

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С., Коровин А.Е.

УДК: 616.125.2-089:616.12-008.331.1

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Резюме

Статья посвящена актуальным вопросам патогенеза ремоделирования левого предсердия при эссенциальной артериальной гипертензии. В настоящем обзоре приведены данные мировой литературы и результаты собственных исследований авторов применительно к влиянию гемодинамических, нейрогуморальных факторов на структурно-функциональное состояние, электрофизиологические процессы в левом предсердии при эссенциальной гипертензии. Особое внимание уделено субклиническому воспалению в ткани левого предсердия как важному фактору увеличения и функциональных расстройств со стороны этой камеры сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, левое предсердие, ремоделирование, патогенез.

MODERN IDEAS ABOUT MECHANISMS OF LEFT ATRIUM REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION

Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Zobnina M.P., Talantzeva M.S., Korovin A.E.

The paper is devoted to actual questions of left atrium remodeling pathogenesis in essential arterial hypertension. To the review the modern data of world literature and results of own authorial investigations concerning of haemodynamic, neurohumoral factors impact to in left atrial morpho-functional condition and electrophysiologic processes in essential hypertension are driven. The special attention is spared to subclinical inflammation in left atrial tissue as important factor of enlargement and functional disturbances of this heart camera.

Keywords: essential hypertension, left atrium, remodeling, pathogenesis.

Артериальная гипертензия (АГ) – лидирующий фактор риска преждевременной смерти. По данным экспертов ВОЗ, АГ выступает в качестве причины 54% сердечно-сосудистых летальных исходов [33]. В РФ более 40% взрослого населения имеет повышенный уровень артериального давления. АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в стране [8]. Зачастую протекая бессимптомно, АГ наносит весомый ущерб состоянию здоровья человека. Результаты крупных обсервационных исследований, внедрение новых методов диагностики побудили клиницистов сформировать принципиально новый взгляд на понимание сущности структурно-функциональных изменений системы кровообращения при данном заболевании. Обусловленное системной гипертензией ремоделирование сердца представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс комплексного нарушения его структуры и функции, включая изменения геометрических характеристик камер сердца, гемотранспортных возможностей, электрофизиологических свойств. К настоящему времени выполнен ряд исследований по изучению клинко-анатомических особенностей левых камер сердца, в частности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации левого предсердия (ЛП).

Патогенез ремоделирования сердца при АГ неоднороден. Не представляется возможным объяснить выраженную вариабельность структурно-функциональных и электрических изменений, возникающих в ЛП, с позиций только лишь нагрузки давлением. Большую роль играют активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в динамике размера, формы

и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Модель развития дилатации ЛП предполагает следующие основные механизмы: изменение структуры кардиомиоцитов, возрастание соединительнотканного компонента миокарда, расширение полости ЛП, электрическое ремоделирование, ухудшение гемотранспортной функции.

Вклад гемодинамических факторов в формирование структурно-функциональных изменений ЛП

Гемодинамические условия, создаваемые при неотъемлемом участии собственно нагрузки давлением, оказывают сильное влияние на изменение морфофункциональных свойств ЛП. В проспективном исследовании Manitoba [27] было показано, что у пациентов с АГ, на фоне закономерно формирующейся дилатации ЛП, риск развития мерцательной аритмии в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных субъектов. В многоцентровом исследовании LIFE исходные величины САД являлись также важной детерминантой увеличения размера ЛП и возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Так, с возрастанием САД на каждые 10 мм рт. ст. риск выявления ФП в ходе исследования увеличивался на 6% [47]. Аналогичный результат был получен и на достаточно массивном материале наблюдения 11140 пациентов в проспективном исследовании ADVANCE [19].

АГ сопровождается нарушением диастолической функции ЛЖ, структурными изменениями ЛП (дилатацией), замедлением скорости атриальной проводимости, создающими благоприятные предпосылки для ФП [9]. ГЛЖ ассоциируется с увеличением ригидности стенок

ЛЖ и ухудшением его диастолического расслабления. Возникающее вследствие этого повышение давления в полости ЛП способствует его дилатации.

Нами было проанализировано 1116 историй болезни пациентов с эссенциальной АГ 1–3 степени, средний возраст которых составил 57 лет. У 46% пациентов наблюдался увеличенный индексированный по площади поверхности тела объем ЛП ($31 \pm 5,5$ мл/м²), а у 54% – нормальный ($22 \pm 3,2$ мл/м²). Лица с нормальным объемом ЛП характеризовались достоверно меньшими величинами индекса массы миокарда ЛЖ, чем пациенты с увеличенным объемом ЛП (124 ± 15 и 150 ± 31 г/м² соответственно, $p < 0,001$).

