
УДК 616.12–008.313.2–002 – 092

Снежицкий В.А., Бубешко Д.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Snezhitskiy V., Bubeshka D.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий

The role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation

Резюме

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия в клинической практике. Многие исследования показали, что воспаление может играть важную роль в инициации и персистенции ФП. Подтверждением служит повышение сывороточных уровней воспалительных биомаркеров у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также экспрессия маркеров воспаления в сердечной ткани. Контроль уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6 был ассоциирован с рецидивом аритмии после кардиоверсии и катетерной аблации. Предположительно воспаление связано с различными патологическими процессами, такими как окислительный стресс, апоптоз и фиброз, которые способствуют формированию субстрата для ФП. Тем не менее, остается спорным, является воспаление следствием ремоделирования левого предсердия или оно участвует в патогенезе аритмии. Также не исключена роль генетической предрасположенности в развитии ФП. Данная статья представляет собой обзор исследований, посвященных вопросу взаимосвязи воспаления и фибрилляции предсердий, а также роли биомаркеров в прогнозировании течения аритмий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, воспалительные биомаркеры, цитокины, С-реактивный белок, полиморфизм генов.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Many studies have indicated that inflammation might play a significant role in the initiation and perpetuation of AF. This evidence includes elevated serum levels of inflammatory biomarkers in patients with atrial fibrillation and expression of markers of inflammation in the heart tissue. C-reactive protein and interleukin-6 were associated with arrhythmia recurrence after cardioversion and catheter ablation. Presumably inflammation associated with various pathological processes such as oxidative stress, apoptosis and fibrosis, which contribute to the formation of the substrate for AF. However, it remains debatable whether inflammation is only a consequence of left atrial remodeling, or whether inflammation is involved in the pathogenesis of the dysrhythmia. Also the role of a genetic predisposition to AF develop isn't excluded. This article is a review of research on the relationship between inflammation and atrial fibrillation, as well as the role of biomarkers in predicting the course of arrhythmias.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, inflammation markers, cytokines, C-reactive protein, genetic polymorphism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в клинической практике, составляющая ~30% среди всех нарушений ритма. Несмотря на значительные успехи в контроле и профилактике, ФП до сих пор остается серьезной, нерешенной проблемой для практических врачей и связана с увеличением заболеваемости, повторной госпитализации, снижением качества жизни и высоким риском смерти. В соответствии с современными концепциями иммуновоспалительные процессы играют далеко не последнюю роль в патогенезе ФП [1]. Однако в настоящее время не ясно, индуцирует ли начало аритмии развитие местного воспаления или наличие уже существующих системных воспалительных процессов способствует инициации и персистенции ФП.

Доказательства причастности воспаления в развитии ФП основываются на наблюдениях, что воспалительные состояния, такие как миокардит, перикардит, кардиохирургические вмешательства, часто связаны с нарушением ритма. Первое исследование о связи воспаления и ФП датируется 1997 г., когда Bruins и др. обнаружили увеличение частоты ФП у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Рост интерлейкина-6 (ИЛ-6) наблюдался уже через 6 ч после вмешательства. Пик заболеваемости приходился на второй-третий послеоперационный день и совпадал с максимальной концентрацией СРБ в крови [2]. Воспалительные изменения были также обнаружены у пациентов с непостоперационной ФП. Воспалительные инфильтраты, некроз кардиомиоцитов и фиброз наблюдались в образцах предсердной биопсии у пациентов с ФП, резистентной к антиаритмической терапии, в то время как в группе сравнения у пациентов с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта образцы были нормальными [3]. Непосредственная роль воспаления поддерживается Narducci и др. [4], когда ими при биопсии предсердий и иммуногистохимическом анализе была обнаружена интрацитоплазматическая локализация С-реактивного белка (СРБ) в 13 из 23 образцов у пациентов с ФП и не обнаружена ни в одном образце контрольной группы. Кроме того, СРБ чаще встречался у пациентов с пароксизмальной формой, чем с персистирующей (в 11 случаях из 15 (73%) против 2 случаев из 8 (25%)), и был связан с сывороточным уровнем СРБ. Эти данные свидетельствуют в пользу воспаления как инициатора аритмии. К ним присоединяются исследования, где повышение СРБ не только связано с наличием ФП, но и предсказывает высокий риск заболеваемости ФП в будущем. Так, Aviles и др. [5] в 2003 г. было проведено поперечное исследование с наблюдением в течение 7,8 года. Целью исследования являлась оценка роли СРБ как предиктора развития ФП. Из 5491 лица без анамнеза аритмий в исходе исследования у 897 (16%) развилась ФП за период наблюдения. После поправки на множественные факторы, потенциально связанные с ФП, было выявлено, что пациенты с исходно повышенным уровнем СРБ более подвержены риску развития ФП, чем пациенты с низким уровнем (7,4 против 3,7%).

