

<https://doi.org/10.35336/VA-1379>

<https://elibrary.ru/WFADOJ>

ФИБРОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПЕРЕД НАПРАВЛЕНИЕМ НА
КАТЕТЕРНУЮ АБЛАЦИЮ

А.В.Мамарина, Л.У.Мартьянова, Т.П.Гизатулина

*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Россия, Томск, ул. Мельникайте, д. 111.*

Статья посвящена роли фиброза левого предсердия (ЛП) при фибрилляции предсердий (ФП) как основы электроанатомического субстрата, определяющего не только устойчивость ФП, но и успех катетерной абляции (КА). В статье подробно рассмотрены молекулярно-клеточные аспекты формирования фиброза ЛП и возможные механизмы аритмогенных эффектов фиброзной ткани, продемонстрированы способы оценки размеров фиброза ЛП в контексте прогнозирования эффективности КА у пациентов с ФП. Представлены современные данные о возможностях использования циркулирующих биомаркеров фиброза в качестве предикторов выраженности фиброза и рецидивов ФП после КА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; фиброз левого предсердия; катетерная абляция; циркулирующие биомаркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 31.05.2024 **Исправленная версия получена:** 05.07.2024 **Принята к публикации:** 23.07.2024

Ответственный за переписку: Мамарина Александра Владиславовна, E-mail: mamarinaav@infarkta.net

А.В.Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, Л.У.Мартьянова - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821

Для цитирования: Мамарина АВ, Мартьянова ЛУ, Гизатулина ТП. Фиброз левого предсердия как электроанатомический субстрат фибрилляции предсердий: возможности количественной оценки перед направлением на катетерную абляцию. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 64-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1379>.

LEFT ATRIAL FIBROSIS AS AN ELECTROANATOMIC SUBSTRATE OF ATRIAL FIBRILLATION:
POSSIBILITIES FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT

A.V.Mamarina, L.U.Martyanova, T.P.Gizatulina

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk, 111 Melnikaite str.

The article focuses on the role of left atrial (LA) fibrosis as the basis of the electroanatomic substrate in atrial fibrillation (AF), which determines not only the stability of AF but also the success of catheter ablation (CA). In the article the molecular and cellular aspects of LA fibrosis formation and possible mechanisms of arrhythmogenic effects of fibrotic tissue are considered in details, the methods of estimation of LA fibrosis size determining the effectiveness of CA in patients with AF are demonstrated. Current data on the possibilities of using circulating fibrosis biomarkers as predictors of fibrosis severity and recurrence of AF after CA are presented.

Key words: atrial fibrillation; left atrial fibrosis; catheter ablation; circulating biomarkers

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 31.05.2024 **Revision received:** 05.07.2024 **Accepted:** 23.07.2024

Corresponding author: Mamarina Alexandra, E-mail: mamarinaav@infarkta.net

A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821

For citation: Mamarina AV, Martyanova LU, Gizatulina TP. Left atrial fibrosis as an electroanatomic substrate of atrial fibrillation: possibilities for quantitative assessment. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 64-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1379>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной аритмией и ассоциируется с повышенным риском инсульта и сердечной недостаточности, а также с увеличением смертности. Частота встречаемости ФП увеличивается с возрастом, и, по оценкам, к 2050 году число взрослых пациентов с ФП возрастет более чем в 2 раза [1].

Установлено, что фиброз предсердий является ключевым патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании ФП [2], являясь драйвером для поддержания и прогрессирования ФП [3, 4]. Доказано, что эффективность катетерной аблации (КА) при ФП зависит от размеров фиброзного субстрата в левом предсердии (ЛП) [5, 6], поэтому проблема прогнозирования выраженности электроанатомического субстрата при отборе пациентов на КА является актуальной.

ФИБРОЗ ЛП КАК ОСНОВА ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ФП

Фиброз предсердий характеризуется избыточной активацией, пролиферацией и дифференцировкой фибробластов - основным типом клеток фиброгенеза в миокарде, с последующим избыточным синтезом и накоплением белков внеклеточного матрикса (ВМ), в том числе коллагена I и III типа и фибронектина. Вновь образованные волокна соединительной ткани замещают поврежденные клетки миокарда, изменяя тканевой гемостаз, способствуя избыточному накоплению белков ВМ. В дальнейшем это приводит к нарушению архитектурной целостности сердца, тем самым способствуя развитию ремоделирования предсердий и их дисфункции.

Современная этиопатологическая классификация выделяет два вида фиброза: реактивный и репаративный (замещающий). Реактивный фиброз характеризуется накоплением в пространстве соеди-

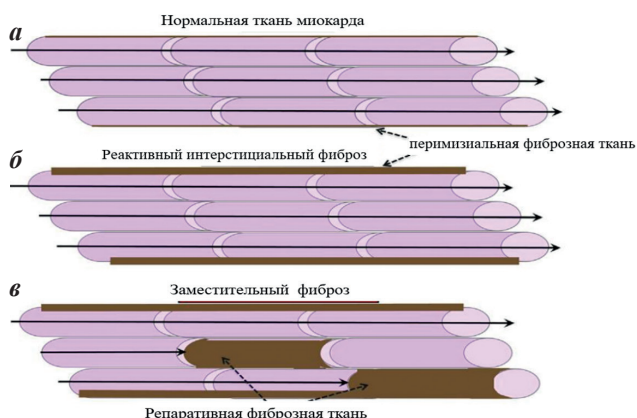


Рис. 1. Типы фиброза миокардиальной ткани (модифицировано из Nattel S. [8]): а - нормальный пучок сердечной ткани, состоящий из продольно расположенных кардиомиоцитов, окруженных перимизимальной оболочкой из фиброзной ткани; б - реактивный (интерстициальный) фиброз увеличивает количество перимизимальной фиброзной ткани, окружающей мышечные пучки; в - замещающий (репаративный) фиброз замещает мертвые кардиомиоциты и может препятствовать продольной проводимости. Стрелки указывают продольную проводимость.