Увеличение объемно-весовых показателей левых отделов сердца часто наблюдается при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Аккумуляция коллагена, обнаруживаемая в гипертрофированном ЛЖ пациентов с АГ, усиливает жесткость миокарда и изменяет электрическую активность [38]. ГЛЖ и дилатация ЛП при системной гипертензии различного генеза находятся во взаимоотношениях. С одной стороны доказано, что повышенная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – независимый предиктор увеличения ЛП и развития мерцательной аритмии [46]. С другой стороны известно, что у пациентов с АГ раньше, чем в общей популяции возникает дилатация ЛП. Увеличение полости ЛП, как правило, предшествует ГЛЖ и служит следствием повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и его диастолической дисфункции [22].

В ряде крупных исследований, таких как, в частности, CHS [39] и Фремингемского исследования [25], была установлена роль увеличения полости ЛП у больных АГ как предвестника ФП. Пациенты, участники исследования RIUMA, у которых развилась ФП, имели значимо большие размеры ЛП по данным ЭхоКГ и большую продолжительность зубца Р на ЭКГ по сравнению с лицами без нарушений ритма. Диаметр ЛП сохранил свою предсказывающую ценность в отношении прогноза ФП даже после уравнивания больных АГ по величине ММЛЖ [46].

Для больных с выраженной дилатацией ЛП характерно замедление скорости потока крови через митральное кольцо в момент сокращения этой камеры сердца [40]. Подобный феномен отражает сниженную систолическую функцию ЛП [41]. В соответствии с законом Франка-Старлинга, сократительная функция ЛП при его умеренном расширении возрастает. Однако чрезмерное увеличение полости этой камеры сердца неизбежно влечет за собой развитие дисфункции [10]. Перестройка кардиомиоцитов, наблюдаемая в ЛП при АГ, изначально направленная на увеличение его сократительной способности, определенно предрасполагает к гипертрофии предсердного миокарда. Учитывая анатомические особенности стенок ЛП, слабость мышечного компонента, гипертрофия быстро переходит в стадию дилатации. Структурные изменения в миокарде ЛП на фоне агрессии гемодинамических факторов включают: изменение

формы кардиомиоцитов, нарушение их сегментации, скоординированности и расположения в стенке ЛП, апоптоз клеток, интерстициальный фиброз и гипертрофию оставшихся рабочих миоцитов.

Молекулярные механизмы ремоделирования ЛП

Ремоделирование сердца представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс, сопровождающийся повышением уровня общего белкового синтеза, усилением цитоскелета, изменением экспрессии ряда генов, биоэнергетических процессов. Цитоскелет кардиомиоцитов включает строго упорядоченную актомиозиновую сократительную систему и не менее организованный опорный клеточный каркас, состоящий из микротрубочек и промежуточных филаментов. Ремоделирование ЛП сопровождается изменением изоформного состава ряда структурных и регуляторных белков. Было отмечено повышение экспрессии тубулина и десмина, приводящее к увеличению прочности волокон, с одной стороны, и затруднению актомиозинового сокращения по мере накопления белков – с другой. В экспериментально дилатированном ЛП отмечена реэкспрессия некоторых эмбриональных сигнальных и структурных белков – активаторов клеточного цикла и некоторых сократительных гладкомышечных и немышечных белков [45]. Изменения в энергетическом обмене кардиомиоцитов проявляются в активации β -окисления жирных кислот и вытеснении метаболитов глюкозы из митохондрий, характеризуя снижение активности процесса гликолиза в цитоплазме. Недостаточность энергосистемы кардиомиоцитов сопровождается нарушениями мембранного транспорта кальция, в частности Са-АТФазного ионного насоса саркоплазматического ретикулума, что проявляется в избыточном накоплении кальция внутри клеток [36]. Возникающее падение сократительной способности миокарда сочетается с ригидностью кардиомиоцитов [11]. Избыток внутриклеточного кальция, активируя некоторые фосфолипазы и способствуя тем самым разрушению клеточных мембран, накоплению вредных поверхностно активных лизолейцинов, ассоциирован с нарушением функционирования адренергических нейронов миокарда и электропроводения. Замыкая порочный круг, недостаточность энергосистемы способствует прогрессированию ремоделирования миокарда [12].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли неспецифического воспалительного процесса в ремоделировании миокарда ЛП у больных АГ. Ряд исследователей сообщают о повышенной секреции провоспалительных цитокинов у больных артериальной гипертензией. Изучение маркеров воспалительного процесса у здоровых лиц с разным уровнем АД и у больных гипертонической болезнью первой стадии показало, что уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов интерлейкинов 1 и 8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в крови увеличивается по мере повышения АД. Жизнеспособность клетки зависит от взаимо-

действия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию цитокинов, в частности, ФНО- α . Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛП [48].