Известно, что в основе развития и поддержания ФП важную роль играет электрофизиологическое и структурное ремоделирование [6]. Однако причастность воспаления и точный механизм влияния на процесс ремоделирования не ясен и требует дальнейшего изучения. Воз-

Более глубокое изучение патогенетических механизмов приведет к усовершенствованию терапевтических подходов и стратегий лечения.

Повышение концентрации высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) имеет прогностическое значение для развития новых случаев ФП среди большой когорты пациентов с синусовым ритмом.

можно, что ФП индуцирует накопление кальция в кардиомиоцитах предсердий, приводя к их перегрузке и запуская клеточный апоптоз [7]. Такое повреждение миокарда предсердий может вызвать местную воспалительную реакцию и быть частью структурного ремоделирования и персистенции ФП. В то же время наличие системного воспаления с увеличением циркулирующего СРБ может содействовать активации триггерных очагов в предсердиях и развитию аритмий. СРБ может выступать как опсонин, связываясь с кардиомиоцитами предсердий и индуцируя местное воспаление и активацию комплемента по классическому пути. Развитие местных воспалительных реакций еще больше поддерживает системное воспаление и, соответственно, усиливает повреждение тканей. В присутствии ионов кальция СРБ связывается с фосфатидилхолином, в результате чего формируются длинноцепочечные ацилкарнитины и лизофосфатидилхолины. Они могут способствовать дальнейшей мембранной дисфункции путем ингибирования обмена ионов натрия и кальция в саркомерах. Эти процессы в конечном итоге приводят к поддержанию ФП [8].

Mandal и др. [9] исследовали влияние белков теплового шока (HSP), экспрессия которых усиливается при высоких температурах и стрессовых воздействиях, а также при воспалении и инфекции. Их исследование показало, что индуцированная воспалением экспрессия HSP на поверхности миоцитов может привести к лизису клеток путем циркуляции анти-HSP65 антител с последующими структурными изменениями миокарда и созданием условий для инициации аритмий.

ФП и воспалительные биомаркеры

Для оценки воспалительных процессов в клинической практике используется достаточно большое количество биологических и иммунологических маркеров. Ключевой элемент иммунной системы в развитии воспаления – цитокины. В основе большинства хронических воспалительных заболеваний лежит нарушение равновесия между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, их функциональную активацию и апоптоз. Особая роль в оценке воспалительных процессов отводится СРБ, который относится к семейству белков острой фазы воспаления. Повышение плазменной концентрации СРБ происходит уже через 4–6 ч после повреждения ткани, достигая максимума через 24–96 ч. Синтез СРБ осуществляется в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином-6, а также интерлейкином-1 (ИЛ-1) и фактором некроза опухоли-альфа (ФНО α). На сегодняшний день имеется достаточно большое количество исследований, где более высокие уровни вч-СРБ были отмечены у пациентов с ФП по сравнению с группой синусового ритма [8, 10–12]. Точный механизм для увеличения циркулирующего СРБ при ФП остается неопределенным, но, возможно, отражает активное участие СРБ в воспалительной реакции в пределах миокарда предсердий. В перекрестном исследовании Chung и др. [12] концентрация СРБ была значительно повышена у пациентов с ФП по сравнению с группой контроля (медиана 0,21 против 0,096 мг/дл; $p < 0,001$). В исследовании Gedici и др. [8] также наблюдалось увеличение уровня СРБ

Цитокины являются гормоноподобными молекулами, осуществляющими короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при развитии воспалительного процесса.

Интерлейкин-6 представляет собой плейотропный цитокин, который обладает различными физиологическими свойствами, включая посредничество в провоспалительных ответах и цитозащитные функции.

в группе с ФП ($0,63 \pm 0,57$ мг/дл против $0,23 \pm 0,1$ мг/дл в группе здоровых лиц ($p < 0,001$)).

Существует мнение, что СРБ, возможно, не является специфическим маркером ФП, а в большей степени отражает активность синтеза ИЛ-6. ИЛ-6 может продуцироваться в кардиомиоцитах и быть более специфичным маркером для оценки участия воспаления в ФП [13]. В исследовании Heart Soul Study [14] только ИЛ-6 был единственным биомаркером, связанным с ФП (медиана в группе с ФП составила 3,76 пг/мл, а в группе без нарушений ритма – 2,52 пг/мл; $p = 0,0005$). При изучении СРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и липидных фракций в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти выявлено, что только ИЛ-6 и гомоцистеин оказались ее прямыми и независимыми предикторами [15]. В настоящее время гипергомоцистеинемия также рассматривается как один из основных факторов риска развития нарушений ритма [16].