нительной ткани компонентов коллагена как между клетками (интерстициально), так и в периваскулярном пространстве и перимизии, что приводит к утолщению волокнистой соединительной ткани вокруг мышечных пучков, изолируя их друг от друга (рис. 1). Интерстициальный фиброз возникает на фоне хронического повреждения: перегрузка давлением (клапанные пороки, гипертония), воспаление сердца (миокардит) и метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет), а также старение. Интерстициальный фиброз способен ускорять продольную проводимость в миокарде, что, в свою очередь, ассоциируется с возникновением более устойчивых форм ФП [7].

Репаративный или замещающий фиброз запускается после некроза и апоптоза кардиомиоцитов, преобразуя некротические участки миокарда в фиброзную рубцовую ткань, преимущественно с преобладанием коллагена I типа (рис. 1). Возникшие зоны фиброза прерывают продольные пучки, создавая четкие барьеры продольной проводимости, гораздо сильнее нарушают электрическую проводимость и имеют более необратимый характер, чем реактивный фиброз.

В зависимости от структуры, размера и распределения фиброзной ткани гистологически выделяют следующие типы фиброза: интерстициальный, в виде утолщения и расширения ВМ; компактный, состоящий из плотных участков коллагена; диффузный, характеризующийся смешанными участками миокардиальных и коллагеновых волокон; пятнистый с наличием участков коллагеновых пучков и длинных коллагеновых нитей.

В одном предсердии могут сосуществовать различные паттерны и типы фиброза, а распределение фиброзной ткани влияет на электрические процессы в миокарде предсердий (рис. 2). Например, участки фиброза, разделяющие мышечные пучки миокарда друг от друга, препятствуя нормальной проводимости, способствуют повторному входу импульса из-за замедленной или «зигзагообразной» проводимости, а также формируют блоки однонаправленной проводимости. Повышение количества фибробластов изменяет такие свойства кардиомиоцитов, как проводимость, потенциал покоя, реполяризацию и возбудимость за счет вновь образованных гетероцеллюлярных соединений. Кроме того, фибробласты могут оказывать проаритмическое действие на кардиомиоциты «на расстоянии», посредством секреции паракринных факторов, что приводит к замедлению проводимости и изменению рефрактерности [9].

Электрофизиологическими предпосылками возникновения ФП являются механизмы аномального формирования импульса, такие как автоматизм или триггерная активность, возникающие за счет спонтанной диастолической деполяризации на фоне сверхпорогового входящего тока ионов Na^+ и Ca^{2+} в 4 фазу потенциала действия (ПД), укорочения периода рефрактерности за счет избыточного выхода ионов K^+ . Триггеры, возникающие в предсердиях, в устьях легочных вен, становятся хаотичными по мере столкновения с участками с различной скоростью проведения и периодом рефрактерности и формируют один или более макроскопических кругов re-entry в одном или обоих предсердиях, приводя к возникновению ФП. В ходе этого процесса у клеток

миокарда происходит укорочение ПД и периода рефрактерности, вследствие снижения, деполяризующего тока ионов Ca^{2+} через каналы L-типа и повышения реполяризующего тока ионов K^+ . Чем дольше предсердие находится в состоянии фибрилляции, тем выраженнее в нем процессы электрического ремоделирования, способные поддерживать ФП.

Согласно модели спиральных волн или роторов, волна re-entry имеет сходство со спиралью, которая продолжительно и быстро вращается вокруг центрального ядра. Устойчивость этого механизма объясняется высокой клеточной возбудимостью и коротким периодом предсердной рефрактерности. Было установлено, что особенности развития и устойчивость ФП зависят от структуры, размера и распределения фиброзной ткани. Например, компактный тип фиброза менее аритмогенен, в сравнении с другими формами фиброза, и способствует организованному вращению (трепетанию) импульсов вокруг области фиброза из-за односторонней блокады входа по типу re-entry [10]. Диффузный фиброз способствует поддержанию ФП из-за снижения скорости проведения по предсердиям, приводя к образованию спиральных волн [11].

J.M. De Bakker и соавт. установили, что пятнистый фиброз аритмогенен из-за развития зигзагообразной электрической проводимости между различными пучками и длинными тяжами [12]. Интерстициальный фиброз нарушает поперечную проводимость путем разделения пучков миокарда, и при этом не влияет на продольную проводимость. Именно такое расположение толстых интерстициальных нитей коллагена тесно связано с персистирующей и более устойчивыми формами ФП [7, 13].

Значительный вклад в понимание патофизиологии взаимосвязи фиброза предсердий и аритмогенеза внесли S.P.Krul и соавт. [14]. Они в своем исследовании указали на значимость качества, а не количества фиброзной ткани, в патогенезе формирования аритмогенного субстрата по типу re-entry, обеспечивающего поддержание ФП.

