

# Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии

Олег Валерьевич Сапельников, Алексей Алексеевич Куликов\*,  
Дмитрий Игоревич Черкашин, Игорь Романович Гришин,  
Ольга Андреевна Николаева, Ренат Сулейманович Акчурин

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Она диагностирована у более 33 миллионов людей во всем мире, и является главной причиной госпитализаций по поводу аритмий. ФП характеризуется быстрой и нерегулярной активацией предсердий без дискретных P-волн при поверхностной электрокардиографии. Патофизиологические механизмы ФП очень сложные, включают в себя динамическое взаимодействие между многими звеньями, среди которых субстрат аритмии, триггеры и факторы, поддерживающие ее персистенцию. Исходя из этого, клинический поиск эффективных терапевтических мишеней должен быть направлен на весь процесс возникновения и прогрессирования заболевания: от первых пароксизмов до развития устойчивой постоянной формы ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ионные каналы, ремоделирование, «upstream» терапия.

**Для цитирования:** Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):118-125. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-15

## Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy

Oleg V. Sapelnikov, Aleksei A. Kulikov\*, Dmitry I. Cherkashin, Igor R. Grishin, Olga A. Nikolaeva, Renat S. Akchurin  
National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552 Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. It is diagnosed in more than 33 million people worldwide and is the leading cause of hospitalization for arrhythmias. AF is characterized by fast and irregular atrial activation without discrete P-waves at a surface electrocardiography. AF pathophysiological mechanisms are very complex and include the dynamic interaction between arrhythmia substrate and triggers. Consequently, the clinical search for effective therapeutic targets should include the entire process of the onset and progression of the disease: from the first paroxysms to the development of a stable permanent form of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, ion channels, remodeling, upstream therapy.

**For citation:** Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S. Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):118-125. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-15

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Zeart@mail.ru

## Ионные каналы, электрическое ремоделирование и прогрессирование фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) обычно начинается с пароксизмальной формы, для которой характерно спонтанное купирование в течение 48 ч. У некоторых пациентов пароксизмальная форма ФП может сохраняться неограниченно долго, но у значительного числа (~40%) она прогрессирует в постоянную форму в течение 10 лет [1,2]. Длительное персистенция ФП приводит к ремоделированию миокарда, которое включает в себя структурные, ионные и механические изменения, способствующие индукции, поддержанию и дальнейшему прогрессированию этой аритмии [3].

Электрическое ремоделирование, проявляющееся укорочением предсердного потенциала действия и рефрактерности и потерей адаптации потенциала действия к частотным изменениям, как известно, развивается в течение первых нескольких суток персистенции ФП [4] и способствует прогрессивному увеличению продолжительности ее эпизодов («ФП порождает ФП»). Некоторые модификации ионных каналов, лежащие в основе таких электрических изменений, были описаны в моделях на животных и людях [5,6].

Однако до недавнего времени попыток определить, каким путем идет взаимодействие этих изменений, приводящее к последовательному прогрессированию ФП, *in vivo* не проводилось. Структурное ремоделирование на клеточном и тканевом уровнях способствует нарушениям внутрисердечной проводимости и увеличению восприимчивости к ФП, но его роль в

Received/Поступила: 25.02.2019

Accepted/Принята в печать: 15.10.2019

прогрессии от пароксизмальной к постоянной форме ФП также остается неизвестной. Таким образом, при ФП механическая функция предсердий значительно изменена, наблюдаются снижение сократимости и электромеханическая диссоциация.

Результаты недавних исследований с использованием клинически релевантной модели овец показали, что во время интермиттирующей тахистимуляции правого предсердия выросла не только продолжительность эпизодов ФП, как и ожидалось, но также доминирующая частота возбуждения (ДЧ) постепенно увеличивалась в течение 2-недельного периода в левом и правом предсердиях, пока не стабилизировалась в срок, совпадающий с началом персистирующей формы ФП [7]. После этого ДЧ оставались стабильными в течение 12 мес наблюдения. Как увеличение продолжительности пароксизмов ФП, так и выросшие ДЧ были связаны со снижением активности ионных каналов  $I_{CaL}$  и  $I_{Na}$  и повышением активности  $I_{K1}$  наряду с соответствующими изменениями в экспрессии генов и ионных каналах белковых субъединиц.

Структурное ремоделирование в виде клеточной гипертрофии, дилатации предсердий и интерстициального фиброза также развивается в процессе стабилизации ФП [7].

