

Снежицкий В.А., Отливанова О.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Snezhitskiy V., Otlivanova O.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Патофизиологические механизмы фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью

The pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation
in patients with hypertension and heart failure

Резюме

Статья посвящена фибрилляции предсердий, а именно при сочетании с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. В обзоре описана эпидемиология и медико-социальная значимость фибрилляции предсердий, отражено современное понимание процессов ремоделирования миокарда предсердий и желудочков, показана общность факторов риска и патофизиологических механизмов развития фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, приведены данные взаимного отягощения коморбидности этих заболеваний.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Abstract

The article is devoted to atrial fibrillation combined with hypertension and chronic heart failure. The review describes epidemiology, medical and social significance of atrial fibrillation. It reflects current understanding of the processes of remodeling of the atria and ventricles, shows common risk factors and pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation, hypertension and heart failure, and presents the data on mutual aggravation of comorbidity of these disorders.

Keywords: atrial fibrillation, atrial remodeling, hypertension, chronic heart failure.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым устойчивым нарушением сердечного ритма и характеризуется быстрой и неупорядоченной деполяризацией предсердий, приводящей к дезорганизованным сокращениям предсердного миокарда [1].

ФП страдает около 1% общей популяции [2]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом [3, 4] и достигает 25% к 40 годам [5]. Согласно исследованию ATRIA (Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation) прогнозируется, что число пациентов страдающих ФП, к 2050 г. увеличится в 2,5 раза и превысит в Европе 5,5 млн человек. Последствия ФП, прежде всего снижение продолжительности жизни и высокий тромбоземболический риск, дают значимый рост финансовых затрат системы здравоохранения. В связи с прогрессирующим старением населения, увеличением распространенности хронических сердечно-сосудистых заболеваний и доступностью суточного мониторинга ЭКГ число госпитализаций по поводу ФП за последние два десятилетия возросла на 66% и составила треть всех госпитализаций по поводу аритмий [6]. Рост распространенности ФП с увеличением возраста пациентов связан не только с кумуляцией заболеваний провоцирующих возникновение ФП, но и со «старением» миокарда. Это сложный процесс, включающий прогрессирующее снижение функции сердца вследствие желудочкового и предсердного ремоделирования. Изменение структуры миокарда обусловлено сокращением числа кардиомиоцитов, изменением ориентации миофибрилл, пролиферацией сердечных фибробластов и избыточным отложением коллагена. Прогрессивный фиброз является отличительным признаком старения миокарда, что подтверждается результатами исследований у людей и животных [7]. Возрастные изменения миокарда сопровождаются хронической активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, избытком бета-адренергического влияния, нарушением внутриклеточного кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов и их апоптозом [8].

Актуальность проблемы усиливается сложностью лечения ФП. Удержание ритма после восстановления в среднем не превышает 40% [9]. А у каждого шестого пациента впервые выявленная ФП в течение года становится хронической [10]. Наиболее неблагоприятным периодом в течении ФП является ее прогрессирование. В этот период смертность увеличивается в 2 раза, госпитализация – на 71%, а риск инфаркта миокарда – в 5 раз [11]. Учитывая медико-социальную значимость этого заболевания, во всем мире идет поиск путей влияния на развитие, течение и предотвращение осложнений ФП. К средствам, замедляющим прогрессирование ФП, относят антиаритмические препараты IC класса, в то время как дигоксин достоверно ускоряет переход ФП в хроническую форму. Основой профилактики ФП является компенсация и контроль заболеваний, ассоциированных с развитием этой аритмии, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

■ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

АГ является самым распространенным заболеванием сопутствующим ФП. По разным данным от 60% до 80% пациентов с ФП страдают АГ [12]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ 2013 г. отдельная глава посвящена ФП. Эксперты отмечают, что фактором риска развития ФП является

даже высокое нормальное артериальное давление [13]. Исследование ARIC показало, что среди всех предикторов возникновения ФП, включающих курение, сахарный диабет, избыточный вес/ожирение и предшествующее заболевание сердца, наибольший вклад вносят АГ или высокое нормальное артериальное давление [14]. Ряд исследований выявил связь между возникновением ФП и уровнем систолического, диастолического и особенно пульсового артериального давления [15], но его пороговый уровень для прогнозирования ФП так и не был определен. Течение АГ при присоединении пароксизмальной ФП характеризуется выраженным нарушением циркадных колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений, даже после восстановления синусового ритма [16]. АГ не только способствует возникновению ФП, но и достоверно повышает вероятность развития инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с данной аритмией [17].