B.J.Hansen и соавт. провели одновременное картирование участков субэндокардиальной и субэпикардиальной активации предсердий, с последующим сопоставлением этих паттернов с моделью предсердий, полученной с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследователи подтвердили, что фиброз нарушает структуру миокарда, создавая преграды продольной и поперечной проводимости, создавая анатомический субстрат для поддержания ФП [15]. Таким образом, к настоящему времени сформировано понимание роли фиброза в качестве поддерживающего субстрата ФП.

КЛЕТОЧНЫЕ И ПАРАКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА

Гибель кардиомиоцитов часто является начальным событием, ответственным за активацию фибротических процессов в миокарде. В других случаях повреждающие стимулы (такие как перегрузка давлением или воспаление миокарда) могут активировать фибротические пути при отсутствии гибели клеток. В фиброзном ремоделировании сердца участвуют несколько типов клеток; однако при всех состояниях, связанных

с фиброзом сердца, ключевым клеточным событием является трансдифференцировка фибробластов в секреторные и сократительные клетки, называемые миофибробластами.

Миофибробласты, возникающие из фибробластов и других эпителиоцитов путем эпителиально-мезенхимального перехода, имеют высокую чувствительность к профиброгенным и провоспалительным медиаторам, и способны к секреции специализированных белков ВМ: фибронектина, периостина, коллагенов I и III типа (данные типы являются характерными исключительно для фиброза сердца). Дополнительно миофибробласты обладают сократительной активностью из-за наличия в составе гладкомышечного актина α (α -SMA) и механически воздействуют на межклеточное вещество.

Моноциты, макрофаги и тучные клетки способны продуцировать и секретировать большое количество провоспалительных медиаторов, таких как цитокины (интерлейкин-1 [IL-1 β], фактор некроза опухоли [TNF- α] и интерлейкин-6 [IL-6]) и профибротические факторы роста - трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF), тем самым участвуя в воспалительной и репаративной реакции после повреждения миокарда (рис. 3). Повышенные уровни химазы, триптазы, гистамина, полученные из тучных клеток, также стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, усиливают синтез фактора роста соединительной ткани (CTGF). Макрофаги в большом количестве продуцируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент - молекулы, способствующие выработке ангиотензина II (АТII). Отмечено, что у пациентов с ФП отмечается повышенная инфильтрация макрофагами ушка левого предсердия в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [16]. В исследовании С.Н.Лiao и соавт. показано, что накопление тучных клеток в предсердиях патогенетически связано с фиброзом предсердий через экспрессию фактора роста PDGF-A и повышает восприимчивость миокарда к ФП [17].

Т-клетки, располагающиеся в миокарде, выполняют различные функции: к примеру, Th1 и CD8+-клетки обладают антифибротическими функциями, поскольку они высвобождают медиаторы, ингибирующие действие профибротического TGF- β (рис. 3). Цитотоксические Т-клетки, Th2 проявляют значительную профибротическую активность путем секреции IL-4 и IL-13 - молекул, которые напрямую стимулируют секрецию коллагена, либо путем активации TGF- β . Эндотелиальные клетки могут претерпевать эндотелиальный переход в мезенхимальный, непосредственно способствуя расширению пула фибробластов в фиброзированном сердце, что чревато возникновением периваскулярного фиброза.

Ряд исследований свидетельствует о том, что в условиях стресса жизнеспособные кардиомиоциты также могут способствовать развитию интерстициального фиброза путем активации интерстициальных фибробластов: при этом одним из ранних сигналов, активирующих реакцию фибробластов после повреждения сердца, может быть высвобождение аденозинтрифосфата.

Среди различных факторов роста лучше всего изучены TGF β , FGF, PDGF. Выяснение их роли и со-

путствующих биомаркеров, вовлеченных в сигнальные пути, является важной целью по выявлению механизмов, вызывающих фиброз сердца.

TGF- β является ключевым регулятором фиброзного процесса. TGF- β обнаружен в трех изоформах (TGF- β 1, 2 и 3), кодируемых тремя различными генами. Наибольший интерес представляет TGF- β 1 - провоспалительный цитокин, который играет центральную роль в превращении фибробластов в миофибробласты. TGF- β 1 индуцирует экспрессию маркеров миофибробластов и профибротических факторов роста (таких как CTGF, FGF). Более того, TGF- β 1 регулирует ремоделирование ВМ, способствуя дисбалансу между профибротическими и фибротическими ферментами матриксных металлопротеиназ (MMP/TIMP). Усиление эффекта TGF- β возникает при высвобождении активных форм кислорода (ROS) по типу положительной обратной связи [19].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α , IL-1 β и IL-6) действуют на фибробласты сердца, усиливая выработку провоспалительных цитокинов и косвенно способствуют накоплению ВМ, регулируя выработку CTGF. Интерлейкин-33 (IL-33), представитель семейства интерлейкинов-1, реализует свои эффекты через рецепторы IL-1R4 (ST2). IL-33 высвобождается из поврежденных клеток сердца и связывается с трансмембранным рецептором ST2L,

предотвращая гибель кардиомиоцитов. В ответ на повреждение фибробласты сердца и кардиомиоциты в большом количестве продуцируют растворимую форму рецептора IL-33, названную sST2. При повышении уровня sST2, вследствие препятствия передаче сигналов через систему рецепторов IL-33/ST2L, ослабевают кардиопротекторные эффекты IL-33 и усиливается профибротический ответ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламины, эндотелин-1 стимулируют фиброз различными способами, как связанными с TGF- β , так и независимыми от него. При классическом пути превращения ангиотензиногена в ангиотензин I с помощью ренина, следует дальнейшее превращение в АП II с помощью ангиотензин-превращающего фермента или химазы. АП II через рецептор 1-го типа усиливает секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α), свободнорадикальное окисление, способствует пролиферации фибробластов и их коллагенсинтетической активности посредством AT1-рецепторзависимых взаимодействий, за счет продукции TGF- β , PDGF. Альдостерон также увеличивает синтез провоспалительных, прооксидантных молекул, TGF- β .

