

**Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий**Давтян К. В.<sup>1</sup>, Калемберг А. А.<sup>1</sup>, Царева Е. Н.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>2</sup>, Харлап М. С.<sup>1</sup>

На основании данных, имеющихся в литературе, очевидно, что воспаление играет значимую роль в инициации, поддержании и прогрессировании ФП. Однако, немаловажными представляются данные и о том, что сама по себе фибрилляция является фактором, провоцирующим развитие воспаления в миокарде предсердия, что, соответственно, приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу "ФП порождает ФП". К настоящему моменту остается не до конца изученным вопрос о первичности возникновения и взаимосвязи звеньев данного процесса: воспаление порождает фибрилляцию или фибрилляция порождает воспаление, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию заболевания?

Авторы статьи, проанализировав данные мировой литературы, попытались описать основные концепции воспалительной теории ФП и практические аспекты ее применения.

**Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):110–114**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, воспаление, легочные вены, биопсия миокарда.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Калемберг А. А. — к.м.н., м.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Царева Е. Н.\* — соискатель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, кардиолог, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Elena.n.tsareva@gmail.com

ИЛ — интерлейкин, ЛВ — легочные вены, РЧ — радиочастотный, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор Виллебранда, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 30.05.2019

Рецензия получена 13.06.2019

Принята к публикации 19.06.2019

**The role of inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation**Davtyan K. V.<sup>1</sup>, Kalemberg A. A.<sup>1</sup>, Tsareva E. N.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>2</sup>, Harlap M. S.<sup>1</sup>

Based on the data available in the literature, it is obvious that inflammation plays a significant role in the initiation, support and progression of AF. However, it is important that AF by itself is a factor provoking the development of inflammation in the atrial myocardium, which leads to the further progression of the disease according to the principle of "AF produces AF." The question of the primacy of the development and correlations of process links is still not fully understood: does inflammation leads to fibrillation or does fibrillation leads to inflammation?

The authors analyzed the data of the world literature and tried to describe the main concepts of the inflammatory theory of AF and the practical aspects of its application.

**Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):110–114**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>

**Key words:** atrial fibrillation, inflammation markers, inflammation, pulmonary veins, myocardial biopsy.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Tsareva E. N. ORCID: 0000-0001-7199-0353, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Harlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

**Received:** 30.05.2019 **Revision Received:** 13.06.2019 **Accepted:** 19.06.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид нарушений ритма сердца в популяции, с распространенностью 0,9% среди населения в целом. Заболеваемость драматически увеличивается с возрастом, встречаясь у 1% людей в возрасте до 60 лет и более чем в 9% у лиц старше 80. Длительное время не было понимания этиологических механизмов развития данного заболевания и только к концу XX века была показана важная роль эктопической активности муфт легочных вен (ЛВ) и их триггерной активности в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей форм ФП [1]. Исходя из этого, были предложены различные методы кате-

терного лечения ФП, основанные, в первую очередь, на электрической изоляции муфт легочных вен (но не только). Данные многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов показали, что радиочастотная (РЧ) изоляция ЛВ в качестве терапии первой линии является более эффективным методом удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП в сравнении с медикаментозным лечением [2]. Однако данная теория не объясняет механизм происхождения очагов триггерной активности, т.е. причин появления клеток с патологической электрической функцией. Очевидно, что упуская пусковой фактор заболевания,

полноценно лечить и предотвращать ФП будет невозможно, и даже радикальное (хирургическое) лечение не сможет препятствовать дальнейшему прогрессированию заболевания, что подтверждается длительным наблюдением за пациентами и выявлением рецидивов аритмии годы спустя [3].