Выводы, сходные с вышеуказанными, продемонстрировали и другие исследования: многочисленные транскрипционные изменения в экспрессии ионных каналов [8], в том числе, активация *KCNJ2* и *KCNJ4* (кодирующие Kir2.1 и Kir2.3 субъединицы, соответственно, способствующие повышению активности  $I_{K1}$ ) и подавление *CACNA1C* (кодирующий  $\alpha$ -субъединицу  $I_{CaL}$ ), *CACNB2* ( $\beta$ -субъединицу  $I_{CoL}$ ) [8] и *CACNAC1D*, который является специфичным для предсердий, и его отсутствие у мышей приводит к нарушению гомеостаза кальция и повышению подверженности ФП [9]. Таким образом, прогрессивное ремоделирование, связанное с ФП, приводит к увеличению ДЧ на животной модели [7], и это также хорошо согласуется с наблюдением, что частота тахикардии обычно выше у пациентов с персистирующей формой ФП, чем с пароксизмальной [10]. Персистирование ФП приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, уменьшая длину циркулирующего электрического фронта, что облегчает ускорение и стабилизацию устойчивого ри-энтри. Основными детерминантами укорочения ПД являются снижение  $I_{CaL}$  и увеличение  $I_{K1}$  [7].

### Ремоделирование и «upstream» терапия в фибрилляции предсердий

Различные патологии, такие как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца среди прочего могут

способствовать ремоделированию предсердий, как электрофизиологически, так и структурно.

В этом контексте «upstream» терапия направлена на ремоделирование предсердий и/или факторы, его провоцирующие. Более конкретно, одним из наиболее актуальных подходов в рамках «upstream» терапии является контроль развития фиброза предсердий.

Большая часть научных данных посвящена ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таким как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Стимуляция рецепторов ангиотензина II повышает никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза 2-зависимое образование активных форм кислорода [11], вызывая окислительный стресс и воспаление. Кроме того, ангиотензин II активирует внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к активации митоген-активируемой протеинкиназы, вызывающей гипертрофию кардиомиоцитов, апоптоз и пролиферацию фибробластов. Все это ведет к прогрессированию заболевания, потенцированному высокими концентрациями ангиотензина II у пациентов с ФП.

Активация минералокортикоидных рецепторов способствует фиброзу ремоделированию предсердий. По результатам исследования на клетках, выделенных из биоптатов ушек левого предсердия, было показано, что повышение концентрации фермента 11 $\beta$ -HSD2 приводит к увеличению концентрации профиброзных медиаторов и синтезу коллагена. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов BR-4628 и спиронолактон предотвращали эти изменения. Следовательно, ингибирование минералокортикоидных рецепторов может представлять собой потенциальную фармакологическую мишень для предотвращения фиброзного ремоделирования миокарда предсердий [12].

С механистической точки зрения недавние экспериментальные результаты ясно показывают, что антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) эплеренон значительно уменьшает структурное ремоделирование при переходе на постоянную форму ФП [13]. Животные, получавшие эплеренон, имели значительно меньший размер предсердий и менее выраженные клеточную гипертрофию и фиброз, чем группа плацебо. Размер левого предсердия является важным фактором, определяющим клиническое течение ФП [13]. Клинический опыт показывает, что расширение предсердий приводит к более высокой вероятности индукции и персистированию фибрилляторной активности [14]. Гипертрофия кардиомиоцитов также была снижена при приеме эплеренона. Данные согласуются с исследованиями на мышинной модели хронической перегрузки давлением или инфаркта мио-

карда, в которой делеция или инактивация гена минералокортикоидных рецепторов снижала дилатацию левого желудочка, гипертрофию сердца и развитие хронической сердечной недостаточности, тогда как повышенная экспрессия минералокортикоидных рецепторов в кардиомиоцитах индуцировала ремоделирование желудочков, развитие сердечной недостаточности и появление проаритмогенных эффектов [15].

Результаты нескольких ретроспективных исследований на базе клинических испытаний предполагают благотворное влияние ингибирования РААС в профилактике ФП, особенно у пациентов с желудочковой гипертрофией или желудочковой дисфункцией. Кроме того, в ходе исследования EMPHASIS-HF рандомизировано изучалось 2743 пациента с хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ ) и функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA  $\geq$  II. Пациенты были разделены на группы, получавшие эплеренон или плацебо, основной целью было проанализировать частоту возникновения впервые выявленных случаев ФП во время наблюдения. Исследователи наблюдали статистически значимо более редкое появление ФП в группе, рандомизированной по эплеренону (2,7% против 4,5%) [16]. Эти данные согласуются с недавним метаанализом, включавшим 14 исследований (пять рандомизированных клинических испытаний и девять наблюдательных исследований) и 5332 пациента, из которых 2397 получили АМКР (эплеренон или спиронолактон). Метаанализ показал, что частота возникновения ФП в этой группе была значительно ниже по сравнению с пациентами, которые не получали лечения (8,5% и 18,6%, соответственно). Хотя изучение конкретных механизмов и не было целью работы, большое значение могут иметь ингибирование развития фиброза и структурного ремоделирования предсердий, как это было продемонстрировано в животной модели персистирующей ФП [13].