Одним из важных маркеров хронического субклинического воспаления, ассоциированных с развитием ССЗ и острых коронарных событий [21], а также преддиабетическими нарушениями метаболизма глюкозы [16], считается С-реактивный белок (СРБ). Данные собственных наблюдений свидетельствуют о том, что 60% лиц с АГ, страдавших различными формами фибрилляции предсердий, имели повышенный уровень СРБ, а в случае сочетания ФП с СД 2 типа этот показатель возрастал до 86% [5]. ФНО- α является индуктором синтеза СРБ [4], который, как полагают, выступает в качестве одного из факторов, инициирующих развитие СД 2 типа [16]. Повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентности, увеличением концентрации СРБ и интерлейкина-6, а также ускорением апоптоза [20]. У пациентов с АГ концентрации СРБ и ФНО- α были достоверно выше, чем у практически здоровых людей [6]. При обследовании А.В. Барсуковым и соавт. (2011) 443 пациентов с АГ высокого кардиоваскулярного риска было установлено, что лица, страдающие ФП (среднегрупповой передне-задний размер ЛП $46,6 \pm 5,9$ мм), по сравнению с лицами, страдающими сахарным диабетом 2 типа (среднегрупповой передне-задний размер ЛП $42,7 \pm 3,9$ мм), несмотря на сопоставимость роста-весовых, гендерных, возрастных данных характеризуются достоверно более высокими значениями ФНО- α в крови ($30,16 \pm 6,14$ и $10,48 \pm 2,37$ пг/мл соответственно; $p = 0,0059$) [3].

Вышеперечисленные факторы способствуют в конечном итоге формированию одного из главных элементов структурного и функционального ремоделирования ЛП – перикардиомиоцитарного (интерстициального) и периваскулярного фиброза. Последний служит следствием старения и апоптоза, а также исхода процессов репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся оксидативный стресс [14]. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений. Процессы, ассоциируемые с развитием фиброза, безусловно способствуют развитию дилатации ЛП [52].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в патогенезе ремоделирования ЛП при АГ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатико-адреналовая системы – важнейшие нейрогуморальные регуляторные системы организма, оказываю-

щие влияние на развитие ремоделирования левых камер сердца системы при АГ [28]. Индукция и поддержание субклинического воспаления, оксидативного стресса, нарушения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов – механизмы, реализуемые при обязательном участии ренин-ангиотензиновой системы. [17]. Ангиотензин II – один из ключевых гормонов, влияющих на ремоделирование миокарда. Наибольшее значение имеет тканевая (интракардиальная) фракция ангиотензина II [50]. Последний оказывает стимулирующее влияние на ростовые факторы (в частности, трансформирующий ростовой фактор бета I ($TGF-\beta_1$)) [28].

Тканевой ангиотензин II, наряду с циркулирующим в плазме альдостероном, является мощным стимулятором развития фиброза миокарда, в том числе предсердий. Ускорение формирования фиброза происходит на фоне снижения активности коллагеназы и возрастания участия внеклеточной сигнал-регулирующей и митоген-активированной протеинкиназы [30]. Считается также доказанной роль ангиотензина II и минералокортикоидной активности в усилении развития фиброза предсердий посредством интенсификации оксидативного стресса [51]. В условиях такового наблюдается возрастание активности фермента – сигнал-регулирующей киназы апоптоза I (ASK-I), что поддерживает развитие фиброза [34].

Твердо установлено, что ангиотензин II оказывает значительное стимулирующее влияние на локальное воспаление и периваскулярный фиброз. Действуя на рецепторы 1-го типа, ангиотензин II участвует в поддержании инфильтрации макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста-бета I ($TGF-\beta_1$), которые провоцируют воспаление и фиброз [29]. $TGF-\beta_1$ стимулирует продукцию протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Полагают, что процессы фиброобразования, индуцируемые $TGF-\beta$ /Smad3, играют существенную роль в ремоделировании миокарда предсердий [23].