Одной из ведущих теорий, стремящейся объяснить происхождение аритмогенных клеток за пределами муфт легочных вен, стало наличие воспалительных изменений в миокарде, что в свою очередь приводит к структурной перестройке и, как следствие, формированию новых множественных диффузно расположенных аритмогенных очагов в левом предсердии. За длительное время своего существования эта теория получила ряд прямых и косвенных подтверждений. В течение последних 30 лет проводились попытки установить корреляционную связь между маркерами воспаления и риском развития ФП, электрическим и структурным ремоделированием предсердий, а также клиническими эффектами от проводимого медикаментозного и хирургического лечения. С годами количество включенных в исследования медиаторов воспаления, цитокинов и хемокинов и качество их анализа возрастало (табл. 1), что с одной

стороны выявляло все больше опосредованных механизмов развития структурного и электрического ремоделирования предсердий, проясняя взаимосвязи воспалительных реакций и ФП, но в то же время сильно усложняло этиологическую и патогенетическую модель прогрессирования заболевания и, конечно же, отдаляло практическое звено здравоохранения от возможности прицельно влиять на лечение конкретного пациента.

Еще одним весомым аргументом, демонстрирующим связанность ФП и воспаления, является то, что клинические состояния, определяемые как факторы риска для развития ФП, например, ожирение, диабет, метаболический синдром и другие, также ассоциированы с воспалением. Дополнительным, достаточно ярким доводом в пользу воспалительной теории происхождения ФП может стать связь заболевания с острыми респираторными инфекциями и увеличением числа пациентов, обращающихся за медицинской помощью из-за аритмии в зимний период [4].

Стоит отметить, что помимо изучения корреляция воспаления с ФП, в мировой литературе появляется все больше доказательств участия воспаления в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 1

Сводные данные роли медиаторов воспаления в патогенезе ФП

Белок	Уровень в сыворотке*	Уровень в предсердном миокарде*	Предикторы ФП <sup>†</sup>	Предикторы ФП после хирургических вмешательств <sup>‡</sup>	Предикторы ФП после кардиоверсии <sup>‡</sup>	Предикторы ФП после аблации	Предрасположенность к ФП на животных моделях <sup>§</sup>	Механизм ремоделирования <sup>§</sup>
CD36	+	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND
СРБ	#	ND	#	Сыворотка (#)	#	+	ND	ND
HSP 27	+	+	ND	4Ткань (+)	ND	+	+	Электрический и структурный
HSP 70	-	-	ND	Ткань (+) Сыворотка (-)	ND	ND	+	Электрический и структурный
ИЛ-1	#	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ИЛ-2	ND	ND	ND	Сыворотка (+)	+	ND	ND	Электрический
ИЛ-6	#	+	-	Сыворотка (#)	+	+	ND	ND
ИЛ-8	+	+	ND	Сыворотка (+)	ND	ND	ND	ND
ИЛ-10	#	+	ND	Сыворотка (+)	ND	ND	ND	ND
ИЛ-18	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND
MCP1	+	+	-	ND	ND	ND	ND	ND
МПО	ND	+	-	ND	ND	+	+	Структурный
ФРТ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	Электрический и структурный
ТФР-β	#	+	-	ND	+	+	+	Электрический и структурный
ФНО	#	+	-	Сыворотка (-)	-	ND	+	Электрический и структурный

**Примечания:** <sup>§</sup> — базовое исследование, \* — поперечное исследование, <sup>†</sup> — проспективное исследование, “+” — уровни белка отличаются между при отсутствии и наличии ФП (предиктор рецидивирования ФП), “-” — уровни белка не отличаются между при отсутствии и наличии ФП (не предиктор рецидивирования ФП), “#” — противоречивые результаты.

**Сокращения:** ИЛ — интерлейкин, МПО — миелопероксидаза, СРБ — С-реактивный белок, ТФР-β — трансформирующий фактор роста-β, ФНО — фактор некроза опухоли, ФП — фибрилляция предсердий, ФРТ — фактор роста тромбоцитов, HSP — heat shock protein, белок теплового шока, MCP1 — monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ND — not determinate, не определялся.