Длительно текущая и неадекватно контролируемая АГ приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая сама по себе является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У лиц с ГЛЖ общая смертность увеличивается в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин – в 8 раз [18]. Фремингемское и Корнельское исследования показали, что у пациентов с ГЛЖ риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений повышается независимо от возраста, пола и других факторов риска. К развитию ГЛЖ при АГ приводит длительная прессионная перегрузка камер сердца. Это провоцирует выработку ангиотензина II и эндотелина, активирует $\alpha 1$ -адренорецепторы и запускает киназный каскад. В результате избыточного образования белков развивается гипертрофия кардиомиоцитов. В это же время нарушается работа помпы саркоэноплазматической кальциевой АТФ-азы и уменьшается отток ионов кальция с развитием кальциевой контрактуры. В результате формируется концентрическая гипертрофия миокарда [19]. Также в развитии гипертрофии миокарда большую роль играет состояние внеклеточного матрикса. Это система, в которой под контролем матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов постоянно происходят процессы синтеза и деградации коллагена. При избытке ангиотензина II активируется выработка альдостерона в тканях сердца с избыточной аккумуляцией коллагена I и III типов, развитием интерстициального фиброза и повышением миокардиальной жесткости желудочков [20]. Вследствие постепенного увеличения жесткости миокарда развивается диастолическая дисфункция левого желудочка и риск развития ФП увеличивается в пятькратно [21]. Присутствие ФП в свою очередь усиливает фибротические изменения в миокарде желудочков. Путем анализа результатов магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии установлено, что фиброзная трансформация миокарда желудочков при ФП более выражена, чем при синусовом ритме. Она значительно обширнее при постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной [22], а также коррелирует с высокой частотой сердечных сокращений [23].

■ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ

ФП значительно нарушает функцию предсердий и предсердно-желудочковую синхронность. В норме механическая функция левого предсердия включает три последовательные фазы:

- фаза резервуара, включающая наполнение левого предсердия из легочных вен во время систолы желудочка;
- фаза проведения, которая характеризуется пассивным наполнением левого желудочка кровью по градиенту давления во время диастолы;
- фаза активного наполнения, обусловленная систолой предсердия и изгнанием крови в левый желудочек в позднюю диастолу [24].

Систолическая функция левого предсердия зависит от преднагрузки, постнагрузки и сократимости. В отсутствие эффективной систолы предсердий при фибрилляции пассивное наполнение увеличивает свой вклад в общее наполнение левого желудочка. Насосная функция левого предсердия во многом зависит от сократительной функции левого желудочка. Постнагрузка левого предсердия определяется эластическими свойствами миокарда левого желудочка и давлением тока крови нисходящего через митральный клапан. Следовательно, при повышении давления в левом желудочке вследствие диастолической дисфункции ретроградно оно растёт и в левом предсердии [25]. Кардиомиоциты предсердий практически не способны гипертрофироваться, они преимущественно дистрофируются с последующим избыточным образованием соединительной ткани и увеличением удельного веса внеклеточного матрикса [26].

В возникновении и поддержании ФП значительную роль играет функциональное, морфологическое и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий. Короткие пароксизмы ФП с первых минут присутствия аритмии вызывают обратимые изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция, активности ионных насосов и фосфорилирования ионных каналов. В результате возникает нарушение функциональных и метаболических свойств миокарда предсердий – основа для развития электрофизиологического ремоделирования. Одновременно с функциональным начинается и морфологическое ремоделирование предсердий, которое проходит последовательные стадии в зависимости от продолжительности присутствия ФП. В течение первых дней фибрилляции под влиянием гипоксии, электролитных нарушений и перегрузки предсердий давлением снижается тонус миокарда, нарушается систолическая функция предсердий и развивается их дилатация. Так, у пациентов с персистирующей формой ФП наблюдается значимое увеличение показателей объема и геометрических размеров левого предсердия, а показатели фракции выброса левого предсердия достоверно уменьшаются [27]. Определено даже понятие «критического порога» увеличения размеров левого предсердия, после преодоления которого остановить развитие ФП невозможно. Это объясняется прежде всего тем, что значительные размеры левого предсердия позволяют расположиться в его стенках большому числу «малых кругов» re-entry и соответственно повышается вероятность возникновения и поддержания ФП. «Критическими» раз-

