анатомическую визуализацию легочной сосудистой сети. Дополнительным преимуществом является возможность получения характеристики тканей. Использование гадолиния позволяет идентифицировать характер и степень фиброза, но его использование не требуется при оценке объемов ЛП. Количественная визуализация перикардального жира с помощью МРТ позволяет прогнозировать развитие ФП и эффективность операции. Есть сообщения об обратном ремоделировании ЛП после КА при ФП по данным МРТ. Ограниченная доступность и стоимость МРТ, относительные противопоказания у пациентов с имплантированными устройствами и сниженной функцией почек являются барьером для широкого клинического применения методики с целью мониторингования структурных изменений миокарда.

Оценка степени обратного структурного ремоделирования используется для изучения эффекта различных способов лечения. Уменьшение максимального объема ЛП взаимосвязано с меньшим числом рецидивов ФП после операций. Снижение артериального давления и улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II приводит к развитию обратного ремоделирования ЛП. При использовании препаратов наблюдалось снижение частоты эпизодов аритмии, а также более позднее начало ФП у пациентов с ХСН. Существуют противоречивые данные об использовании терапии, направленной на предупреждение фиброза. В экспериментальной модели ХСН лечение спиронолактоном демонстрировало снижение фиброза у животных. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента проявляли аналогичные эффекты. Однако данные, свидетельствующие об обратном ремоделировании после терапии у людей, пока отсутствуют.

Функциональное обратное ремоделирование может быть оценено с помощью описанных выше эхокардиографических методик. Известно, что параметры деформации снижены у пациентов с перспективой быстрой трансформации ФП в персистирующую форму, что может помочь в прогнозировании вероятности сохранения синусового ритма. Возраст, предоперационные параметры деформации миокарда ЛП (strain) и объем ЛП являются факторами возможности обратного ремоделирования у пациентов с тяжелой митральной регургитацией после хирургической коррекции. Индекс функции ЛП (Left atrium function index, LAFI) — не зависящая от ритма функциональная оценка, которая учитывает влияние вклада ЛП в сердечный выброс. Было показано, что LAFI является маркером частоты госпитализаций по поводу ХСН. У пациентов, которым выполнялась кардиоверсия, отмечалось значительное улучшение индекса при восстановлении синусового ритма.

Хотя данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований до настоящего времени отсутствуют, можно утверждать, что структурное и функциональное ремоделирование ЛП оказывает значительное влияние на за-

болеваемость и смертность. Обратное ремоделирование может предотвращать развитие ФП, влиять на необходимость в антикоагуляции, риск возникновения ИИ и прогрессирования ХСН.

Фиброз и риск инсульта при фибрилляции предсердий

Абсолютный риск ИИ и системных ТЭ при ФП вариабелен и обусловлен биологическими факторами, а также сопутствующими заболеваниями, которые формируют тромбогенный субстрат. Существующие модели прогнозирования количественно оценивают индивидуальный риск, что позволяет улучшить эффективность терапии и сопоставить пользу от лечения с возможными осложнениями (чаще всего — кровотечениями). Общепринятая шкала CHA₂DS₂-VASc (ХСН, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, ИИ / транзиторная ишемическая атака, сосудистые заболевания, возраст от 65 до 74 лет, пол) обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы разделить большую часть пациентов на нуждающихся и не нуждающихся в приеме антикоагулянтов, но без учета формы и выраженности КМП [44]. Между тем очевидно, что совсем не характеристики тахикардии, а особенности АП определяют в первую очередь риск ишемических инсультов и системных ТЭ у пациентов с ФП. Доказательством этой концепции являются данные об относительности времени эпизодов ишемического инсульта и ФП. Классическая теория, как известно, такова: эпизоды ФП вызывают стаз кровообращения в ушке ЛП с образованием тромбов и последующей миграцией в мозговые артерии (особенно при восстановлении синусового ритма). Однако непрерывное мониторирование предсердного ритма дало основания для сомнений в этой схеме. В то время как существует корреляция между длительностью и частотой эпизодов ФП и риском ТЭ, временная взаимосвязь между пароксизмами аритмии предсердий и ИИ совсем не очевидна; непрерывное мониторирование с помощью имплантированных устройств ее не выявило. В исследовании TRENDS (Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden from Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk) при наблюдении (в среднем в течение 1,4 года) за 3045 пациентами с двухкамерными электрокардиостимуляторами только в 27,5 % случаях эпизоды ТЭ были выявлены в течение 30 дней после регистрации аритмии [45]. Аналогично среди 2580 пациентов, наблюдавшихся в среднем 2,5 года в исследовании ASSERT (Temporal Relationship Between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic Events Study), предсердная тахикардия была выявлена у половины пациентов, перенесших ИИ или системную ТЭ, и только у 8 % — в течение предшествующих 30 дней; у 16 % первый эпизод аритмии был выявлен после эпизода ишемии [46; 47].