Подтверждает вышеуказанные выводы и исследование RACE-3 [17], чьи результаты были представлены на Европейском конгрессе общества кардиологов в августе 2017 г. Исследование включало пациентов с легкой до умеренной степенями хронической сердечной недостаточности с анамнезом менее 1 года и персистирующей формой ФП с анамнезом менее 5 лет и продолжительностью персистирования  $< 6$  мес, которые были отобраны для электрической кардиоверсии. Пациенты были рандомизированы на группы интенсивного лечения от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и «upstream» терапии и получавших традиционную терапию. «Upstream» терапия включала статины, иАПФ или БРА, АМКР и дополнительную программу реабилитации сердца в

течение 11 нед. Основным результатом исследования было то, что 75% пациентов в группе интенсивного лечения сохраняли синусовый ритм в течение года наблюдения (включая результаты мониторинга электрокардиографии [ЭКГ] по Холтеру в течение 7 дней) по сравнению с 63% в группе традиционного лечения. Примечательно, что не было разницы в применении антиаритмических препаратов или количества электрических кардиоверсий между двумя группами. Результаты предполагают еще большее увеличение значения контроля субстрата и сопутствующих заболеваний в профилактике рецидивов ФП. Следует отметить, что наибольшие различия между группами наблюдались в случае терапии с АМКР (85% против 4%, в группах интенсивной и обычной терапии, соответственно), которая подчеркивает их важную роль в профилактике ФП у пациентов с очевидным структурным субстратом.

Другие исследования, такие как GISSI-AF, продемонстрировали противоречивые данные, так как валсартан не снижает заболеваемость ФП при вторичной профилактике. Тем не менее, важно учитывать, что половина пациентов в обеих группах получала терапию иАПФ (смешанную терапию не посчитали препятствующим фактором), и у пациентов была хорошая фракция выброса левого желудочка и, следовательно, небольшой структурный субстрат и меньшее влияние факторов, вызывающих фиброз [18].

Результаты недавнего исследования показали, что сывороточный уровень профибротического белка галектина-3 (Gal-3) выше у пациентов с персистирующей, чем с пароксизмальной формой ФП, и что Gal-3 у некоторых пациентов является независимым предиктором рецидива тахикардии после однократной процедуры абляции [19]. Кроме того, «upstream» терапия, нацеленная на Gal-3, с использованием относительно низкой внутривенной дозы галактоманнана GM-ST-01 снижает как структурное, так и электрофизиологическое ремоделирование предсердий, а также тяжесть клинического течения аритмии в овечьей модели персистирующей формы ФП [20]. Однако ингибирование Gal-3 не позволяет поддерживать синусовый ритм в долгосрочной перспективе. Тем не менее, результаты исследования предоставили твердое подтверждение концепции профилактической «upstream» терапии ФП. Предложенная методика – стимулирование транскрипции генов с помощью цитокин-опосредованных сигнальных путей [21] может представлять собой лишь одну из потенциальных целей для предотвращения любого структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий и персистирования ФП.

Гораздо меньше свидетельств существует в поддержку таких методов лечения, как применение по-

линенасыщенных омега-3 жирных кислот или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины). Пищевая добавка с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами может играть роль в профилактике ФП у пациентов с выраженным структурным субстратом и признаками ремоделирования предсердий, с высоким уровнем циркулирующих воспалительных биомаркеров и в контексте низкого уровня собственных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [22]. В отношении статинов данные мета-анализа позволяют предположить, что статины могут способствовать профилактике ФП в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств на сердце [23].

Ни одно из медикаментозных средств, входящих в состав «upstream» терапии, на сегодняшний день не имеет конкретного определения в качестве антиаритмического лечения ФП, но они широко используются в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, многие из которых (например, гипертония) зачастую связаны с ФП.