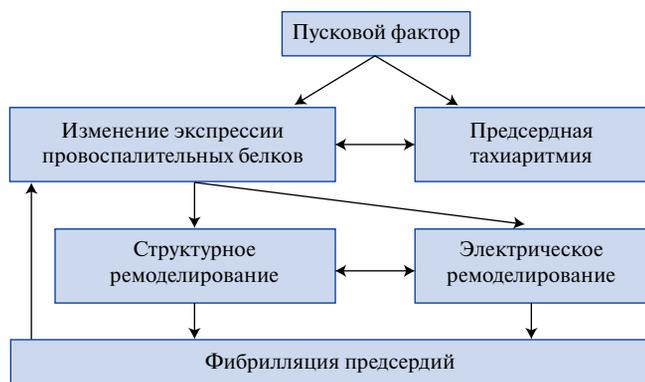


Рис. 1. Взаимопровоцирующие факторы ФП.

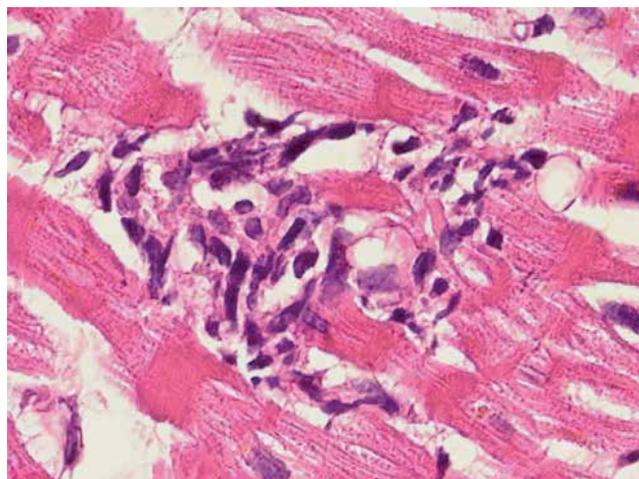


Рис. 2. Лимфоноуклеарная инфильтрация и очаги некроза в миокарде предсердий.

(ССЗ) в принципе. К таковым относятся гипертония, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. При этом было отмечено, что многие группы препаратов, принятые к использованию для лечения ССЗ, а именно, фармакологические агенты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, статины, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, также имеют опосредованные противовоспалительные влияния, что, вероятно, является объяснением их эффективности.

Таким образом, теория участия воспаления в патогенезе ФП не вызывает сомнений в своей правомерности. Однако, к настоящему моменту остается не до конца изученным вопрос о первичности возникновения и взаимосвязи звеньев данного процесса: воспаление порождает фибрилляцию или фибрилляция порождает воспаление, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию заболевания?

Авторы статьи, проанализировав данные мировой литературы, попытались описать основные концепции воспалительной теории ФП и практические аспекты ее применения.

### 1. Фибрилляция порождает фибрилляцию

В процессе неуклонного прогрессирования ФП могут лежать циклические взаимопровоцирующие реакции между провоспалительными генами и медиаторами воспаления, которые подобно цепному взаимодействию запускают патологический круг в условиях непрерывной тахикардии. Так Tsai FC, et al. показали разную экспрессию провоспалительных генов *STAT1*, *RHOA* и *PDGFA* в условиях синусового ритма и ФП [5], тем самым подтвердив наличие замкнутого круга (рис. 1), который непрерывно “разгоняет” сам себя, подобно пожару.

Иными словами, это можно описать как: “фибрилляция порождает фибрилляцию”. Эта теория косвенно подтверждается также тем фактом, что при длительной сверхчастой стимуляции предсердий происходит запуск устойчивой фибрилляции даже в здоровом миокарде [6].