С использованием протокола временной пероральной антикоагуляции при выявлении устройством аритмии в исследовании IMPACT (Randomized Trial of Anticoagulation Guided by Remote Rhythm Monitoring in Patients with Implanted Cardioverter-Defibrillator and Resynchronization Devices) была подтверждена взаимосвязь между тяжестью ишемического инсульта и ФП у пациентов с имплантированными дефибрилляторами или ресинхронизирующими устройствами [48]. Однако использование протокола не привело к снижению частоты ТЭ и кровотечений [49].

Таким образом, механизм ИИ у пациентов с ФП связан не только с кардиогенной ТЭ. Структурные изменения в предсердиях являются тромбогенными даже при нормальном ритме. Одно из вероятных объяснений этому заключается в том, что снижение сократимости предсердий и нарушение функции эндотелия являются основными факторами возникновения тромбов, не требуя наличия ФП. Следовательно, регистрация ФП должна рассматриваться как маркер риска ТЭ независимо от того, сохраняется ли аритмия в последующем. О взаимосвязи ишемического инсульта и АП свидетельствует соотношение характера патологии и степени изменений в предсердиях. Амилоидоз связан с повышенным риском ТЭ, включая ИИ, которые нередко возникают на синусовом ритме, в отсутствие ФП и связаны с тяжелыми нарушениями сократительной функции предсердий [50]. Мутации в гене миозина *MYL4* вызывают предсердноспецифическую КМП и также связаны с выраженной дисфункцией миокарда предсердий и риском ИИ [51]. Существующие данные позволяют предположить, что предсердная КМП может быть независимым фактором риска ИИ. Таким образом, предположение, что стаз крови во время ФП является непосредственной причиной ИИ, а поддержание синусового ритма предотвращает эмболию, не вполне обоснованно. Это подтверждают и данные рандомизированных клинических исследований RACE и AFFIRM.

В связи с этим представляется важным вопрос, требует ли назначения антикоагулянтов выявление электрических, структурных или клинических признаков АП до регистрации фибрилляции предсердий. Очевидно, что пациентам с высоким риском ишемического инсульта может потребоваться длительное наблюдение, учитывая факт, что ФП часто является субклинической и выявляется спустя недели или месяцы наблюдения. Признаком структурных изменений и предрасположенности к ФП являются предсердные аритмии. Частая предсердная экстрасистолия и тахикардия тесно взаимосвязаны с возникновением ФП. Длительные периоды тахикардии связаны с повышенным риском ИИ независимо от факта регистрации ФП. Эктопический ритм предсердий может быть электрическим маркером АП и потенциальным суррогатным маркером риска ИИ. Есть ли польза от назначения антикоагулянтов пациентам с факторами риска, но без ФП? В некоторых наблюдениях пациентов с ХСН, но без аритмии, было показано, что риск ИИ, системной ТЭ или смерти был высок независимо от наличия ФП, особенно при количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4. Однако в них не оценивались размеры и функция ЛП, а также влияние этих параметров на частоту развития ИИ. V. Fuster и соавт. выявили более низкую частоту системной ТЭ у пациентов с дилатационной КМП, получавших антикоагулянтную терапию [52]. Проведенные в настоящее время исследования подтвердили пользу назначения антикоагулянтов пациентам с субклинической аритмией, выявленной с помощью имплантируемых устройств. Возникает несколько вопросов. Является ли антикоагулянтная терапия целесообразной независимо от наличия ФП (если у пациентов с большим количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, но без ФП частота ИИ такая же, как у пациентов с ФП)? Следует ли пациентам с множественными факторами риска проводить длительный мониторинг ритма для выявления скрытой ФП? Для проверки этих стратегий необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Профилактика и лечение атриопатии

В результате полученных знаний о патофизиологии структурного ремоделирования предсердий при ФП появились новые мишени для создания средств лечения АП. Среди различных морфологических изменений, происходящих при аритмии, интерстициальный фиброз является наиболее значимым, так как практически не исчезает при восстановлении синусового ритма и способен нарушать электрическую проводимость предсердий. Из потенциальных мишеней — ген кавеолина-1, повышенная экспрессия которого связана с обратимостью структурного ремоделирования предсердий. Препараты, направленные на уменьшение фиброза, могут дополнять КА, уменьшая послеоперационное воспаление и прогрессирование ремоделинга предсердий. Методы лечения, направленные на снижение дилатации предсердий (например, своевременная хирургия митрального клапана) и воздействие на молекулярные механизмы развития фиброза, предупреждают отложение коллагена в интерстициальной ткани и являются чрезвычайно важными.

Замедлять электрическое и структурное ремоделирование предсердий могут, как уже указано, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов АТ1. В модели ХСН, индуцированной частой желудочковой стимуляцией, эналаприл снижал действие патологии на проводимость предсердий, дилатацию, фиброз, сократительную функцию и уменьшал среднюю продолжительность эпизодов ФП. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы блокаторами АТ1-рецепторов предотвращало электрические изменения в эксперименте. Влияние этих препаратов на структурное ремоделирование при ФП варьирует в различных клинических ситуациях. По данным метаанализа, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами АТ1-рецепторов снижало риск развития ФП на 28%. Наибольшее снижение риска произошло у пациентов с ХСН, артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ, а также в группе с постинфарктным кардиосклерозом и дисфункцией миокарда [53; 54]. Роль спиронолактона и эплеренона в предупреждении развития аритмогенного субстрата подтверждена в исследованиях RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) и EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [55; 56].