Активные формы кислорода (ROS) участвуют в профибротической дифференцировке фибробластов в миофибробласты, регулируя синтез коллагена и активность матриксной металлопротеиназы (MMPs) - основных ферментов деградации ВМ. Повышенный окислительный стресс активирует MMPs и снижает синтез фибриллярного коллагена в фибробластах сердца [8].

Фибробласты, которые были активированы ангиотензином-II, PDGF, TGF- β и CTGF, сами синтезируют и высвобождают профибротические медиаторы, такие как PDGF, TGF- β , самостоятельно поддерживая и потенцируя фибротический процесс. В этом процессе триада, основанная на АП II/TGF β /CTGF, усиливает активацию фибробластов сердца [20].

Представляется, что фундаментальные исследования, направленные на изучение патогенеза формирования фиброза предсердий, могут помочь в разработке новых диагностических подходов и терапевтических мишеней у пациентов с ФП.

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПРЕДСЕРДИЙ

Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием гадолинием является признанным методом объемного анализа и визуализации для оценки ремоделирования ЛП и позволяет идентифицировать и количественно оценить фиброз предсердий. Контрастное усиление происходит из-за замедленного вымывания гадолиния из поврежденных тканей с нарушением структуры, в отличие от нормальной ткани предсердий.

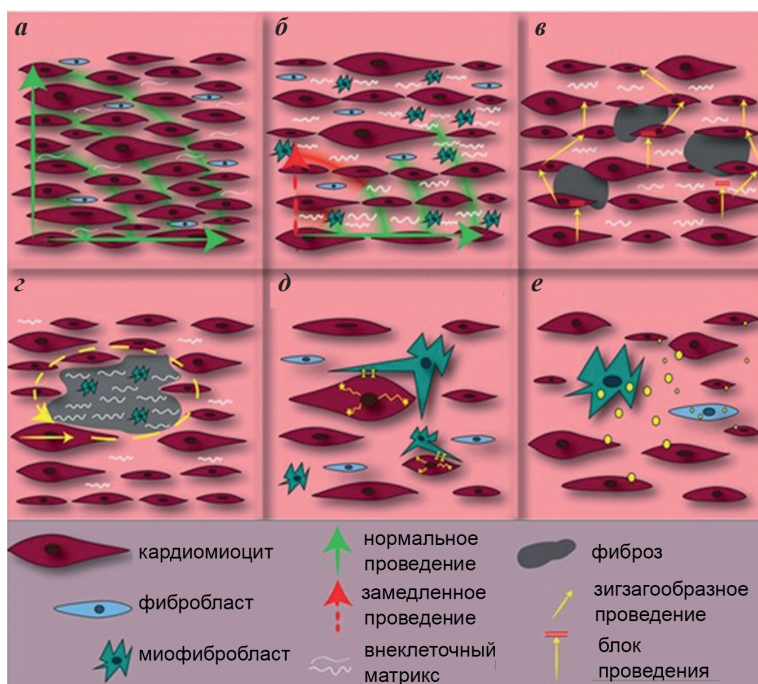


Рис. 2. Реализация проаритмогенных эффектов фиброзной ткани (адаптировано из статьи Xintarakou A. [9]), где а - неизменная сердечная ткань с нормальным распространением волнового фронта; б - замедленное распространение поперечного волнового фронта из-за интерстициальных коллагеновых нитей, которые нарушают межклеточные связи миоцитов; в - замедление зигзагообразной проводимости и блокада однонаправленной проводимости из-за «пятнистых» фиброзных барьеров; г - фиброз, способствующий механизму re-entry; д - гетероцеллюлярные целевые соединения между миофибробластами и кардиомиоцитами, что приводит к повышению автоматизма; е - паракринное действие фибробластов / миофибробластов.

К настоящему времени разработан протокол МРТ для визуализации фиброза ЛП. В исследовании DECAAF использовалось программное обеспечение для обработки и анализа изображений Corview, разработанное и запатентованное в Университете штата УТАН [6]. Данное программное обеспечение позволяет произвести полный процесс сегментации стенки ЛП, идентификацию фиброза и экспорт окончательных 3D моделей, вручную отслеживая пул крови в легочных венах в каждом срезе объема МРТ, а также определяя эндокардиальные и эпикардиальные границы. Для оценки фиброза алгоритм автоматически выбирает пороги интенсивности, предлагая распределение интенсивности по Гауссу для фиброзной ткани (усиленные воксели) и здорового миокарда. Типичное пороговое значение находится в диапазоне от 2 до 4 SD.

Для трехмерной визуализации фиброза ЛП чаще используют цветовую кодировку, в которой синим цветом изображена здоровая ткань, зеленым и желтым цветом - ткань, насыщенная контрастом (т.е. фиброзная) (рис. 5). Группа N.F.Marrouche с соавт. предложила классификацию УТАН для количественного анализа фиброза по стадиям, основанную на увеличении содержания фиброза в стенке ЛП в процентах от общей площади стенки ЛП: стадия I определяется как <10%, стадия II - от 10 до 20%, стадия III - от 20 до 30% и стадия IV - >30% [6]. Было показано, что стадия тяжести фиброза ЛП коррелирует с результатами катетерной абляции ФП, независимо от наличия других сопутствующих заболеваний или характера ФП [21].