### **Нефармакологические мишени: ожирение, адипоз и воспаление при фибрилляции предсердий**

«Upstream» терапия включает не только фармакологические средства, но также и коррекцию модифицируемых факторов, таких как контроль веса тела, лечение обструктивного апноэ сна, а также лечение и контроль местных и системных воспалительных процессов, которые действуют в качестве структурного или функционального субстрата ФП. Таким образом, ожирение является известным фактором риска развития ФП; повышенный индекс массы тела, наличие метаболического синдрома и окружности талии более 104 см были определены как прогностические факторы развития ФП [23]. Современные данные рандомизированных клинических исследований показывают, что снижение веса коррелирует со снижением частоты рецидивов ФП, а также тяжести симптомов и продолжительности пароксизмов [24]. Поэтому практика умеренной физической активности и контроля чрезмерного увеличения веса представляет собой превентивную стратегию профилактики ФП, а также возникновения рецидивов после первого эпизода, что подтверждается результатами исследования CARDIO-FIT [25].

Жировая ткань сердца состоит из эпикардиального жира, покрывающего эпикард, и перикардиального жира, расположенного между листками перикарда. При нормальных условиях эпикардиальная жировая ткань обеспечивает биохимическую, механическую и тепловую защиту миокарда [26]. Однако при патологических состояниях эпикардиальный жир может ло-

кально влиять на миокард, и последние исследования предполагают, что, в дополнение к системному ожирению, объем перикардиального жира, и особенно того, что перекрывает предсердия, может представлять собой еще более важный фактор риска развития ФП. Результаты многих исследований, в том числе, Фремингемского Исследования Сердца, показали корреляцию между количеством жировой ткани, скапливающейся вокруг предсердий и риском развития ФП [27]. Кроме того, эпикардиальный жир связан с тяжестью течения ФП и исходами катетерной абляции [28]. Тем не менее, конкретные механизмы, связывающие ФП и жировую ткань, до сих пор не выяснены.

Жировая ткань является богатым источником свободных жирных кислот (СЖК), кроме того, она может секретировать множество провоспалительных цитокинов, которые могут свободно диффундировать в соседний миокард. Например, секрет эпикардиальной жировой ткани может вызывать фиброз предсердий – эффект, который опосредован активинном А [29]. Эпикардиальное ожирение и уровень СЖК в плазме при ФП повышены. Было показано, что СЖК разрушают тубулярную архитектуру и ремоделируют свойства мембранных ионных токов в кардиомиоцитах предсердий овец, что может объяснять их проаритмогенные эффекты [30]. Связь между жировой тканью и тканью миокарда была продемонстрирована рядом наблюдений, показавших, что частая предсердная стимуляция или ФП индуцируют экспрессию нескольких генов, способных регулировать накопление жировой ткани [31]. Жировая ткань также может проникать в миокард и способствовать его функциональной дезорганизации, как описано в случае правого желудочка [32]. Воспалительные процессы в предсердной ткани способствуют аритмогенному ремоделированию и могут быть мишенью антиаритмической терапии. Кортикостероиды обладают сильным противовоспалительным эффектом, и было показано, что они эффективны при ФП у животных и в клинических исследованиях на человеке, но потенциальные побочные эффекты сильно ограничивают их применение, особенно в долгосрочной перспективе.

### **Фибрилляция предсердий и апноэ сна**

Предсердные аритмии, включая ФП, широко распространены у пациентов с обструктивным апноэ сна от умеренной до тяжелой степени, которое является независимым фактором риска развития ФП. Задействованные механизмы включают гипоксию, гиперкапнию, увеличение предсердного внутриполостного давления, само воспаление и отрицательное внутригрудное давление во время инспираторного усилия. Особенно примечательно, что терапия с созданием непрерывного положительного давления в дыхатель-

ных путях во время сна (CPAP-терапия; Continuous Positive Airways Pressure) снижает или даже устраняет рецидивы предсердных аритмий, в том числе и ФП [33].

### Идентификация и влияние на ключевые динамические факторы

Для ФП характерна клиническая нестабильность, когда эпизоды синусового ритма перемежаются с периодами аритмии. У большинства пациентов развитие ФП носит прогрессирующий характер, с более частыми и продолжительными пароксизмами, которые становятся все труднее и труднее купировать. При этом скорость прогрессирования сильно варьируется от пациента к пациенту [12]. Начало и конец пароксизмов ФП, вероятно, связаны с динамическими факторами, которые определяют и их индукцию. Лучшее понимание ключевых динамических факторов, способствующих индукции и купированию ФП, может привести к новым возможностям для ее эффективного долгосрочного контроля.