мерами изолированной дилатации левого предсердия, после которой обязательно присоединится дилатация правого предсердия, служат величины 4,2x4, 4x4,7 см. Превышение этих размеров сопровождается ухудшением клинического состояния пациента и служит неблагоприятным фактором прогрессирования ХСН и присоединением ФП [28]. Выраженность этих изменений возрастает с увеличением времени присутствия фибрилляции.

При персистенции ФП в течение нескольких недель нарушаются структура и свойства специфических белков ионных каналов сарколеммы. Эти изменения обратимы лишь частично и долго сохраняются после восстановления синусового ритма, так как возникают в результате нарушения структуры РНК и экспрессии генов. Гистологически процесс ремоделирования предсердий сочетается с хроническим воспалением миокарда [29]. Независимо от того, является ли ФП причиной или следствием воспалительного процесса, она протекает с окислительным стрессом и инфильтрацией миокарда воспалительными клетками (макрофагами). Воспаление усугубляется активацией NADPH-оксидазы посредством влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Доказана роль различных воспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей альфа, моноцитарный хемоаттрактант-1 и др.) в прогрессировании ФП от пароксизмального течения к хроническому и в развитии рецидивов после кардиоверсии [30]. Мета-анализ 7 исследований пациентов с ФП после радиочастотной абляции подтвердил прогностическую роль С-реактивного белка в возникновении рецидива ФП [31].

При длительности ФП более месяца начинает прогрессировать фиброз, который в комплексе с дилатацией предсердий усиливает механо-электрические изменения в проводящих путях и миокарде. Электрофизиологическое ремоделирование – основа ФП – характеризуется локальным замедлением проведения импульса, неоднородной клеточной анизотропией (более быстрое проведение вдоль длинной оси мышечных волокон по сравнению с проведением в поперечном направлении), различным временем продолжительности эффективного рефрактерного периода в соседних участках предсердий, наличием фрагментированной предсердной активности и повторных ответов при стимуляции миокарда [32, 33]. Степень выраженности фиброза и сохранение ФП тесно коррелируют между собой [34]. Выраженный фиброз предсердий ассоциируется с более частыми пароксизмами ФП, трансформацией аритмии в постоянную форму и снижением эффективности антиаритмической терапии [35]. Среди различных факторов, регулирующих процесс формирования фиброза, ангиотензин II и фактор роста опухолей β -1 (TGF- β 1) наиболее сильно стимулируют процесс образования коллагена сердечными фибробластами [36]. Важно и то, что TGF- β 1, кроме активации фибробластов и коллагеногенеза, также индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. Отмечено, что ангиотензин II не способен вызывать гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз в отсутствие TGF- β 1, однако он регулирует синтез TGF- β 1, процессы фосфорилирования и выработку профибротического фактора – эндотелина-1. TGF- β 1, в свою очередь, может напрямую стимулировать образование рецепторов 1 типа к ангиотензину II [37]. В комбинации с альдостероном ангиотен-

зин II усиливает оксидативный стресс и воспаление путем активации NADPH-оксидазы [38]. Дальнейшее прогрессирование фиброза формирует порочный круг – фибрилляция порождает и поддерживает фибрилляцию.

■ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Прогрессирующий фиброз и жировые отложения в миокарде при ФП приводят к снижению сократительной способности предсердий, потере предсердного вклада в наполнение левого желудочка и развитию ХСН. Тесная связь между ФП и ХСН подтверждается общими факторами риска: АГ, курение, ожирение, сахарный диабет, почечная недостаточность, апноэ сна и ишемическая болезнь сердца. ФП увеличивает риск развития ХСН в 3 раза. Потеря систолы предсердий приводит к уменьшению наполнения желудочков и снижению сердечного выброса на 25% [39].