Трехмерное электроанатомическое картирование (ЭАК), включающее активационное и биполярное (вольтажное) картирование, позволяет оценить, помимо анатомии, неоднородность электрофизиологических свойств миокарда предсердий, имеющих отношение к аритмии, т.е. обнаружить аритмогенный электроанатомический субстрат. Биполярное картирование активно используется для определения низковольтажных зон (НВЗ) и рубцовых зон как суррогатных маркеров фиброза предсердий при ФП [22]. Отмечено, что НВЗ ассоциируются с фрагментированной передачей электрического импульса и замедленной проводимостью, что может способствовать формированию механизма re-entry. Усовершенствование картирования с появлением многополюсных картирующих электродов и дополнительных модулей в системах навигации способствовало более широкому применению данного метода.

R.S.Oakes и соавт. выявили, что НВЗ, зарегистрированные при биполярном ЭАК ЛП, тесно коррелируют с областями, задерживающими контраст в процессе проведения МРТ, и степенью тяжести фиброза ЛП (рис. 4) [23]. L.C.Malcolme-Lawes и соавт. при сравнении результатов МРТ с данными ЭАК у 50 пациентов с ФП, также обнаружили ассоциацию между зонами с повышенным накоплением гадолиния и НВЗ в ЛП [24].

В большинстве современных исследований области со сниженными вольтажными характеристиками используются в качестве суррогатного маркера аритмогенного фиброзного субстрата ФП [6, 21, 25, 27]. A.Verma и соавт. при исследовании 700 пациентов установили, что наличие обширных рубцовых зон, ре-

гистрируемых в процессе ЭАК в виде отсутствия напряжения или амплитуды биполярного сигнала $\leq 0,05$ мВ, и области низкого напряжения с амплитудой сигнала $\leq 0,5$ мВ, являются независимыми предикторами рецидива ФП после проведенной КА [26].

Z.Liu и соавт. обнаружили, что более высокий уровень общей площади НВЗ в % от площади ЛП является основным фактором риска развития длительно-персистирующей ФП, и указывает на связь НВЗ с сохранением и поддержанием ФП [27]. Распределение НВЗ различалось на разных стадиях ФП, с преимущественной локализацией по передней стенке при пароксизмальной ФП, с дальнейшим распространением на перегородку при персистирующей ФП и переходом на заднюю стенку и дно ЛП при длительно-персистирующей и постоянной формах ФП, что может иметь значение при проведении КА [27].

Эндомиокардиальная биопсия миокарда является наиболее достоверным методом выявления и уточнения степени фиброза ЛП, но, учитывая инвазивный характер, сопряженность с высоким риском развития осложнений, данный метод диагностики в рутинной практике не применяется. В рамках исследований HEAL-AF и HEAL-AF2 Y.Takahashi и соавт. обнаружили связь структурного ремоделирования предсердий, выявленного гистологически на основании биопсии предсердий, и наличия НВЗ, обнаруженных при ЭАК [28]. Такие гистологические факторы как диффузный интерстициальный фиброз без признаков замещающего фиброза, увеличение межклеточного пространства, потеря миофибрилл, были значимо связаны со снижением электроанатомических характеристик (снижение напряжения, фракционирование сигнала, замедление проводимости). Дополнительно было установлено, что процентное увеличение фиброза ЛП, увеличение межклеточного пространства и снижение плотности ядер кардиомиоцитов были более выраженными при персистирующей форме ФП, в сравнении с пароксизмальной [28]. Таким образом, инструментальные визуализирующие методы обладают большой диагностической ценностью, но являются инвазивными, трудоемкими и сложно воспроизводимыми, в связи с чем поиск более доступных маркеров фиброза предсердий является важной задачей.

ОЦЕНКА РАЗМЕРОВ ЗОНЫ ФИБРОЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КА

Было разработано несколько моделей для прогнозирования эффективности катетерной абляции у пациентов с ФП. В проспективном многоцентром исследовании J.Kosiuk и соавт. разработали прогностическую модель DR-FLASH, включающую следующие факторы рецидива ФП после КА: сахарный диабет, почечная дисфункция, персистирующая форма ФП, диаметр ЛП >45 мм, возраст >65 лет, женский пол, артериальная гипертензия. Модель DR-FLASH также эффективно предсказывала наличие зон фиброза ЛП: с каждым набранным баллом вероятность наличия зон фиброза ЛП увеличивалась в 2,2 раза. Кроме того, риск рецидива ФП после изоляции устьев легочных вен увеличивался в 1,3 раза с каждым баллом и был почти в 2 раза выше у пациентов с показателем DR-FLASH >3 баллов [29].

N.F.Marrouche и соавт. - одни из первых исследователей, доказавших связь рецидивов ФП после КА с выраженностью фиброза ЛП, выявленного с помощью МРТ сердца: получена прямая корреляция между площадью фиброза ЛП и вероятностью рецидива ФП; причем, взаимосвязь была значительно сильнее при более низкой стадии фиброза (<10%), чем при более высокой (>30%) [6]. Аналогичные результаты получили Akoum и соавт., которые обнаружили, что у пациентов с более высокой степенью фиброза, оцененного до КА, был более высокий шанс развития рецидива ФП после абляции [5].