Имеются указания на то, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях выше, чем в желудочках [13]. Стимуляция рецепторов 1-го типа ангиотензина II индуцирует процесс фосфорилирования, что, в свою очередь, активирует семейство митоген-активных протеинкиназ, играющих важную роль в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, накоплении коллагена и апоптозе, – тех процессов, с которыми ассоциируется понятие структурного ремоделирования предсердий. Кроме того, ангиотензин II повышает давление и напряжение в ЛП, при этом скорость проведения импульса по предсердиям снижается [30]. В свою очередь, дилатация предсердий, возникающая на фоне ГЛЖ, также приводит к активации тканевой РААС и повышению синтеза ангиотензина II [35].

Альдостерон также участвует в развитии выраженных изменений миокарда, посредством процессов, находящихся за пределами гемодинамических эффектов.

Гиперальдостеронизм считается важным фактором патогенеза фиброза миокарда [31]. В кардиомиоцитах и в эндотелиоцитах миокарда обнаружены минералокортикоидные рецепторы [44], избыточная стимуляция которых реализует ускорение развития интерстициального и периваскулярного фиброза, нарушение проводимости в миокарде предсердий [49]. Кроме того, гипокалигемия, часто наблюдаемая в условиях гиперальдостеронизма и усугубляемая длительной терапией тиазидовыми диуретиками, у больных АГ, также может способствовать развитию суправентрикулярных и желудочковых аритмий [37]. Имеются указания на повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа в ткани ЛП в условиях повышенного его объема [13]. Твердо установлено влияние РААС на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Это объясняется, в частности, анатомической близостью ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и калиевых каналов в мембране клеток, что сказывается на возможности блокировать ангиотензином II выходящий калиевый ток [18].

Электрофизиологическое ремоделирование миокарда ЛП

Изменение электрофизиологических свойств предсердий при АГ возникает достаточно рано и может предшествовать появлению ГЛЖ и расширению ЛП [32]. Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде ЛП являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям. Структурные изменения создают множественные участки re-entry, что способствует возникновению аритмий. Растяжение предсердий и повышение давления в них также относится к патофизиологическим изменениям, вызывающим укорочение эффективного рефрактерного периода и увеличение времени проведения импульса по предсердиям [25].

Важную роль в электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий играет внутриклеточный обмен кальция, который регулируется через активность кальциевых каналов L-типа. Перегрузка кардиомиоцитов этими ионами приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, продолжительности волны возбуждения. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода – составляющие электрического ремоделирования. [52].

Немаловажная роль в процессах электрофизиологического ремоделирования ЛП принадлежит и ионам натрия. Повышение концентрации ангиотензина II уменьшает транспорт ионов натрия внутрь клетки, тем самым изменяя порог возбудимости кардиомиоцитов предсердий [43]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение содержания ангиотензина II в ткани предсердия способствует фосфорилированию

белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [26]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление нарушений ритма. Условно выделяют следующие основные этапы в формировании электрической нестабильности миокарда ЛП. Первый этап состоит в быстром электрофизиологическом ремоделировании, развивающимся в течение секунд-минут на фоне кратковременных нарушений сердечного ритма (экстрасистолия, пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии), включая в себя модуляцию ионных каналов, электролитного потенциала (кальция), фосфорилирования и окислительного состояния. Второй этап предполагает медленное электрическое ремоделирование, формирующееся в течение дней и недель, характеризующееся сдвигом биоэлектрических констант кардиомиоцитов [7, 52]. Электрическое ремоделирование способствует формированию и поддержанию нарушений сердечного ритма, а так же развитию ХСН [24].

В механизме формирования суправентрикулярных нарушений ритма при АГ важная роль принадлежит, в частности, существованию в миокарде обратной связи (contraction-excitation feedback или mechanoelectric feedback), в результате которой механические изменения в миокарде приводят к изменению протекающих в нем электрических процессов [42]. Механическими факторами, модулирующими электрическую активность сердца, являются растяжение миокарда и/или изменение его сократительной активности, вызванные повышенным давлением в ЛП и ЛЖ. Исследованиями T. Zeng et al. (2000) доказано повышение чувствительности к растяжению гипертрофированных клеток миокарда. Чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени их гипертрофии, которая развивается в течение жизни особи и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [53, 54]. То, что любые механические изменения в работе сердца, например, повышение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности, считается доказанным. Этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия, сдвиг которого в более негативную область и появление пиков постдеполяризаций, перерастающих в экстропотенциал действия, индуцирует возникновение аритмий. Жесткость (напряжение) предсердий, вызванная повышенным внутрипредсердным давлением и перегрузкой объемом, может быть одним из звеньев патогенеза ФП, сопровождаясь уменьшением эффективного рефрактерного периода и замедлением внутрипредсердной проводимости.