С другой стороны, структурные и нейрогуморальные изменения при ХСН способствуют возникновению и прогрессированию ФП. При сердечной недостаточности также наблюдается увеличение давления наполнения, постнагрузки предсердий и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это способствует развитию атриомегалии, фиброза и, как следствие, проаритмогенного ремоделирования [40]. Несмотря на общность механизмов, стимулирующих синтез коллагена, выраженность фиброза предсердий и желудочков при ФП у одного и того же пациента может различаться. Это связано с большей чувствительностью предсердных фибробластов к ангиотензину II и эндотелину-1 и с дополнительной активацией последних местными предсердными факторами. Кроме того, меньшая толщина миокарда предсердий позволяет раньше проявиться признакам фиброза. Однако при сопутствующих АГ коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности фиброз миокарда желудочков может опережать изменения в предсердиях [41].

Признаки ХСН наблюдаются у трети пациентов с пароксизмальной ФП и у половины пациентов с персистирующей и постоянной ФП. Согласно Фраммингемскому исследованию у 41% пациентов ХСН предшествовала развитию ФП, у 38% – первой возникла ФП, а у 21% – эти заболевания развились одновременно [42]. Вне зависимости от последовательности развития этих нозологий прогноз для пациента значительно ухудшается [43].

По различным данным от 50% до 80% пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка. В клинической практике пациенты с ФП и АГ без других значимых заболеваний мышечного и клапанного аппарата сердца в подавляющем большинстве имеют ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка [44]. Традиционно ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка уделяется более пристальное внимание, так как смертность таких пациентов через год составляет 10–15%, что выше смертности пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (5–8%). Однако через 3 года смертность в обеих группах возрастает и становится одинаковой, достигая 40% [45]. Известно, что на фоне

лечения прогноз пациентов с систолической сердечной недостаточностью доказанно улучшается. Но нет ни одного масштабного исследования, показавшего улучшение долгосрочных результатов при лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [46]. Кроме того, исследования, как правило, не включают отдельную группу пациентов с ФП, а выводы либо распространяются на эту когорту автоматически, либо формируются путем ретроспективного анализа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних 20 лет совершили прорыв в понимании механизмов развития ФП. Однако многие звенья патогенеза данной аритмии требуют дальнейшего изучения, в том числе и влияние коморбидности с АГ и ХСН. Это позволит улучшить прогноз пациентов с ФП путем формирования правильной стратегии лечения, основанной на патогенетически обусловленной оценке риска возникновения и прогрессирования ФП, АГ и ХСН и конверсии ФП в стойкий синусовый ритм.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bokeriya L., Shengeliya L. (2014) Mehanizmy fibrillyacii predserdij: ot idej i gipotez ke'ffektivnomu ponimaniyu problemy [Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to effective understanding of the problem]. *Annaly aritmologii*, vol. 1, no 11, pp. 4–14.
2. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. (1998) Prevalence; incidence; prognosis; and predisposing conditions for AF: population based estimates. *Am J Cardiol*, vol. 82, no 8, pp. 2–9.
3. Naccarelli G., Johnston S., Lin J., Patel P., Schulman K. (2010) Cost burden of cardiovascular hospitalization and mortality in ATHENA-like patients with atrial fibrillation/atrial flutter in the United States. *Clin Cardiol*, vol. 33, no 5, pp. 270–279.
4. Anter E., Jessup M., Callans D. (2009) Atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*, vol. 119, no 18, pp. 2516–2525.
5. Lloyd-Jones D., Wang T., Leip E., Larson M., Levy D., Vasan R., D'Agostino R., Massaro J., Beiser A., Wolf P., Benjamin E. (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, vol. 110, no 9, pp. 1042–1046.
6. Go A., Hylek E., Phillips K., Chang Y., Henault L., Selby J., Singer D. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, vol. 285, no 18, pp. 2370–2375.
7. Neilan T., Coelho-Filho O., Shah R., Abbasi S., Heydari B., Watanabe E., Chen Y., Mandry D., Pierre-Mongeon F., Blankstein R. (2013) Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *J Am Coll Cardiol Img*, vol. 6, no 6, pp. 672–683.
8. Li Q., Liu X., Wei J. (2014) Ageing related periostin expression increase from cardiac fibroblasts promotes cardiomyocytes senescent. *Biochem Biophys Res Comm*, vol. 452, no 3, pp. 497–502.
9. Hendriks J., Crijns H., Tieleman R., Vrijhoef H. (2013) The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol*, vol. 168, no 2, pp. 1422–1428.
10. Nieuwlaat R., Prins M., Le Heuzey J., Vardas P., Aliot E., Santini M., Widdershoven J., Baur L., Lévy S., Crijns H. (2008) Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*, vol. 29, no 9, pp. 1181–1189.
11. De Vos C., Breithardt G., Camm A., Dorian P., Kowey P., Le Heuzey J., Naditch-Brulé L., Prystowsky E., Schwartz P., Torp-Pedersen C., Weintraub W., Crijns H. (2012) Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*, vol. 163, no 5, pp. 887–93.