Электрофизиологические параметры предсердий также зависят от концентрации сывороточных электролитов, которые могут варьироваться от нескольких мин до нескольких час, потенциально вызывая индукцию ФП, например, во время гемодиализа [34]. Внеклеточный калий активно влияет на электрофизиологические параметры предсердий: как гипокалиемия [35], так и гиперкалиемия [36] связаны с повышенным риском развития ФП. Точно так же использование препаратов магния после операционных вмешательств было связано с повышенным риском индукции ФП [36]. Точные механизмы влияния электролитных нарушений на развитие ФП остаются не до конца понятными, но гипокалиемия и гипонатриемия способствуют развитию областей поздних деполяризации в легочных венах [37]. Использование препаратов глюкозы, даже при отсутствии нарушений ее метаболизма, также может влиять на реполяризацию [38] и потенциально создавать субстрат для re-entry. Ишемическая болезнь сердца является еще одним установленным фактором риска, острая ишемия предсердий в течение нескольких мин вызывает выраженное замедление проводимости, способствуя стабилизации фронта re-entry ФП [39,40].

Описано, что вероятность индукции ФП имеет циркадный характер, с пиками рано утром и поздно днем-ранним вечером [41,42]. Схожим образом проявляет себя эктопическая активность предсердий с пиками во второй половине дня [43]. Эти данные позволяют предполагать, что суточные колебания вегетативного тонуса способствуют эктопической активности, индуцирующей ФП [44,45]. Также известна циркадная изменчивость в экспрессии ионных каналов [46,47] –

интригующий, плохо изученный феномен. Воспаление также является хорошо известным триггером ФП [48]. Клинически маркеры воспаления сопровождают возникновение послеоперационной ФП, они повышены у пациентов с диагностированной ФП и предсказывают возникновение ФП по данным некоторых исследований [49,50].

Аналогичным образом исследования на животных показали, что фронты re-entry, ответственные за индукцию послеоперационных ФП, зависят от степени воспаления, и что противовоспалительная терапия уменьшает частоту послеоперационных ФП и тахисистолического ремоделирования предсердий [51]. В краткосрочной перспективе воспаление может способствовать развитию ФП из-за оксидативного стресса и  $Ca^{2+}$ -зависимой триггерной активности, тогда как сохраняющееся в течение нескольких дней-недели воспаление способствует электрическому и структурному ремоделированию [52].

Также важна потенциальная роль половых гормонов, которые, как известно, влияют на электрофизиологические параметры сердца и аритмогенез [53]. Концентрация сывороточного эстрогена обратно пропорционально связана с количеством и продолжительностью эпизодов суправентрикулярных тахикардий у женщин [54] и влияет на длительность интервала QT путем контроля *KCNH2* [55]. Наблюдаются сезонные колебания заболеваемости ФП, с более низкой частотой встречаемости летом и более высокой – осенью или зимой [56]. В зависимости от температуры изменяется резистентность сосудистой стенки, что приводит к изменению артериального давления и активности автономной нервной системы. Имеет значение циркадное изменение экспрессии ионных каналов при условии меньшего дневного света [56], но точные механизмы остаются неизвестными.

Современные методы исследования ФП привели к более полному пониманию механизмов, лежащих в ее основе, что позволило выявить новые терапевтические подходы, такие как модуляция специфических предсердных ионных каналов, рецепторов коннексинов и рианодина, предотвращение ремоделирования и внутриклеточных молекулярных процессов, ведущих к возникновению аритмий.

Другие многообещающие современные подходы основаны на применении микроРНК, генной терапии, открытии новых патофизиологических механизмов ФП и разработки генной технологии.

Недавние исследования метаболических и протеомных процессов показали значительные изменения метаболизма при ФП [57]. Были выявлены нарушения митохондриальной функции, утилизации глюкозы, повышение окисления жирных кислот в предсердии пациентов с ФП и при экспериментальной ФП [57]. Сле-

довательно, модуляция селективных метаболических путей может дать новые возможности в лечении ФП.

Понижение уровня предсердной микроРНК-21 подавляет предсердный фиброз и развитие ФП на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс [58], показывая, что микроРНК-21 является важной сигнальной молекулой, входящей в субстрат ФП, и потенциальной терапевтической мишенью [58]. Понижение уровня эндогенной микроРНК-26, подобное которому происходит при ФП у людей, способствовало развитию ФП на экспериментальной модели у мышей, в то время как аденовирус-опосредованная гиперэкспрессия микроРНК-26 уменьшала выраженность ФП [59]. В нескольких работах было показано, что достаточно большое число микроРНК играет значительную патофизиологическую роль при ФП [60,61].

Генная терапия является многообещающим таргетным подходом в лечении ФП, так как позволяет воздействовать на специфические молекулярные мишени. В первой генной терапии при ФП была использована доминант-негативная мутация канала *KCNH2* [62]. В последующих работах были использованы гены коннексинов 40 и 43 [63], такая генная терапия позволила улучшить скорость проведения и прервать индуцирующее ФП re-entry [64].