Возраст также служит важным фактором риска расширения ЛП и ФП. Так, в исследовании LIFE, в котором приняли участие более 9000 пациентов с АГ, имеющих ГЛЖ, было показано, что с увеличением возраста больно-

го на год риск возникновения ФП в процессе исследования возрастал на 9%, что находилось в отчетливой связи с расширением ЛП [47]. При анализе динамики индекса объема ЛП (ИОЛП) у пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена (204 человека, средний возраст 57,2 лет, средний индекс массы тела 27,9 кг/м²) было установлено следующее. Субъекты из возрастной группы 41–50 лет имели ИОЛП равный 22,9 (20,6; 24,6) мл/м², лица в возрасте 51–60 лет – 24,4 (21,3; 28,9) мл/м², лица в возрасте 61–70 лет – 30 (25,3; 32,5) мл/м² [2].

Таким образом, структурно-функциональное ремоделирование ЛП при АГ представляет собой комплекс изменений, наблюдающихся на молекулярном, клеточном и органном уровнях при обязательном участии гемодинамических и нейрогуморальных факторов и реализующихся развитием нарушений ритма и проводимости, проявлений сердечной недостаточности, повышенного риска тромбоэмболических осложнений.

Литература

- Барсуков А.В. Некоторые клинико-анамнестические особенности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от объема левого предсердия / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской // Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней. – СПб., 2011. – С. 41.
- Барсуков А.В. Особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, А.Я. Бабанова, М.П. Зобнина // Сборник научных работ врачей 442 ОБКГ МО РФ. – СПб., 2011. – С. 289.
- Барсуков А.В. Показатели гормонально-регуляторной активности жировой ткани у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или фибрилляцией предсердий / А.В. Барсуков, Т.С. Свёклиной, С.Б. Шустов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – СПб., 2011. – № 2 (Приложение). – С. 41.
- Насонов Е.Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе / Е. Л. Насонов, Е.В. Панокова, Е.Н. Александрова // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53–62.
- Свеклина Т.С. Комплексная клинико-анамнестическая, лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий: автореф. дис.... к.м.н. / Т.С. Свеклина. – СПб., 2011. – 24 с.
- Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий / О.А. Тарасова // Врач-аспирант. – 2007. – № 1 (16). – С. 49–53.
- Татарский Б.А., Казенова Н.В., Серебряков Н.В. Прямой блокатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Б.А. Татарский, Н.В. Казенова, Н.В. Серебряков // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 74–81.
- Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного / С.А. Шальнова // Артериальная гипертензия (клинический семинар). – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 5–10.
- Aksnes T.A. Impact of new onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high risk hypertension (from the VALUE Trial) / T.A. Aksnes, R.E. Schmieder, S.E. Kjeldsen [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 634–638.
- Anvar A.M. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes / A.M. Anvar, M.L. Geleijnse, O.I. Soliman [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 11. – P. 1393–1397.
- Ausma J. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation / J. Ausma, W.A. Coumans, H. Duimel [et al.] // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 788–796.
- Ausma J. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H. Lenders [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 2083–2094.
- Boldt A. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt, U. Wetzel, J. Weigl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1785–1792.
- Burstein B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // Am. J. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 801–809.
- Dernellis J. Left atrial function in patients with a high C-reactive protein level and paroxysmal atrial fibrillation / J. Dernellis, M. Panaretou // Acta Cardiol. – 2006. – Vol. 61. – P. 507–511.
- D'Alessandris C. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser(307) and Ser(612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 840–849.
- Dorian P. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation / P. Dorian, B.N. Singh // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 10, suppl. H. – P. H11–H3.
- Doronin S.V. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization / S.V. Doronin, I.A. Potarova, Z. Lu, I.S. Cohen // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 46. – P. 48231–48237.
- Du Xin. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study / Du Xin [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1128–1135.
- Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 42–47.
- Garanty-Bogacka B. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents / B. Garanty-Bogacka [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 473–479.
- Gerdts E. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study / E. Gerdts [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 739–743.
- Graf K. Is Smad3 the key to inflammation and fibrosis in hypertensive heart disease? / K. Graf, U.M. Schaefer-Graf // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 1088–1089.
- Houmsse M. Supraventricular tachycardia causing heart failure / M. Houmsse, J. Tyler, S. Kalbfleisch // Curr. Opin. Cardiol. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 261–269.
- Kannel W.B. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E. J. Benjamin [et al.] // Am J Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 8A. – P. 2N–9N.
- Kasi V.S. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation / V.S. Kasi, H.D. Xiao, L.L. Shang [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. H182–H192.
- Krahn A.D. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A. D. Krahn [et al.] // Am. J. Med. – 1995. – Vol. 98, № 5. – P. 476–484.
- Kurdi M. New Take on the Role of Angiotensin II in Cardiac Hypertrophy and Fibrosis / M. Kurdi, G.W. Booz // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 1034–1038.
- Kuwahara F. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 739–745.
- L'Allier P.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation / P.L. L'Allier, A. Ducharme, P. Keller [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2004. – Vol. 44. – P. 159–164.
- Lijnen P. Introduction of cardiac fibrosis by aldosterone / P. Lijnen, V. Petrov // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 865–879.
- Madu E.C. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging / E. C. Madu [et al.] // Clin. Cardiol. – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 597–602.
- Mathers C. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas // Geneva, Switzerland: World Health Organization. – 2009.
- Nakamura T. Critical role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and fibrosis / T. Nakamura, K. Kataoka, M. Fukuda [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 544–551.
- Nakashima H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation / H. Nakashima, K. Kumagai, H. Urata [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 22. – P. 2612–2617.
- Nattel S. Driver regions in atrial fibrillation associated with congestive heart failure: where are they, and what are they telling us? / S. Nattel // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1359–1361.
- Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications / C. Oakley // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67, № 12. – P. 26C–28C.
- Pearlman N.W. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hyper-