12. Le Heuzey J, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Merioua I, Prystowsky (2010) The Record AF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, vol. 105, no 5, pp. 687–693.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, vol. 31, no 7, pp. 1281–1357.
14. Huxley R, Lopez F, Folsom A, Agarwal S, Loehr L, Soliman E, Macle hose R., Konety S., Alonso A. (2011) Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, vol. 123, no 14, pp. 1501–1508.
15. Conen D., Tedrow U., Koplan B., Glynn R., Buring J., Albert C. (2009) Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*, vol. 119, no 16, pp. 2146–2152.
16. Snezhickij V., Pelesa S. (2009) Skorost' utrennego pod'ema chastoty serdechnyh sokrashhenij kak pokazatel' narusheniya ritma u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [The speed of morning rise in heart rate as an indicator of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension]. *Clinical medicine*, vol. 87, no 4, pp. 28–32.
17. Camm A., Kirchhof P., Lip G., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S., Kolh P., Le Heuzey J., Ponikowski P., Rutten F. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association¹; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC Committee for Practice Guidelines. *Europace*, vol. 12, no 10, pp. 1360–1420.
18. Sundström J., Lind L., Arnlöv J., Zethelius B., Andrén B., Lithell H. (2001) Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*, vol. 103, no 19, pp. 2346–2351.
19. Razeghi P., Taegtmeyer H. (2006) Hypertrophy and atrophy of the heart: the other side of remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1080, pp. 110–119.
20. Pristrom M., Artyushhik V., Semenkov I. (2013) *Left ventricular hypertrophy*. Ucheb.-metod. Posobie, Minsk: BelMAPO, pp. 1–27.
21. Rosenberg M., Manning W. (2012) Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*, vol. 126, no 19, pp. 2353–2362.
22. Sasaki N., Okumura Y., Watanabe I., Nagashima K., Sonoda K., Kogawa R., Takahashi K., Iso K., Ohkubo K., Nakai T., Hiro T., Hirayama A. (2014) Transthoracic echocardiographic backscatter-based assessment of left atrial remodeling involving left atrial and ventricular fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, vol. 176, no 3, pp. 1064–1066.
23. Chrysostomakis S., Karalis K., Simantirakis E., Koutsopoulos A., Mavrakis H., Chlouverakis G., Vardas P. (2007) Angiotensin II Type 1 Receptor Inhibition Is Associated with Reduced Tachyarrhythmia-Induced Ventricular Interstitial Fibrosis in a Goat Atrial Fibrillation Model. *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 21, no 5, pp. 357–365.
24. Bokeriya L., Bokeriya O., Dzhobava E. (2015) Funkcional'naya mitral'naya regurgitaciya pri fibrillyacii predserdij [Functional mitral regurgitation in atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, vol. 12, no 3, pp. 132–140.
25. Burstein B., Nattel S. (2008) Atrial Fibrosis: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, no 8, pp. 802–809.
26. Platonov P., Mitrofanova L., Orshanskaya V. (2011) Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no 21, pp. 2225–2232.
27. Snezhickij V., Yackevich E. (2012) Osobennosti strukturno-funkcional'nogo remodelirovaniya miokarda u pacientov s paroksizmal'noj i persistiruyushhej formami fibrillyacii predserdij [Features of structural and functional myocardial remodeling in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation]. *Journal of the Grodno State Medical University*, vol. 40, no 4, pp. 5–8.
28. Volkova H., Drapkina O. (2006) Rol' dilatacii levogo predserdiya v vozniknovenii fibrillyacii predserdij [The role of the left atrium dilatation in the occurrence of atrial fibrillation]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, vol. 5, no 1, p. 74.
29. Snezhickij V., Bubeshko D. (2015) Rol' vospaleniya v patogeneze fibrillyacii predserdij [The role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation]. *Cardiology in Belarus*, vol. 42, no 4, pp. 129–139.