Группа российских исследователей в проспективном обсервационном исследовании на 181 пациенте продемонстрировали, что увеличение % площади электроанатомического субстрата показало себя единственным независимым предиктором рецидива ФП как после первичной радиочастотной абляции устьев легочных вен, так и после повторной процедуры. Кроме площади субстрата, независимыми предикторами рецидива после повторной КА явились длительность анамнеза ФП и размер ЛП [30]. Результаты проспективного исследования Е.В.Дедух и соавт. 64-х пациентов после первичной изоляции устьев легочных вен показали, что наличие НВЗ >20% явилось независимым предиктором рецидива ФП [31].

G.A.Begg и соавт. изучали роль циркулирующих биомаркеров в качестве предикторов рецидивов ФП после КА, наряду с НВЗ, клиническими и эхокардиографическими показателями. Из изучаемых факторов, площадь НВЗ более 30% явилась единственной независимой переменной, предсказывающей рецидивы ФП после проведенной КА [32].

T.Yamaguchi и соавт. также подтвердили значимость увеличения НВЗ в качестве предиктора рецидивов персистирующей ФП; причем, рецидивы персистирующей ФП чаще встречались у пациентов с IV стадией фиброза по УТАН, в сравнении с I-III стадиями. Более высокую частоту рецидивов ФП при IV стадии фиброза авторы объясняли более выраженным остаточным фиброзом, который выступает анатомическим субстратом ФП [33].

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ БИОМАРКЕРОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ФИБРОЗА ЛП И РЕЦИДИВОВ КА

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [34], тем не менее применение циркулирующих маркеров фиброза в качестве возможных предикторов размеров фиброза и эффективности КА мало изучено и кажется многообещающим.

Мета-анализ Hui Jiang с соавт. включил 36 исследований, в котором суммированы данные по 11 маркерам крови. Часть биомаркеров убедительно продемонстрировали свою связь с рецидивами ФП после КА [35]. Исходно повышенный уровень таких биомаркеров, как предсердный натрийуретический пептид (ANP) (но только в отсутствие структурной патологии сердца), мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP), интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (только в азиатских исследованиях), липопротеин низкой плотности (LDL), тканевой ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) ассоциировались с повышенным риском рецидива ФП после КА [35].

Натрийуретические пептиды (НУП) включают класс белков с диуретическим и натрийуретическим действием, а ANP и BNP являются двумя распространенными НУП в клинической практике. При объемном расширении или перегрузке давлением инициируется продукция NT-proBNP, он имеет более длительный период полувыведения в 6 раз больше BNP, благодаря чему его легче обнаружить в крови. BNP и NT-proBNP являются лучшими прогностическими показателями для оценки прогноза и мониторинга сердечной недостаточности (СН) и дополняют клинические факторы риска для оценки риска развития ФП у пациента.

Крупными когортными исследованиями (Cardiovascular Health Study, and the CHARGE-AF Consortium) подтверждена связь между концентрацией NT-proBNP и развитием ФП [36, 37]. Y.Yuan и соавт. обнаружили значимую связь между исходным уровнем NT-proBNP и рецидивом ФП после абляции [38]. G.A.Begg и соавт. в проспективном исследовании не получили подтверждения прогностической роли циркулирующих биомаркеров фиброза (N-терминальный пропептид проколлагена III типа, PIIINP, галектин-3, фактор роста фи-

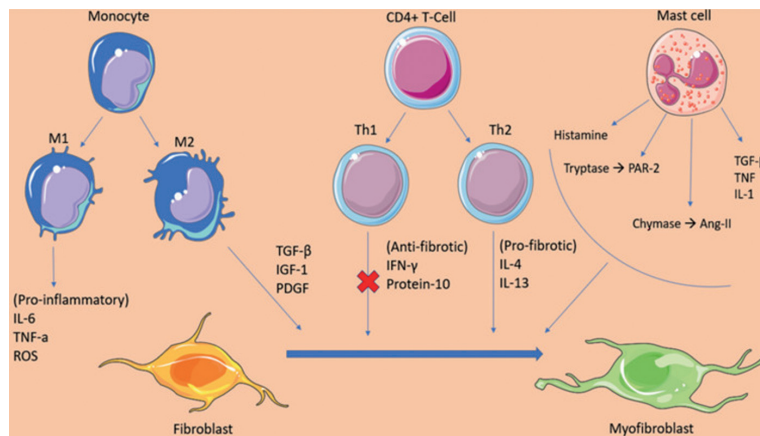


Рис. 3. Клеточные медиаторы фиброза предсердий (адаптировано из Sagris M. [18]). Иммунные клетки, такие как моноциты, CD4+ Т-клетки и тучные клетки, способствуют фиброзу тканей, секретируя профибротические факторы и регуляторные молекулы, которые усиливают активацию и дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Показаны антифибротические медиаторы, которые секретируются Th1-клетками и которые постепенно заменяются продуктами профибротических Th2-клеток. TGFβ - трансформирующий фактор роста бета; TNFα - фактор некроза опухоли альфа; PDGF - фактор роста тромбоцитарного происхождения; IL-1 - интерлейкин 1; IL-4 - интерлейкин 4; IL-6 - интерлейкин 6; IL-10 - интерлейкин 10; ROS - активные формы кислорода; IFNγ - интерферон гамма; IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста 1; Th1 - Т-хелперный тип 1; Th2 - т-хелперный тип 2; PAR-2 - рецептор 2, активируемый протеазой; Ang-II - ангиотензин.