### 2. Воспаление приводит к фибрилляции, фибрилляция приводит к воспалению

У пациентов с идиопатической формой ФП патологоанатомические исследования показали наличие лимфоноуклеарной инфильтрации (рис. 2) и очагов некроза в миокарде предсердий [7], которые отсутствовали у лиц без анамнеза аритмии.

Многочисленные данные регистров и исследований показали повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) у пациентов с ФП, а для некоторых из них доказана предикторная связь с последующим развитием заболевания [8]. Вместе с тем, включение противовоспалительной терапии как у пациентов с наличием в анамнезе ФП, так и без нее, снижает риск не только рецидивирования пароксизмов [9], но и возникновения заболевания в целом [10].

Если посмотреть на этот процесс с обратной стороны, то окажется что у пациентов с анамнезом ФП повышение медиаторов воспаления будет отчетливо превалировать в группе непрерывного рецидивирования аритмии в сравнении с пациентами на синусовом ритме [8]. Также следует отметить, что восстановление синусового ритма (в результате кардиоверсии или радиочастотной абляции) приводит к постепенному снижению уровня СРБ в сравнении с исходным значением, в то время как уровень СРБ не снижается у пациентов с ранним рецидивированием аритмии [8]. В экспериментальной модели на животных непрерывная сверхчастая стимуляция предсердий приводила к повышению уровня СРБ и индуцируемости ФП, а параллельное назначение глюкокортикостероидов нивелировало эти эффекты [6].

### 3. Воспаление и электрическое ремоделирование

Различные медиаторы воспаления влияют на ионные токи в каналах и АТФ-регулируемых помпах, тем самым могут приводить к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, что является ключевым звеном в инициации ФП. В ходе эксперимента было показано, что введение PGDF приводит к укорочению потенциала действия, а ИЛ-2 изменяет амплитуду электрически стимулированного миоцита (схожие эффекты доказаны для CD36, HSP27 и СРБ) [11]. Суммарно эти эффекты можно представить себе на примере снижения амплитуды и повышении частоты  $f_f$  волн как на поверхностной ЭКГ, так и в ходе электрофизиологического исследования (регистрация низкоамплитудных хаотичных предсердных потенциалов), что является объективным негативным предиктором относительно удержания синусового ритма после проведения кардиоверсии.

Однако, следует отметить, что воспаление не только влияет на электрическую активность клетки, но и на передачу импульса к соседней клетке. Было показано, что неоднородность электрического проведения коррелировала с активностью предсердной миелопероксидазы и также может быть искусственно продемонстрирована при введении арахидоновой кислоты в миокард левого предсердия [12]. Ключевую роль внутрипредсердного проведения электрического импульса играет система коннексинов (Cx40 и Cx43), которые в норме располагаются преимущественно в эндокарде, что обуславливает быстрое распространение электрического импульса по миокарду вдоль полостей, а затем изнутри к снаружи. В ходе эксперимента с моделью стерильного перикардита было показано снижение экспрессии коннексинов и нарушение их распределения в миокарде, что приводило к нарушению проводимости электрического импульса и повышало индуцируемость и устойчивость ФП [13]. Также следует отметить, что схожий эффект доказан и для ФНО- $\alpha$  [14]. Таким образом, косвенно подтверждается, к примеру, единый патологический механизм для феномена, который длительное время описывается как тахи-бради синдром и включает в себя нарушение предсердной проводимости и ФП.

### 4. Воспаление и структурное ремоделирование

Дилатация предсердий является независимым предиктором не только прогрессирования ФП, но и риска заболевания. Известно, что замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами является ключевым механизмом структурного изменения при ФП, что было неоднократно показано в гистологических (биопсийных и аутопсийных) исследованиях [7]. То, что любой воспалительный процесс может приводить к фиброзу, доподлинно известно, тем не менее, взаимосвязь вышеперечисленных механизмов в мио-

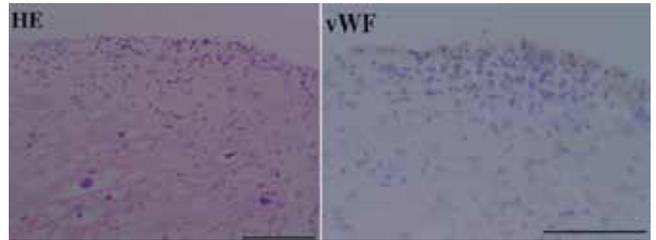


Рис. 3. Предсердная лимфомонуклеарная инфильтрация и повышенная экспрессия фактора Виллебранда и тканевого фактора.