В последнее время большое внимание уделяется негиполипидемическим эффектам статинов. Некоторые исследования показывают, что эти препараты способны предотвращать возникновение ФП. Механизмы действия на аритмию могут быть результатом их различной фармакологической направленности: противовоспалительных и антиоксидантных эффектов, активации эндотелиального синтеза окиси азота и других. Данные, подтверждающие антиаритмический эффект статинов, были получены, в частности, на модели индуцированного стерильного перикардита. В соответствии с ними, аторвастатин, например, предотвращал стабилизацию ФП, уменьшал воспаление и степень фиброза, снижал уровень С-реактивного белка (СРБ), увеличивал эффективный рефрактерный период предсердий и сокращал время внутрипредсердной проводимости. Симвастатин подавлял индуцированное частой стимуляцией ремоделирование и уменьшал продолжительность эпизодов ФП на фоне увеличения эффективного рефрактерного периода. По данным метаанализа, включившего более 32 тыс. пациентов, терапия статинами значительно снижала риск рецидива ФП; наибольшая польза обнаруживалась при

вторичной профилактике аритмии [57]. Применение препаратов у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, было связано с существенным уменьшением числа эпизодов аритмии после операции [58]. При лечении статинами наблюдалось повышение уровня ингибиторов металлопротеиназ 1-го типа, что указывает на влияние препаратов на ремоделирование миокардиального матрикса.

Продолжительное время считалось, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты могут обеспечить защиту сердечно-сосудистой системы и предотвратить аритмию. Предполагалось, что они оказывают свое антиаритмическое действие, по крайней мере частично, воздействуя на быстрый ток Na^+ , L-тип каналов Ca^{2+} и «обменник» Na^+/H^+ . Кроме того, считается, что полиненасыщенные жирные кислоты обладают противовоспалительными свойствами, снижают выработку воспалительных эйкозаноидов, цитокинов и активных форм кислорода, а также экспрессию молекул адгезии [59]. Эти кислоты способны снижать синтез «свободных радикалов» и могут быть вовлечены в ингибирование фиброза миокарда и активности металлопротеиназ. В экспериментальных моделях омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты оказывали антиаритмическое действие главным образом за счет стабилизации плазматической мембраны и повышения устойчивости к растяжению миоцитов. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном в 2005 г., L. Calò с соавт. установили, что добавление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот снижает частоту послеоперационной ФП на 65 % в популяции из 160 пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования: эффект, аналогичный действию бета-блокаторов, соталола или амиодарона [60]. Однако в целом данные о профилактическом воздействии полиненасыщенных жирных кислот при ФП более чем неоднозначны. В ряде плацебоконтролируемых исследований не было выявлено их позитивного влияния. Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейших клинических исследований.

С учетом известной взаимосвязи между воспалением и ФП в качестве потенциальных агентов для снижения частоты эпизодов ФП, в том числе послеоперационной, были исследованы кортикостероиды. В модели стерильного перикардита преднизон мог устранять послеоперационное трепетание предсердий и уменьшать воспалительную реакцию. Внутривенное введение гидрокортизона после аортокоронарного шунтирования существенно и достоверно снижало риск послеоперационной ФП [61]. Однако применение кортикостероидов имеет ряд серьезных ограничений, включающих повышенный риск послеоперационных инфекций, плохое заживление ран и неблагоприятное воздействие на гликемический контроль.

Антиоксидант L-аскорбат (L-энантиомер аскорбиновой кислоты) уменьшал индуцированное стимуляцией сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий в эксперименте, однако эти данные не получили подтверждения в последующем [62]. В некоторых исследованиях L-аскорбат значительно снижал частоту ФП при введении до аортокоронарного шунтирования [63].

Различные цитокины и их медиаторы были изучены в эксперименте и клинике. С-реактивный белок (СРБ) по-прежнему представляется наиболее практичным и воспроизводимым индикатором воспаления для прогнозирования возникновения ФП. Однако воспаление, связанное с ФП, часто является локальным процессом в предсердиях, и повышение уровня биомаркеров в системном кровотоке может оказаться недостаточным для обнаружения аритмии.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что КА более эффективна, чем медикаментозный контроль ритма у симптомных пациентов с ФП. В отдельных исследованиях выявлено снижение размеров ЛП на 10–20% после КА по поводу ФП, что может быть свидетельством обратного ремоделирования. Влияет ли это уменьшение размера на транспортную функцию предсердий, еще предстоит выяснить, поскольку имеющиеся данные противоречивы [64; 65]. Стоит обратить внимание, что рецидив ФП после КА обусловлен не только развитием воспаления в результате воздействий, но зависит от опыта оператора и особенностей процедуры. Выраженное воспаление может быть результатом расширенной аблации, а не заболевания как такового, что может влиять на оценку эффективности операции.