Предотвращение апоптоза клеток предсердий с помощью малых интерферирующих РНК к каспазе 3 подавляет апоптоз и задерживает начало ФП, не влияя на предсердный фиброз [65].

Для применения в кардиальной генной таргетной терапии были разработаны аденовирусные векторы с целью продолжительной экспрессии относительно небольших кардиальных генов [66]. В клинических исследованиях были получены положительные результаты, которые были подтверждены в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях [67], но для оценки точного терапевтического значения необходимы дальнейшие исследования.

Другие потенциальные новые подходы связаны с разработкой молекул, способных специфически взаимодействовать с внутриклеточными мишенями. Недавняя работа показала, что рецепторные системы, связанные с G-белком, могут быть локализованы в ядрах кардиальных клеток, где они специфически модулируют экспрессию генов в ответ на интракринные сигналы [68]. Внутриклеточная сигнальная система ангиотензина II в предсердных фибробластах специфиче-

чески регулирует секрецию коллагена и пролиферацию фибробластов при ФП, связанной с сердечной недостаточностью [69]. Последние технологические разработки привели к созданию лигандов, которые, будучи активированы внутриклеточно, специфически блокируют интракринные сигнальные пути, и могут представлять собой уникальные эффективные препараты для применения в молекулярной сердечно-сосудистой терапии [70].

Суммируя сказанное, для клинициста ФП является сложной движущейся мишенью, характеризующейся динамическим изменением субстрата и триггеров по разным временным срокам и по различным механизмам. В настоящее время наше понимание динамических факторов, которые опосредуют риск развития ФП, основано на ассоциациях и клинических наблюдениях, с ограниченным объемом информации о базовых механизмах. Характеристика этих динамических факторов, их взаимодействия, механистическая основа и актуальность для разных подгрупп пациентов с ФП представляют большой интерес для будущих исследований. Необходимы также исследования с целью разработки методов, предупреждающих прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и постоянной [71].