- rtrophied human heart / N. W. Pearlman, A. D. Meyers, W. G. Sullivan // *Lab. Invest.* – 1982. – Vol. 46, № 2. – P. 158–164.
39. Psaty B.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / B. M. Psaty [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 7. – P. 2455–2461.
 40. Rodrigues A.C. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fibrillation / A.C. Rodrigues, M.L. Scannavacca, M.A. Caldas [et al.] // *Am. J. Am. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 3. – P. 395–398.
 41. Saraiva R.M. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation / R.M. Saraiva, T. Yamano, Y. Matsumura [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158, № 2. – P. 309–316.
 42. Sarubbi B. Atrial fibrillation: what are the effects of drug therapy on the effectiveness and complications of electrical cardioversion? / B. Sarubbi [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 14, № 10. – P. 1267–73.
 43. Shang L.L. NF- κ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II / L.L. Shang, S. Sanyal, A.E. Pfahnl [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 372–379.
 44. Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, glucocorticoids, and mineralocorticoids, and solatriol [vitamin D] on central nervous regulatory and peripheral tissues / W. Stumpf // *Experimentia.* – 1990. – Vol. 46, № 1. – P. 13–25.
 45. Tagawa H., Wang N., Narishige T. Cytoskeletal mechanics in pressure-overload cardiac hypertrophy / H. Tagawa, N. Wang, T. Narishige // *Circulat Res.* – 1997. – Vol. 80. – P. 281–289.
 46. Verdecchia P. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome / P. Verdecchia [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 218–223.
 47. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 712–719.
 48. Watanabe T. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Watanabe, Y. Takeishi, O. Hirono [et al.] // *Heart Vessels.* – 2005. – Vol. 20. – P. 45–49.
 49. Watson T. Atrial fibrillation in primary aldosteronism / T. Watson, V.J. Karthikeyan, G. Lip [et al.] // *J. Renin-Ang.-Ald. System.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 190–194.
 50. Xu J. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension / J. Xu, O.A. Carretero, T.D. Liao [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010 – Vol. 299 №5. – P. H1328–H1338.
 51. Yagi S. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury / S. Yagi, M. Akaike, K. Aihara [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 918–923.
 52. Yu W. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs / W. Yu, S. Chen, S. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 97. – P. 2331–2337.
 53. Zhang J. The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure / J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2002. – Vol. 82, № 23. – P. 1609–1612.
 54. Zeng T. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes / T. Zeng, G. C. L. Bett, F. Sachs // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 2. – P. H548–H557.

Контактная информация

Глуховской Дмитрий Владимирович
Тел.: +7 (921) 645-32-85
e-mail: gluhovskoi@inbox.ru