Сложные взаимодействия между провоспалительными цитокинами и ФП препятствуют идентификации мишеней для разработки терапии. Воспалительные цитокины важны для поддержания нормальной сердечной физиологии; длительное подавление медиаторов воспаления может быть вредным. В то же время выявление воспаления на ранней стадии имеет решающее значение для терапии ФП. Кратковременное подавление иммунной системы на ранней стадии аритмии может остановить цикл воспалительных реакций и свести к минимуму побочные эффекты. Следует понимать, что даже эффективная противовоспалительная терапия не может полностью обратить вспять электрическое или структурное ремоделирование предсердий. Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой и одновременной КТ или МРТ используется для определения регионарного воспаления и может быть применена для оценки состояния предсердий. Увеличение экспрессии противовоспалительных медиаторов может позволить избежать побочных последствий ингибирования физиологически важных цитокинов и активного подавления провоспалительных реакций. Индуцирование ингибиторных молекул и активация путей, подавляющих воспаление, также могут быть потенциальными направлениями лечения при ФП.

Системные воспалительные маркеры, такие как СРБ или трансформирующий фактор роста бета-1, могут быть полезными индикаторами прогноза эффективности КА. Пациенты с повышенным риском развития рецидива ФП и прогрессирующего ремоделирования могут быть выявлены с помощью маркеров воспаления до планирования процедуры. Однако использование биомаркеров воспаления для прогноза остается сложной задачей. Стандартизация методологии выявления маркеров воспаления имеет решающее значение для накопления данных и их интерпретации. Воспалительные механизмы, лежащие в основе ФП, также могут различаться. Например, у некоторых пациентов генетический полиморфизм интерлейкина-6 модулирует патогенез ФП. Следовательно, новые методы лечения могут потребовать специфического таргетирования этого цитокина в дополнение к модификации других факторов для получения эффекта.

Практическое значение представлений об атриопатиях, нерешенные вопросы

АП и предсердное аритмогенное ремоделирование — понятия близкие, но не тождественные. Первое из них предусматривает любой комплекс структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, вли-

яющих на предсердия и способных вызвать клинически значимые проявления. Предсердное аритмогенное ремоделирование соответствует любому изменению структуры или функции предсердий, которое способствует развитию предсердных аритмий. Принципиальная разница в том, что понятие АП подразумевает неблагоприятные последствия, которые могут быть не связаны с предсердными аритмиями. Это весьма важная деталь с учетом того, например, что риск ИИ может быть и не связан с ФП. Индивидуальные различия АП могут, возможно, иметь сугубо практическое значение. Так, анализ особенностей патологии предсердий может способствовать выявлению пациентов высокого и низкого риска ТЭ без ФП, определению критериев прекращения приема антикоагулянтов после КА, большей индивидуализации терапии при наличии к ней показаний. Можно полагать, что характеристики АП пациента помогут в выборе оптимального направления лечения в целом, выявлении пациентов, у которых операция, антиаритмическая терапия или даже контроль частоты сердечных сокращений не будут эффективными, а также в определении оптимальной методики интервенционного лечения. С учетом особенностей патологии может быть индивидуализировано лечение антиаритмическими препаратами и оптимизировано вспомогательное лечение для сохранения контроля ритма или контроля частоты. К настоящему времени, однако, наши знания об АП и их возможном прикладном значении несовершенны: возникающих вопросов, безусловно, больше, чем ответов. Так, если предсердная КМП является значимым фактором риска ИИ, независимым от ФП, можно ли выявить пациентов группы риска без аритмии в анамнезе и назначить антикоагулянты? Шкала CHA₂DS₂-VASc является предиктором риска ТЭ у пациентов с ХСН даже при отсутствии ФП [66]. CHA₂DS₂-VASc коррелирует также с наличием спонтанного эхо-контрастирования в ЛП у пациентов с ревматическим митральным стенозом и риском тромбоза и эмболии, несмотря на синусовый ритм [67]. Возможность того, что факторы риска АП могут быть использованы для выявления пациентов с синусовым ритмом и риском ИИ, может быть проверена в проспективном рандомизированном исследовании. В настоящее время для отбора пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтах, используются шкалы оценки риска; но у большинства из получающих препараты не наблюдается тромбоэмболических осложнений. Возможно, это результат действия антикоагулянтов. Однако существует вероятность того, что мы назначаем эти препараты тем, кто в них не нуждается, создавая риск кровотечения. При возможности достоверного исключения у пациентов ключевых признаков АП можно избавиться от риска ненужной антикоагулянтной терапии. По данным некоторых наблюдений, риск ИИ снижается после успешной КА, и в некоторых случаях можно прекратить прием антикоагулянтов [68]. Оценка показателей предсердной КМП может помочь в идентификации лиц, не нуждающихся в антикоагулянтной терапии после операции. Наконец, разработка «индекса АП» могла бы назначать более специфичную антикоагулянтную терапию. Общеизвестно, что больные с механическими клапанами и тяжелым или среднетяжелым митральным стенозом нуждаются в терапии антагонистами витамина К. Можно ли выявить иных пациентов, которым также требуется назначение препаратов этой группы? Известно, что антагонисты витамина К недостаточно эффективны у пациентов с количеством баллов по шкале CHADS₂ ≥ 5 [69]. Есть ли больные,

которым требуются более радикальные подходы к профилактике ИИ, такие как сочетание антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов или использование окклюдеров ушка ЛП?