карде предсердий требовала более детального изучения. Так, было показано, что ФНО- $\alpha$  активирует миофибробласты и их секрецию MMP2 и MMP9, что в свою очередь активирует продукцию коллагена [15], а введение антител к ФНО ингибирует данный процесс [16]. Схожий эффект наблюдался при введении кромолина (стабилизатора тучных клеток) и антител к рецептору PGDF, которые замедляют экспрессию и пролиферацию коллагена в фибробластах [17]. При этом было выявлено, что селективное ингибирование PGDF приводит к селективному ингибированию фиброза в предсердиях в сравнении с желудочками, и снижению восприимчивости миокарда к фибрилляции [18]. Роль остальных медиаторов воспаления в генезе ремоделирования недостаточно изучена, однако повышение СРБ, HSP27 и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением левого предсердия [19, 20].

### 5. Воспаление и тромбогенность

Неоднократно проведенные проспективные исследования показали, что повышенный уровень СРБ и ИЛ-6 является независимым предиктором инсульта у пациентов ФП [21, 22]. Также было выявлено, что у пациентов с ФП предсердная лимфомонуклеарная инфильтрация ассоциировалась с повышенной экспрессией фактора Виллебранда (ФВ) и тканевого фактора [23], (рис. 3). При этом повышение ФВ, ADMA и маркеров эндотелиальной дисфункции в крови являются независимыми предикторами инсульта у пациентов с ФП при проспективном наблюдении [24, 25], а эндокардиальный уровень экспрессии ФВ ожидаемо связан с адгезией тромбоцитов и образованием тромба на предсердном эндокарде [26].

Повышенный уровень ИЛ-6 связан активацией тромбоцитов и ассоциирован с повышенным уровнем сигнала эхоконтрастирования в левом предсердии [27], что в свою очередь является предиктором тромбообразования и скорой тромбоэмболии, в частности.

### Заключение

На основании данных, имеющихся в литературе, очевидно, что воспаление играет значимую роль

в инициации, поддержании и прогрессировании ФП. Однако немаловажными представляются данные и о том, что сама по себе фибрилляция является фактором, провоцирующим развитие воспаления в миокарде предсердия, что, соответственно, приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу “ФП порождает ФП”. Таким образом, в настоящее время не имеет смысла выделение какого-либо из этих звеньев как первичного, и вопрос “яйца или курицы” не актуален. С этим связано и то, что практические рекомендации по лечению ФП не затрагивают напрямую компонент воспаления в патогенезе заболевания. Детальная оценка воспалительного процесса в миокарде конкретного пациента на сегодняшний день многокомпонентна, включает в себя технически сложные инструментальные и лабораторные исследования. Отсутствие выявленных достоверных лабораторных/инструментальных предикторов, указывающих на воспалительный генез заболевания, затрудняет обследование таких больных, в том числе

и с экономической точки зрения. Тем не менее, имеющиеся данные показывают необходимость выявления таких предикторов, а также оценки и лечения сопутствующих заболеваний и коррекции факторов риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение), которые косвенно или напрямую могут участвовать в воспалительной реакции в миокарде предсердий. Также нужно отметить важность временного фактора, суть которого заключается в том, что заболевание неуклонно прогрессирует по принципу “ФП порождает ФП” и отсутствие своевременного лечения в большинстве случаев приводит к постоянной форме аритмии. Разработка воспалительной теории ФП требует дальнейших исследований, в первую очередь — поиска точки приложения для внедрения новых методов диагностики и лечения.