бробластов 23, FGF-23, и С-концевой телопептид коллагена I типа, ICTP) в качестве предикторов рецидива ФП после абляции ФП, в отличие от площади НВЗ [32].

Наиболее изучаемыми в последние десятилетия биомаркерами у пациентов с хронической СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка являются биомаркеры воспаления и фиброза sST2 и GDF-15.

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) - член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [39]. ST2 существует в двух формах: трансмембранный рецептор (ST2L), а также растворимая форма sST2, свободно циркулирующая в крови. ST2L представляет собой мембраносвязанный рецептор, для которого IL-33 является функциональным лигандом. IL-33 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Считается, что в отношении сердца IL-33 оказывает кардиопротекторное действие, уменьшая фиброз и проявления гипертрофии в механически напряженных тканях. Растворимая форма ST2L - sST2, выделяется в кровь и действует как рецептор-ловушка для IL-33, ингибируя эффекты передачи сигналов IL-33/ST2L. Повышенные концентрации sST2, свободно циркулирующие в кровотоке, ослабляют системные биологические эффекты IL-33, таким образом избыток sST2 приводит к сердечному фиброзу. Имеются лишь единичные сообщения о связи концентрации sST2 с фиброзом ЛП и исходами КА при ФП.

Целью исследования, проведенного Z.Wang и соавт., было изучение возможностей уровней sST2 в сыворотке крови в предсказании протяженности НВЗ [40]. Результаты показали, что sST2 с пороговым значением 26,65 нг/мл явился единственным независимым предиктором площади НВЗ >20%. Кроме того, у пациентов с уровнем sST2 <26,65 нг/мл через 12 месяцев наблюдения достоверно реже регистрировали рецидив ФП, что, по мнению авторов, может быть использовано в качестве предиктора рецидивов ФП после КА [40].

H.Liu и соавт. в 2020 г. опубликовали результаты проспективного исследования, в котором оценена роль sST2 в предсказании рецидива ФП на группе из 258 пациентов после выполнения КА. Было обнаружено, что предоперационный уровень sST2 у пациентов с рецидивом был достоверно выше, чем у пациентов без рецидива (31,3 нг/мл против 20,3 нг/мл, $p < 0,001$). Часть пациентов в рамках исследования были подвергнуты повторной КА, с вновь проводимым эндокардиальным картированием. В итоге было получено, что уровень sST2 >26,9 нг/мл явился предиктором рецидива ФП с «новыми аномалиями» при эндокардиальном картировании с чувствительностью 100% и специфичностью 75,9% [41].

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15, MIC-1) является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста β . GDF-15 вырабатывается кардиомиоцитами, адипоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, экспрессия регулируется провоспалительными цитокинами, включая (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 β и IL-6. GDF-15 оказывает противовоспалительное действие, приводя к ингибированию стимулируемой

липополисахаридами секреции TNF- α макрофагами. Установлено, что увеличенный уровень GDF-15 ассоциирован с повышением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, ишемической болезнью сердца, СН [42]. В крупных многоцентровых исследованиях ARISTOTLE и RE-LY GDF-15 проявил себя как фактор риска крупных кровотечений, смертности и инсульта при ФП [43]. Предполагается, что GDF-15 может быть задействован в структурном ремоделировании предсердий посредством усиления синтеза и трансформации коллагена, пролиферации фибробластов.

Нашей исследовательской группой была установлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 с площадью НВЗ и индексом объема ЛП. Также было получено, что уровень GDF-15 выше порогового уровня 840 пг/мл может являться независимым предиктором площади НВЗ >30%, что ассоциируется с выраженным фиброзом и ожидаемой низкой эффективностью КА [44]. Связь уровня GDF-15 с исходами КА исследовали Y.Wei и соавт.: обнаружено, что исходно повышенный уровень GDF-15 перед КА коррелировал со степенью ремоделирования ЛП и ассоциировался с возрастанием риска развития рецидива ФП [45].

В.А.Ионин и соавт. изучали у пациентов с ФП и метаболическим синдромом связь профиброгенных биомаркеров галектина-3 и GDF-15 с риском рецидива ФП в течение 12 месяцев после радиочастотной абляции. В качестве независимых предикторов рецидивов ФП после абляции были определены: толщина эпикардального жира, степень выраженности фиброза левого предсердия и концентрации галектина-3 и GDF-15 [46].

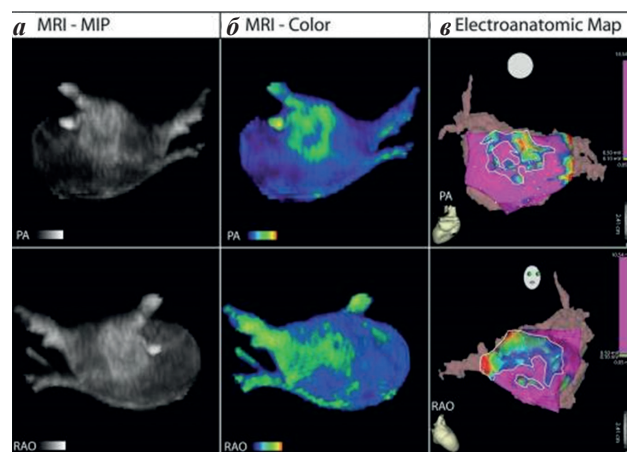


Рис. 4. Взаимосвязь между данными магнитно-резонансной томографией и электроанатомического картирования левого предсердия в задней (РА) и правой передней косой (RAO) проекциях. Сегментированная МРТ (а) выявляет отдельные участки усиления в задней стенке ЛП и межпредсердной перегородке. Цветная 3D-модель (б) ЛП позволяет более четко выделить зоны усиления контрастирования. Низковольтажные зоны (ограничены белыми линиями), обнаруженные в процессе электроанатомического картирования (в), в области задней стенки ЛП и перегородки, коррелируют с областями усиления контраста, обнаруженными при проведении МРТ. Адаптировано из Oakes R.S. и соавт. [23].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований по изучению роли провоспалительных и профибротических биомаркеров в качестве предикторов выраженности фиброза у пациентов с ФП, направляемых на КА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход, основанный на количественной оценке или предсказании выражен-