## **Заключение**

Распространенность ФП быстро увеличивается, как и бремя нагрузки на здравоохранение во всем мире, что требует срочного увеличения инвестиций в исследования в научной сфере и фармакологической промышленности. Необходим значительный прогресс в клинической науке и расширение понимания механизмов ФП для разработки новых подходов к медикаментозной терапии, в том числе – создание прогностических биологических и вычислительных моделей, выявление надежных биомаркеров для стратификации пациентов и в качестве конечных точек клинических испытаний, предотвращение проаритмогенных эффектов путем контроля регуляторных путей ремоделирования предсердий.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Padfield G.J., Steinberg C., Swampillai J. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):801-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.01.038.
3. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(6):475-84. DOI:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
4. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725-31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
5. Voigt N., Trausch A., Knaut M., et al. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(5):472-80. DOI:10.1161/CIRCEP.110.954636.
6. Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-99. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
7. Martins R.P., Kaur K., Hwang E., et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(14):1472-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
8. Deshmukh A., Barnard J., Sun H., et al. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):32-41. DOI:10.1161/CIRCEP.114.001632.
9. Mancarella S., Yue Y., Karnabi E., et al. Impaired Ca<sup>2+</sup> homeostasis is associated with atrial fibrillation in the alpha1D L-type Ca<sup>2+</sup> channel KO mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(5):H2017-24. DOI:10.1152/ajpheart.00537.2008.
10. Sanders P., Berenfeld O., Hocini M., et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011.
11. Matsushima S., Tsutsui H., Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(5):202-5. DOI:10.1016/j.tcm.2014.03.003.
12. Lavall D., Selzer C., Schuster P., et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem*. 2014;289(10):6656-68. DOI:10.1074/jbc.M113.519256.
13. Takemoto Y., Ramirez R.J., Kaur K., et al. Eplerenone reduces atrial fibrillation burden without preventing atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2893-2905. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.014.
14. Pandit S.V., Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res*. 2013;112(5):849-62. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.300158.
15. Fracarrolo D., Berger S., Galuppo P., et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123(4):400-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983023.
16. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492.
17. Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M., Tijssen J.G.P., et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-2996. DOI:10.1093/eurheartj/ehv739.
18. GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R., Barlera S., Franzosi M.G., et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1606-17. DOI:10.1056/NEJMoa0805710.
19. Takemoto Y., Slough D.P., Meinke G., et al. Structural basis for the antiarrhythmic blockade of a potassium channel with a small molecule. *FASEB J*. 2018;32(4):1778-93. DOI:10.1096/fj.201700349R.
20. Takemoto Y., Ramirez R.J., Yokokawa M., et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(3):143-54.
21. Mackinnon A.C., Gibbons M.A., Farnworth S.L., et al. Regulation of transforming growth factor-β1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):537-46. DOI:10.1164/rccm.201106-0965OC.
22. Salvador-Montañés O., Gómez-Gallanti A., Garofalo D., et al. Polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation: looking for the proper candidates. *Front Physiol*. 2012;3:370. DOI:10.3389/fphys.2012.00370.
23. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S., et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):17-26. DOI:10.1093/ejcts/ezt181.
24. Zhang X., Zhang S., Li Y., et al. Association of obesity and atrial fibrillation among middle-aged and elderly Chinese. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(11):1318-25. DOI:10.1038/ijo.2009.157.
25. Abed H.S., Wittter G.A., Leong D.P., et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-60. DOI:10.1001/jama.2013.280521.
26. Pathak R.K., Elliott A., Middeldorp M.E., et al. Impact of CARDIO respiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):985-96. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.488.
27. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450-7. DOI:10.1016/j.tem.2011.07.003.
28. Haemers P., Hamdi H., Guedj K., et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehv625.
29. Wong C.X., Abed H.S., Molaee P., et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1745-51. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.045.
30. O'Connell R.P., Musa H., Gomez M.S., et al. Free fatty acid effects on the atrial myocardium: membrane ionic currents are remodeled by the disruption of T-tubular architecture. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133052. DOI:10.1371/journal.pone.0133052.
31. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W., et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int J Cardiol*. 2015;187:604-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
32. Poulipoulos J., Chik W.W., Kanthan A., et al. Intramyocardial adiposity after myocardial infarction: new implications of a substrate for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2013;128(21):2296-308. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002238.
33. Filgueiras-Rama D., Arias M.A., Iniesta A., et al. Atrial arrhythmias in obstructive sleep apnea: underlying mechanisms and implications in the clinical setting. *Pulm Med*. 2013;2013:426758. DOI:10.1155/2013/426758.
34. Genovesi S., Dossi C., Viganò M.R., et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace*. 2008;10:771-7. DOI:10.1093/europace/eun028.
35. Krijthe B.P., Heeringa J., Kors J.A., et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5411-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.08.048.
36. Lancaster T.S., Schill M.R., Greenberg J.W., et al. Potassium and magnesium supplementation do not protect against atrial fibrillation after cardiac operation: atime-matched analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:1181-8. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2016.06.066.
37. Lu Y.Y., Cheng C.C., Chen Y.C., et al. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: a contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:781-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.12.005.
38. Hyltén-Cavallius L., Iepson E.W., Christiansen M., et al. Glucose ingestion causes cardiac repolarization disturbances in type 1 long QT syndrome patients and healthy subjects. *Heart Rhythm*. 2017;14:1165-70. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.04.018.
39. Sinno H., Derakhchan K., Libersan D., et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 2003;107:1930-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03.
40. Álvarez-García J., Vives-Borrás M., Gomis P., et al. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation*. 2016;133:2235-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021700.
41. Viskin S., Golovner M., Malov N., et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J*. 1999;20:1429-34. DOI:10.1053/eurhj.1999.1632.
42. Gillis A.M., Connolly S.J., Dubuc M., et al. Atrial Pacing Peri-ablation for Prevention of Atrial Fibrillation Trial. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;87:794-8, A8. DOI:10.1016/S0002-9149(00)01509-5.
43. Larsen B.S., Kumarathurai P., Nielsen O.W., Sajadieh A. The circadian variation of premature atrial contractions. *Europace*. 2016;18:1573-80. DOI:10.1093/europace/euv389.
44. Yamashita T., Murakawa Y., Sezaki K., et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1537-41. DOI:10.1161/01.cir.96.5.1537.
45. Mitchell A.R., Spurrell P.A., Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;146:902-7. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00405-8.
46. Yamashita T., Sekiguchi A., Iwasaki Y.K., et al. Circadian variation of cardiac K<sup>+</sup> channel gene expression. *Circulation*. 2003;107:1917-22. DOI:10.1161/01.CIR.0000058752.79734.F0.
47. Jeyaraj D., Haldar S.M., Wan X., et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature*. 2012;483:96-9. DOI:10.1038/nature10852.
48. Maesen B., Nijs J., Maessen J., et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14:159-74. DOI:10.1093/europace/eur208.
49. Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79:495-502. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0138.
50. Nortamo S., Ukkola O., Lepojärvi S., et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:173-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.07.022.
51. Ishii Y., Schuessler R.B., Gaynor S.L., et al. Postoperative atrial fibrillation: the role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1357-65. DOI:10.1016/j.jtcvs.2016.12.051.
52. Yao C., Scott L., Veleva T., et al. Enhanced activation of inflammasome promotes atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;112:147. DOI:10.1016/j.yjmcc.2017.07.051.
53. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321-32. DOI:10.1038/nrcardio.2016.45.
54. Rosano G.M., Leonardo F., Sarrel P.M., et al. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet*. 1996;347:786-8. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90867-3.
55. Anneken L., Baumann S., Vigneault P., et al. Estradiol regulates human QT-interval: acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *Eur Heart J*. 2016;37:640-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehv371.
56. Watanabe E., Kuno Y., Takasuga H., et al. Seasonal variation in paroxysmal atrial fibrillation documented by 24-hour Holter electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2007;4:27-31. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.09.030.