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

### Литература/References

- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(3):370-8. doi:10.1093/eurpace/euu376.
- Heeger C-H, Kuck K-H, Ouyang F. Pulmonary vein isolation bei Vorhofflimmern. *Herz.* 2017;42(4):343-51. doi:10.1007/s00059-017-4565-2.
- Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology.* 2002;13(2):211-5. doi:10.1097/00001648-200203000-00017.
- Tsai F-C, Chang G-J, Hsu Y-J, et al. Proinflammatory gene expression in patients undergoing mitral valve surgery and maze ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1673-82.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.003.
- Shiroshimatatakehit A, Brundel B, Lavoie J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(4):865-75. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.028.
- Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation: Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest.* 1991;100(2):303-6. doi.org/10.1378/chest.100.2.303.
- Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):193-7. doi:10.1016/j.ijcard.2006.09.015.
- Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2004;25:1100-107. doi:10.1016/j.ehj.2004.04.035.
- Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2014;18:225-9. doi:10.1093/icvts/ivt486.
- Musa H, Kaur K, O'connell R, et al. Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor-AB Signaling Prevents Electromechanical Remodeling of Adult Atrial Myocytes that Contact Myofibroblasts. *Heart Rhythm.* 2013;10(7):1044-51. doi:10.1016/j.hrthm.2013.03.014.
- Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, et al. Inflammation Effects on the Electrical Properties of Atrial Tissue and Inducibility of Postoperative Atrial Fibrillation. *Journal of Surgical Research.* 2006;135:68-75. doi:10.1016/j.jss.2006.03.024.
- Ryu K, Li L, Khrestian CM, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2007;293:1231-41. doi:10.1152/ajpheart.00607.2006.
- Sawaya SE, Rajawat YS, Rami TG, et al. Downregulation of connexin40 and increased prevalence of atrial arrhythmias in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2007;292:1561-7. doi:10.1152/ajpheart.00285.2006.
- Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J.* 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.CJ-12-1155.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(23):12746-51. doi:10.1073/pnas.97.23.12746.
- Liao C-H, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.* 2010;120. doi:10.1172/JCI39942.
- Burstein B, Libby E, Calderone A, et al. Differential Behaviors of Atrial Versus Ventricular Fibroblasts A Potential Role for Platelet-Derived Growth Factor in Atrial-Ventricular Remodeling Differences. *Circulation.* 2008; 117:1630-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107748053.
- Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace.* 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/eurpace/euq321.
- Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):764-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
- Roldán V, Marín F, Díaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1500-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
- Lip GYH, Patel J V., Hughes E, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Soluble CD40 Ligand as Indices of Inflammation and Platelet Activation in 880 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2007;38(4):1229-37. doi:10.1161/01.STR.0000260090.90508.3e.
- Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardial thrombogenesis. *Thrombosis Research.* 2003;111:137-42. doi:10.1016/S0049-3848(03)00405-5.
- Lu T-F, Lin T-M, Tsao Y-J, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Adverse Events in Patients with Atrial Fibrillation Referred for Coronary Angiogram. *PLoS One.* 2013;8(8):71675. doi:10.1371/journal.pone.0071675.
- Roldán V, Marín F, Muñia B, et al. Atrial Fibrillation Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *JAC.* 2011;57:2496-504. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.033.
- Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Increased von Willebrand Factor in the Endocardium as a Local Predisposing Factor for Thrombogenesis in Overloaded Human Atrial Appendage. *JACC.* 2001;5:1436-42. doi:10.1016/S0735-1097(01)01125-1.
- Conway DSG, Buggins P, Hughes E, et al. Relation of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and the Prothrombotic State to Transesophageal Echocardiographic Findings in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;93. doi:10.1016/j.amjcard.2004.02.032.