30. Hu Y., Chen Y., Lin Y., Chen S. (2015) Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *NatRevCardiol*, vol 12, no 4, pp. 230–243.
31. Jiang Z., Dai L., Song Z., Li H., Shu M. (2013) Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *ClinCardiol*, vol. 36, no 9, pp. 548–554.
32. Kochladze N. (2004) *Functions and features of atrial remodeling in patients with atrial fibrillation* (PhD Thesis), Moscow: Nauch. centr serdechno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN.
33. Bokeriya L., Filatov A., Kovalev A. (2004) Vliyanie ishodnyh parametrov e'lektromehaničeskogo remodelirovaniya levogo predserdiya na e'ffektivnost' radiochastotnoj ablacii u pacientov s različnymi formami fibrillyacii predserdij. [Effect of the initial parameters of the electromechanical remodeling of the left atrium on the radio-frequency ablation effectiveness in patients with different forms of atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, vol. 11, no 2, pp. 118–129.
34. Everett T., Olgin J. (2007) Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, vol. 4, no 3, pp. 24–27.
35. Corradi D. (2014) Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *CardiovascPathol*, vol. 23, no 2, pp. 71–84.
36. Leask A. (2010) Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*, vol. 106, no 11, pp. 1675–1680.
37. Heger J., Warga B., Meyering B., Abdallah Y., Schlüter K., Piper H., Euler G. (2011) TGF β receptor activation enhances cardiac apoptosis via SMAD activation and concomitant NO release. *J CellPhysiol*, vol. 226, no 10, pp. 2683–2690.
38. Sciarretta S., Paneni F., Palano F., Chin D., Tocci G., Rubattu S., Volpe M. (2009) Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. *ClinSci*, vol. 116, no 6, pp. 467–477.
39. Deedwania P., Lardizabal J. (2010) Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med*, vol. 123, no 3, pp. 198–204.
40. Lalani G., Schricker A., Gibson M., Rostamian A., Krummen D., Narayan S. (2012) Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. *J Am CollCardiol*, vol. 59, no 6, pp. 595–606.
41. Dzheshka M., Lip G., Snezhitskiy V., Shantsila E. (2015) Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American college of cardiology*, vol. 66, no 8, pp. 943–959.
42. Chiang C., Naditch-Brule L., Murin J., Goethals M., Inoue H., O'Neill J., Silva-Cardoso J., Zharinov O., Gamra H., Alam S., Ponikowski P., Lewalter T., Rosenqvist M., Steg P. (2012) Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *CircArrhythmElectrophysiol*, vol. 5, no 4, pp. 632–639.
43. Mamas M., Caldwell J., Chacko S., Garratt C., Fath-Ordoubadi F., Neyses L. (2009) A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, vol. 11, no 7, pp. 676–683.
44. Lip G., Laroche C., Popescu M., Rasmussen L., Vitali-Serdoz Dan G., Kalarus Z., Crijns H., Oliveira M., Tavazzi L., Maggioni A., Boriani G. (2015) Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail*, vol. 17, no 6, pp. 570–582.
45. Drapkina O., Ashihman Ya. (2009) Hroničeskaya serdechnaya nedostatočnost' s sohranenoj frakciej vybroša: patofiziologiya, diagnostika, strategii lečeniya [Chronic heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, treatment strategies]. *Cardiology*, vol. 49, no 9, pp. 90–95.
46. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M., Jaarsma T., Kober L., Lip G., Maggioni A., Parkhomenko A., Pieske B., Popescu B., Ronnevik P., Rutten F., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P., Voors A., Zannad F., Zeiher A. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *EurHeartJ*, vol. 33, no 14, pp. 1787–1847.