57. Harada M., Melka J., Sobue Y., Nattel S. Metabolic considerations in atrial fibrillation-mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Circ J.* 2017;81:1749-57. DOI:10.1253/circj.CJ-17-1058.161.
58. Cardin S., Guasch E., Luo X., et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:1027-35. DOI:10.1161/CIRCEP.112.973214.
59. Luo X., Pan Z., Shan H., et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2013;123:1939-51. DOI:10.1172/JCI62
60. Luo X., Yang B., Nattel S. MicroRNAs and atrial fibrillation: mechanisms and translational potential. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:80-90. DOI:10.1038/nrcardio.2014.178.
61. Van den Berg N.W.E., Kawasaki M., Berger W.R., et al. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:345-65. DOI:10.1007/s10557-017-6736-z.
62. Amit G., Kikuchi K., Greener I.D., et al. Selective molecular potassium channel blockade prevents atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;121:2263-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911156.
63. Bikou O., Thomas D., Trappe K., et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. *Cardiovasc Res.* 2011;92:218-25. DOI:10.1093/cvr/cvr209.
64. Igarashi T., Finet J.E., Takeuchi A., et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;125:216-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053272.
65. Trappe K., Thomas D., Bikou O., et al. A. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knock-down of caspase 3: a pre-clinical pilot study. *Eur Heart J.* 2013;34:147-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehr269.
66. Hammoudi N., Ishikawa K., Hajjar R. J. Adeno-associated virus-mediated gene therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30:228-34. DOI:10.1097/HCO.000000000000159.
67. Greenberg B., Butler J., Felker G.M., et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387:1178-86. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00082-9.
68. Tadevosyan A., Vaniotis G., Allen B.G., et al. G protein-coupled receptor signalling in the cardiac nuclear membrane: evidence and possible roles in physiological and pathophysiological function. *J Physiol.* 2012;590:1313-30. DOI:10.1113/jphysiol.2011.222794.
69. Tadevosyan A., Xiao J., Surinkaew S., et al. Intracellular angiotensinII interacts with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004965. DOI:10.1161/JAHA.116.004965.
70. Audet N., Dabouz R., Allen B.G., Hebert T.E. Nucleoligands-repurposing GPCR ligands to modulate nuclear-localized GPCRs in the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;71(4):193-204. DOI:10.1097/FJC.0000000000000535.
71. Kanorsky S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with a paroxysmal and persistent form of atrial fibrillation, determining an achievable goal and evaluating available funds. *Kardiologija.* 2014;2:70-4 (In Russ.) [Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология.* 2014;2:70-4].

*About the Author:*

**Oleg V. Sapelnikov** – MD, PhD, Head of Laboratory of Interventional Treatment of Heart Rhythm Disorders, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology  
**Aleksey A. Kulikov** – Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology  
**Igor R. Grishin** – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology  
**Dmitry I. Cherkashin** – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology  
**Olga A. Nikolaeva** – Junior Researcher, Laboratory of Interventional Treatment of Heart Rhythm Disorders, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology  
**Renat S. Akchurin** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Deputy Director General for Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

*Сведения об авторах:*

**Сапельников Олег Валерьевич** – д.м.н., руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии  
**Куликов Алексей Алексеевич** – м.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии  
**Гришин Игорь Романович** – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии  
**Черкашин Дмитрий Игоревич** – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии  
**Николаева Ольга Андреевна** – м.н.с., лаборатория хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии  
**Акчурин Ренат Сулейманович** – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, зам. генерального директора по хирургии, НМИЦ кардиологии