ности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий, является обоснованным в выборе оптимальной стратегии лечения пациентов. В настоящее время применение циркулирующих провоспалительных и профибротических биомаркеров, сигнализирующих о конкретных патогенетических механизмах на различных стадиях континуума фибрилляции предсердий, является многообещающим и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. World-wide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129: 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1: 62-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
3. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012;23(7): 797-9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341>.
4. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:14-19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
5. Akoum N, Morris A, Perry D, et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: An LGE-MRI Study. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;27(9): 25-31. <https://doi.org/10.4137/CMC.S22100>.
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5): 498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
7. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Europace*. 2012;14(12): 1719-25. <https://doi.org/10.1093/europace/eus162>.
8. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>.
9. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace*. 2020;22(3): 342-351. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab009>.
10. Fast VG, Kléber AG. Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model. *Cardiovasc Res*. 1995;29: 697-707. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)88643-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)88643-3).
11. Ten Tusscher KH, Panfilov AV. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *Europace*. 2007;9 Suppl 6: vi38-45. <https://doi.org/10.1093/europace/eum206>.
12. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993;88(3): 915-26. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.915>.
13. Nezlobinsky T, Solovyova O, Panfilov AV. Anisotropic conduction in the myocardium due to fibrosis: The effect of texture on wave propagation. *Sci Rep*. 2020;10: 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57449-1>.
14. Krul SP, Berger WR, Smit NW, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2): 288-295. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001752>.
15. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35): 2390-401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
16. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4): 230-43. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>.
17. Liao CH, 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(1): 242-53. <https://doi.org/10.1172/JCI39942>.
18. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>.
19. Bertaud A, Joshkon A, Heim X, et al. Signaling Pathways and Potential Therapeutic Strategies in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2): 1756. <https://doi.org/10.3390/ijms24021756>.
20. Li CY, Zhang JR, Hu WN, et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):9. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4842>.
21. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7: 1475-1481. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.030>.
22. Павлов АВ, Гизатулина ТП, Кузнецов ВА. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2019;26 (4): 32-38. [Pavlov AV, Gizatulina TP, Kuznetsov VA. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4): 32-38. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-32-38>.
23. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13): 1758-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877>.

24. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8): 1184-91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.030>.
25. Sim I, Bishop M, O'Neill M, et al. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3): 213-227. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00537-8>.
26. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2): 285-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035>.
27. Liu Z, Xia Y, Guo C, et al. Low-Voltage Zones as the Atrial Fibrillation Substrates: Relationship With Initiation, Perpetuation, and Termination. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8: 705510. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.705510>.
28. Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2023;44(35): 3339-3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>.
29. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015;12(11): 2207-12. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.003>.
30. Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2017;8(148): 82-89. [Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8): 82-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>.
31. Дедух ЕВ, Яшков МВ, Таймасова ИА, и др. Алгоритм определения степени фиброза при картировании высокой плотности. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3): 29-36. [Dedukh EV, Yashkov MV, Taymasova IA, et al. Algorithm for determining the fibrosis stage using high-density mapping. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3):29-36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-04>.
32. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1): e0189936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
33. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Fukui A, et al. Impact of the extent of low-voltage zone on outcomes after voltage-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2018;72(5): 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.04.010>.
34. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1): 152-64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>.
35. Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2017;19(3): 392-400. <https://doi.org/10.1093/europace/euw088>.
36. Sinner MF, Stepas KA, Moser CB, et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies. *Europace*. 2014;16: 1426-33. <https://doi.org/10.1093/europace/euu175>.
37. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009;120: 1768-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265>.
38. Yuan Y, Nie B, Gao B, et al. Natriuretic peptides as predictors for atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(19): e33704. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033704>.
39. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardio-protective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117: 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/JCI30634>.
40. Wang Z, Cheng L, Zhang J, et al. Serum-Soluble ST2 Is a Novel Biomarker for Evaluating Left Atrial Low-Voltage Zone in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*. 2020;26: e926221. <https://doi.org/10.12659/MSM.926221>.
41. Liu H, Wang K, Lin Y, et al. Role of sST2 in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(11): 1235-1241. <https://doi.org/10.1111/pace.14029>.
42. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1): 140-151. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.
43. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21): 1847-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204>.
44. Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Белоногов ДВ, и др. Прогнозирование площади низковольтажных зон в левом предсердии у пациентов в неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью неинвазивных маркеров. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 32-39. [Gizatulina TP, Martyanova LU, Mamarina AV, et al. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 32-39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.
45. Wei Y, Liu S, Yu H, et al. The Predictive Value of Growth Differentiation Factor-15 in Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Mediators of Inflammation*. 2020;21: 8360936. <https://doi.org/10.1155/2020/8360936>.
46. Ионин ВА, Заславская ЕЛ, Барашкова ЕИ, и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5184 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5184>.