Важное значение имеет оптимальный отбор пациентов для КА при ФП. Механические, электрические и фиброзные особенности предсердий на фоне АП, вероятно, имеют прогностическое значение для оценки вероятности рецидива. Можно ли использовать признаки АП в выборе оптимальной методики операции для конкретного пациента? Отдаленные рецидивы после КА часто обусловлены прогрессированием основного заболевания, и характер субстрата аритмии в момент процедуры может отражать только короткий период развития патологии. Сочетание этиологических факторов и ассоциированных элементов может быть полезным при выборе целевой терапии, в то время как степень фиброза, электрические свойства и, возможно, показатели функции ЛП могут служить критериями эффективности. Ожирение и обструктивное апноэ сна вызывают предсердную КМП в эксперименте. Коррекция факторов риска может предотвратить рецидив ФП, улучшить исходы операции и иметь эффективность, сравнимую с повторной процедурой. Важно определить, опосредован ли эффект профилактикой или обратимостью патологии и какие элементы ремоделирования могут быть использованы для оптимальной терапии. Характеристика АП может быть полезной при выборе антиаритмического препарата для контроля ритма или указать на возможную бесполезность попыток сохранения ритма.

Итак, основой АП являются ремоделирование и структурные изменения предсердий, представляющие собой трансформацию кардиомиоцитов и интерстициальной ткани. Характер и разнообразие этих изменений отражены в классификации EHRA, в соответствии с которой выделены четыре их класса на основе особенностей гистологических изменений. Причиной формирования АП могут оказаться самые разные заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, миокардит, клапанные пороки и др.), а также других систем и органов (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение и др.). Кроме того, эти причины могут быть генетически детерминированными. Следствием развития АП являются изменения рефрактерности и проводимости предсердий. Они, в свою очередь, могут оказаться основой для возникновения предсердных аритмий, из которых наиболее значимой клинически является ФП. В то же время сама ФП способствует прогрессированию предсердной КМП. Именно АП является основной причиной тромбоэмболических осложнений: ФП выступает в большей степени их триггером. Возможности оценки характера и объема структурных изменений предсердий, в частности фиброза, а также их обратного развития ограничены использованием таких визуализирующих методов, как некоторые варианты ЭхоКГ, МРТ, электроанатомическое картирование. К сожалению, в клинической практике они используются сравнительно нечасто. Между тем именно эти сведения способны помочь в определении оптимальной тактики консервативного лечения ФП (выбор между контролем ритма и контролем частоты сердечных сокращений). Эти же данные могут оказаться полезными в оценке предполагаемой эффективности катетерной абляции ФП, а также в определении характера и объема интервенционного лечения. Возможно, подробная информация об индивидуальных харак-

теристиках АП будет полезным дополнением к шкале CHA₂DS₂-VASc в определении показаний к назначению антикоагулянтов. Это касается и тех пациентов после успешной КА ФП, которые, как известно, должны продолжать антитромботическую терапию неопределенно долго. Важное значение в терапии АП может иметь идентификация и лечение основного заболевания как причины формирования АП. Последнее имеет непосредственное отношение к наследуемым формам фиброза и ремоделирования предсердий.

Литература/References

1. 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/HRS/APHS/SOLAECCE 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>
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.-A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.-P., Lettino M., Lip G. Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C. L. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2021, vol. 42, no. 5, pp. 373–498. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Go-lukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E. A., Lajovich L. Yu., Mironov N. Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A. Sh., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A. V., Andreev D. A., Artyukhina E. A., Barbarash O.L., Galyavich A. S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A. G., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V. 2020 Clinical guide lines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*, 2021, vol. 26, no. 7, pp. 190–260. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
4. Corradi D., Callegari S., Manotti L., Ferrara D., Goldoni M., Alinovi R., Pinelli S., Mozzoni P., Andreoli R., Asimaki A., Pozzoli A., Becchi G., Mutti A., Benussi S., Saffitz J.E., Alfieri O. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm*, 2014, vol. 11, no. 7, pp. 1250–1258. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.02.008>
5. Giancaterino S., Urey M. A., Darden D., Hsu J. C. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004>
6. Sukhacheva T.V., Nizyaeva N.V., Samsonova M.V., Cherniaev A.L., Burov A.A., Iurova M.V., Shchegolev A. I., Serov R. A., Sukhikh G. T. Morpho-functional changes of cardiac telocytes in isolated atrial amyloidosis in patients with atrial fibrillation. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, p. 3563. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82554-0>
7. Röcken C., Peters B., Juenemann G., Saeger W., Klein H.U., Huth C., Roessner A., Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002, vol. 106, no. 16, pp. 2091–2097. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034511.06350.df>
8. Perrin M. J., Gollob M.H. The role of atrial natriuretic peptide in modulating cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm*, 2012, vol. 9, no. 4, pp. 610–615. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.019>
9. Postma A. V., Van de Meerakker J.B., Mathijssen I.B., Barnett P. Christoffels V.M., Ilgun A., Lam J., Wilde A. A. M., Deprez R.H.L., Moorman A.F.M. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ. Res.*, 2008, vol. 102, no. 11, pp. 1433–1442. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.168294>
10. Disertori M., Quintarelli S., Grasso M., Pilotto A., Narula N., Favalli V., Canclini C., Diegoli M., Mazzola S., Marini M., Del Greco M., Bonmassari R., Masè M., Ravelli F., Specchia C., Arbustini E. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation

of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2013, vol. 6, no. 1, pp. 27–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963520>

11. Emery A. E. The muscular dystrophies. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9307, pp. 687–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
12. Bienias P., Łusakowska A., Ciużyński M., Rymarczyk Z., Irzyk K., Kurnicka K., Kamińska A., Pruszczyk P. Supraventricular and Ventricular Arrhythmias Are Related to the Type of Myotonic Dystrophy but Not to Disease Duration or Neurological Status. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2016, vol. 39, no. 9, pp. 959–968. <https://doi.org/10.1111/pace.12924>
13. Kułach A., Majewski M., Gąsior Z., Gardas R., Gościńska-Bis K., Gołba K. S. Dilated cardiomyopathy with severe arrhythmias in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J.*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 93–94. <https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0021>
14. Carlisle M. A., Fudim M., DeVore A. D., Piccini J. P. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail.*, 2019, vol. 7, no. 6, pp. 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
15. Prabhu S., Voskoboinik A., Kaye D. M., Kistler P. M. Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? *Heart Lung Circ.*, 2017, vol. 26, no. 9, pp. 967–974. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.117>
16. Brachmann J., Sohns C., Andresen D., Siebels J., Sehner S., Boersma L., Merkely B., Pokushalov E., Sanders P., Schunkert H., Bänsch D., Dagher L., Zhao Y., Mahnkopf C., Wegscheider K., Marrouche N. F. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2021, vol. 7, no. 5, pp. 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.021>
17. Al-Falahi Z., Williamson J., Dimitri H. Atrial Fibrillation and Sleep Apnoea: Guilt by Association? *Heart Lung Circ.*, 2017, vol. 26, no. 9, pp. 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.127>
18. Kwon Y., Koene R. J., Johnson A. R., Lin G.-M., Ferguson J. D. Sleep, sleep apnea and atrial fibrillation: Questions and answers. *Sleep Med. Rev.*, 2018, vol. 39, pp. 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.005>
19. Huang B., Liu H., Scherlag B. J., Sun L., Xing S., Xu J., Luo M., Guo Y., Cao G., Jiang H. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Neural mechanisms and emerging therapies. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 31, no. 2, pp. 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.01.006>
20. Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin. J. Med.*, 2019, vol. 86 (9 Suppl 1), pp. 10–18. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.03>
21. Qin D., Mansour M. C., Ruskin J. N., Heist E. K. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2019, vol. 12, no. 12, e007809. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007809>
22. Ali-Ahmed F., Dalggaard F., Al-Khatib S. M. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: Evaluation, risk stratification, and management. *Am. Heart J.*, 2020, vol. 220, pp. 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.007>
23. Gordeeva M. V., Veleslavova O. E., Baturova M. A., Rylov A. Yu., Lavrentyuk G. P., Platonov P. G., Shubik Yu. V. Sudden non-violent death in young adults (retrospective analysis). *Journal of arrhythmology*, 2011, no. 65, pp. 25–32. (In Russian)
24. Gordeeva M. V., Mitrofanova L. B., Pahomov A. V., Veleslavova O. E., Berman M. V., Lavrentyuk G. P., Platonov P. G., Shubik Yu. V. Sudden cardiac death of young people. *Journal of arrhythmology*, 2012, no. 68, pp. 34–44. (In Russian)
25. Wilkinson C., Todd O., Clegg A., Gale C. P., Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2019, vol. 48, no. 2, pp. 196–203. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy180>
26. Shcolnikova M. A., Shubik Yu. V., Shalnova S. A., Shcolnikov V. M., Waupel D. Cardiac arrhythmias in the elderly and their association with health characteristics and mortality. *Journal of arrhythmology*, 2007, no. 49, pp. 5–13. (In Russian)
27. Wong C. X., Sun M., Mahajan R., Mahajan R., Pathak R. K., Middeldorp M., Twomey D., Ganesan A. N., Rangnekar G., Roberts-Thomson K. C., Lau D. H., Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative and post ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2015, vol. 1, no. 3, pp. 139–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
28. Batal O., Schoenhagen P., Shao M., Ayyad A. E., Van Wagoner D. R., Halliburton S. S., Tchou P. J., Chung M. K. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2010, vol. 3, no. 3, pp. 230–236. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957241>
29. Pathak R. K., Middeldorp M. E., Lau D. H., Mehta A. B., Mahajan R., Twomey D., Alasady M., Hanley L., Antic N. A., McEvoy R. D., Kalman J. M., Abhayaratna W. P., Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF

- cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 21, pp. 2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
30. Wang A., Green J. B., Halperin J. L., Piccini J. P. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019, vol. 74, no. 8, pp. 1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
 31. Goudis C. A., Korantzopoulos P., Ntalas I. V., Kallergis E. M., Liu T., Ketikoglou D. G. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int. J. Cardiol.*, 2015, vol. 1, no. 184, pp. 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.052>
 32. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2015, vol. 108, no. 4, pp. 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.009>
 33. Pallisgaard J. L., Schjerning A. M., Lindhardt T. B., Procida K., Hansen M. L., Torp-Pedersen Ch., Gislason G. H. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2016, vol. 23, no. 6, pp. 621–627. <https://doi.org/10.1177/2047487315599892>
 34. Westermann D., Schrage B. Mitral stenosis and atrial fibrillation. *Heart*, 2020, vol. 106, no. 10, pp. 713. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316282>
 35. Iung B., Leenhardt A., Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Heart*, 2018, vol. 104, no. 13, pp. 1062–1068. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311425>
 36. Iung B., Algalarrondo V. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis: Complex Interactions Between 2 Diseases. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2020, vol. 13, no. 18, pp. 2134–2136. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.028>
 37. Shekhar S., Saad A., Isogai T., Abushouk A., Bansal A., Khubber S., Vaidya P., Gad M. M., Verma B. R., Kapadia S. R. Impact of Atrial Fibrillation in Aortic Stenosis (From the United States Readmissions Database). *Am. J. Cardiol.*, 2021, vol. 140, pp. 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.021>
 38. Bax J. J., Marsan N. A., Delgado V. Non-invasive imaging in atrial fibrillation: focus on prognosis and catheter ablation. *Heart*, 2015, vol. 101, no. 2, pp. 94–100. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305150>
 39. Hoit B. D. Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 63, no. 6, pp. 493–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.055>
 40. McGann C., Akoum N., Patel A., Kholmovski E., Revelo P., Damal K., Wilson B., Cates J., Harrison A., Ranjan R., Burgon N. S., Greene T., Kim D., Dibella E. V. R., Parker D., Macleod R. S., Marrouche N. F. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 23–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000689>
 41. Daccarett M., Badger T. J., Akoum N., Burgon N. S., Mahnkopf C., Vergara G., Kholmovski E., McGann C. J., Dennis Parker D., Brachmann J., MacLeod R. S., Nassir F. Marrouche N. F. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 57, no. 7, pp. 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.049>
 42. 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>
 43. Marrouche N. F., Brachmann J., Andresen D., Siebels J., Boersma L., Jordaens L., Merkely B., Pokushalov E., Sanders P., Proff J., Schunkert H., Christ H., Vogt J., Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, no. 5, pp. 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal707855>
 44. Lip G. Y., Halperin J. L. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am. J. Med.*, 2010, vol. 123, no. 6, pp. 484–488. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.013>
 45. Glotzer T. V., Daoud E. G., Wyse D. G., Singer D. E., Ezekowitz M. D., Hilker C., Miller C., Qi D., Ziegler P. D. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2009, vol. 2, no. 5, pp. 474–480. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>
 46. Healey J. S., Connolly S. J., Gold M. R., Israel C. W., Van Gelder I. C., Capucci A., Lau C. P., Fain E., Yang S., Bailleul Ch., Morillo C. A., Carlson M., Themeles E., Kaufman E. S., Hohnloser S. H. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 2, pp. 120–129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal1105575>
 47. Brambatti M., Connolly S. J., Gold M. R., Morillo C. A., Capucci A., Muto C., Lau C. P., Van Gelder I. C., Hohnloser S. H., Carlson M., Fain E., Nakamya J., Mairesse G. H., Halytska M., Deng W. Q., Israel C. W.,

- Healey J.S. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 21, pp. 2094–2099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>
48. Ip J., Waldo A.L., Lip G.Y., Rothwell P.M., Martin D.T., Bersohn M.M., Choucair W.K., Akar J.G., Wathen M.S., Rohani P., Halperin J.L. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort. *Am. Heart J.*, 2009, vol. 158, no. 3, pp. 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.002>
 49. Martin D.T., Bersohn M.M., Waldo A.L., Wathen M.S., Choucair W.K., Lip G.Y.H., Ip J., Holcomb R., Akar J.G., Halperin J.L. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation. *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 26, pp. 1660–1668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv115>
 50. Dubrey S., Pollak A., Skinner M., Falk R.H. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br. Heart J.*, 1995, vol. 74, no. 5, pp. 541–544. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.5.541>
 51. Nattel S. Close connections between contraction and rhythm: a new genetic cause of atrial fibrillation/ cardiomyopathy and what it can teach us. *Eur. Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 35–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw457>
 52. Fuster V., Gersh B.J., Giuliani E.R., Tajik A.J., Brandenburg R.O., Frye R.L. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1981, vol. 47, no. 3, pp. 525–531. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(81\)90534-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90534-8)
 53. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C.A., Garfinkle M., Yusuf S., Connolly S.J. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 45, no. 11, pp. 1832–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.070>
 54. Kishlay A.K., Mooss A.N., Hee T.T., Mohiuddin S.M. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am. Heart J.*, 2006, vol. 152, no. 2, pp. 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.01.007>
 55. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 22, pp. 2700–2706. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2700>
 56. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 14, pp. 1309–1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
 57. Wang Z., Zhang Y., Gao M., Wang J., Wang Q., Wang X., Su L., Hou Y. Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, 2011, vol. 31, no. 11, pp. 1051–1062. <https://doi.org/10.1592/phco.31.11.1051>
 58. Sai C., Li J., Ruiyan M., Yingbin X. Atorvastatin prevents postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Hellenic J. Cardiol.*, 2019, vol. 60, no. 1, pp. 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.12.012>
 59. Calder P.C. N-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J. Clin. Nutr.*, 2006, vol. 83, 6 Suppl, pp. 1505–1519. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1505S>
 60. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F., Lamberti F., Loricchio M.L., De Ruvo E., Meo A., Pandozi C., Stai-bano M., Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 45, no. 10, pp. 1723–1728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.079>
 61. Al-Shawabkeh Z., Al-Nawaesah K., Abu Anzeh R., Al-Odwan H., Azyoud W., Al-Rawashdeh B., Al-taani H. Use of short-term steroids in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Saudi Heart Assoc.*, 2017, vol. 29, no. 1, pp. 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2016.03.005>
 62. 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>
 63. Putzu A., Daems A.-M., Lopez-Delgado J.C., Giordano V.F., Landoni G. The Effect of Vitamin C on Clinical Outcome in Critically Ill Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit. Care Med.*, 2019, vol. 47, no. 6, pp. 774–783. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003700>
 64. Lemola K., Desjardins B., Sneider M., Case I., Chugh A., Good E., Han J., Tamirisa K., Tsemo A., Reich S., Tschopp D., Igic P., Elmouchi D., Bogun F., Pelosi F., Kazerooni E., Morady F., Oral H. Effect of left

- atrial circumferential ablation for atrial fibrillation on left atrial transport function. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 9, pp. 923–928. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.06.026>
65. Verma A., Kilicaslan F., Adams J. R., Hao S., Beheiry S., Minor S., Ozduran V., Elayi S. C., Martin D. O., Schweikert R. A., Saliba W., Thomas J. D., Garcia M., Klein A., Natale A. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006, vol. 17, no. 7, pp. 741–746. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00488.x>
 66. Belen E., Ozal E., Pusuroglu H. Association of the CHA₂DS₂-VASc score with left atrial spontaneous echo contrast: a cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Heart Vessels*, 2016, vol. 31, no. 9, pp. 1537–1543. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0759-9>
 67. Ha A. C. T., Hindricks G., Birnie D. H., Verma A. Long-term oral anticoagulation for patients after successful catheter ablation of atrial fibrillation: is it necessary? *Curr. Opin. Cardiol.*, 2015, vol. 30, no. 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000121>
 68. Nattel S., Opie L. H. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9506, pp. 262–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68037-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68037-9)

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 II*

S. M. Yashin¹, Yu. V. Shubik²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6–8, ul. Lva 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 II. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 1, pp. 38–62. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.104> (In Russian)

Atrial fibrillation is based on various forms of congenital and acquired pathology. When choosing a method of treatment, it is important to understand not only the causes of arrhythmia in a particular patient, but also the features of its mechanism and progression factors. Obviously, there is a difference in the mechanisms of paroxysmal and nonparoxysmal forms of atrial fibrillation. Criteria and methods for assessing the stage of possible reverse structural and functional changes in the atria after stabilization of the heart rate are of great clinical importance. The second part of the review reflects the immediate causes of atriopathy, including heart amyloidosis, mutations of the natriuretic peptide precursor A, hereditary myodystrophia, heart failure, obstructive sleep apnea, drug effect, myocarditis, genetic disorders of repolarization, aging, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, heart defects, atrial fibrillation itself. Qualitative and quantitative methods of atrial fibrosis evaluation are described, as well as the possibilities of reverse remodeling. The potential role of fibrosis as a direct cause of systemic thromboembolism and ischemic stroke in atrial fi-

* First part of the article see: 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)

brillation patients is considered. Ways of atriopathy prevention and treatment are discussed. An algorithm for assessing the severity of atriopathy and the probability of maintaining sinus rhythm are presented.

Keywords: anticoagulants, atriopathy, inflammation, stroke, cardiomyopathy, catheter ablation, left atrium, 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