В ряде исследований показано, что пароксизм фибрилляции предсердий ассоциируется с повышением ФНО-альфа. При концентрации ФНО-альфа более 44 пкг/мл риск возникновения пароксизма ФП увеличивается в 3 раза. Однако достоверных различий в уровне цитокина при персистирующей и постоянной формах ФП не выявлено [17]. Это дает основания предполагать, что повышение уровня ФНО-альфа, вероятно, связано с инициацией аритмии. К тому же увеличение концентрации ФНО- α ассоциируется с развитием левожелудочковой дисфункции, разобщением бета-рецепторов и аденилатциклазы, ремоделированием желудочков и увеличением апоптоза кардиомиоцитов [18].

Однако данные о взаимосвязи уровней воспалительных биомаркеров и продолжительности ФП очень противоречивы. В своей работе Chung и др. [12] наблюдали повышение уровня СРБ у пациентов с персистирующей формой ФП (0,34 мг/дл), по сравнению с группой пароксизмальной ФП (0,18 мг/дл; $p = 0,008$). В исследовании Dudley [11] при анализе подгрупп уровни вч-СРБ и ИЛ-6 были значительно выше при хронической форме ($0,69 \pm 0,62$ против $0,23 \pm 0,1$ мг/дл, $p = 0,001$; 30 ± 39 против $11,6 \pm 9,7$ пг/мл, $p = 0,001$ соответственно) по сравнению с контролем. На основании этого можно предположить, что воспаление является патогенетическим звеном в прогрессировании ФП, а уровень СРБ и ИЛ-6 может отражать степень тяжести аритмии. Эти данные подтверждает и исследование Marcus и др. [10], где уровни СРБ и ИЛ-6 были выше у пациентов с постоянной ФП, чем с пароксизмальной, после корректировки по возрасту, полу, расе, гипертонии, сердечной недостаточности, приеме статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. А также замечено, что показатели СРБ и ИЛ-6 были достоверно выше при заборе крови во время нарушенного ритма, чем у пациентов с синусовым ритмом, независимо от длительности ФП. В исследовании случай – контроль Li и др. [19] обнаружили, что уровни ИЛ-10, ФНО были выше в группах персистирующей и постоянной ФП, чем при пароксизмальной. Watanabe и др. [20], изучив пациентов с пароксизмальной ФП и пациентов без анамнеза ФП, обнаружили, что масса левого желудочка, конечный диастолический диаметр и диаметр левого предсердия были предикторами повышенного СРБ и персистирования ФП. Точно так же Psuchař и его коллеги [21] после осмотра пациентов с постоянной и персистирующей ФП показали, что

СРБ и ИЛ-6 были положительно связаны с диаметром левого предсердия и что существует значимая взаимосвязь между уровнями ИЛ-6 и продолжительностью ФП.

Однако в современной литературе существует и другое мнение. Так, Pellegrino и др. [22] продемонстрировали значительное увеличение концентрации СРБ в группе с пароксизмальной ФП по сравнению с персистирующей и перманентной формами. В ряде исследований вообще не наблюдалось достоверной разницы между группами хронической и пароксизмальной ФП [8, 19]. Liuba и др. [23], оценивая уровни ИЛ-6 и вч-СРБ у группы пациентов, направленных на радиочастотную абляцию (РЧА), также не обнаружили никаких различий в уровне обоих биомаркеров между пароксизмальной и постоянной ФП. Однако пациенты с постоянной формой имели более высокие плазменные уровни интерлейкина-8 (ИЛ-8) в образцах из бедренной вены, правого предсердия и коронарного синуса, но не в образцах из легочных вен, что дает основания предполагать роль системного воспаления в развитии аритмии.

Недавние исследования показали, что уровень вч-СРБ, измеренный перед кардиоверсией, может быть важным прогностическим маркером рецидива фибрилляции предсердий. Кроме того, более низкие показатели СРБ коррелируют с повышением вероятности успеха электрической кардиоверсии (ЭКВ) и последующим поддержанием синусового ритма [20, 24–26]. Dernellis и Panaretou [27] сообщили, что для каждого увеличения в сыворотке СРБ на 1 мг/дл риск развития рецидивирующей формы ФП увеличивается в 7 раз, а риск для развития постоянной формы – в 12 раз. В исследовании Loricchio и др. [24] все пациенты с персистирующей ФП были разделены на 4 группы относительно показателей СРБ. Плазменный уровень вч-СРБ определялся перед ЭКВ, и наблюдение велось в течение 1 года. Все 4 группы не различались по возрасту, полу, фракции выброса и размеру левого предсердия. Оказалось, что в 1-й группе с низким (<1,9 мг/л) базовым уровнем СРБ количество рецидивов ФП за первые 3 мес. составило 4% против 33% в остальных 3 группах, а за последующий год – 28 против 60%. В другом исследовании [28] с участием 111 пациентов после ЭКВ у 75 пациентов развился рецидив. Средняя продолжительность наблюдения составила 76 дней, и все пациенты получали антиаритмические препараты. В одномерном анализе базовая концентрация СРБ была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП (3,95 мг против 1,81 мг/л, $p=0,002$). Эти результаты показывают, что воспаление может играть определенную роль в патогенезе ФП, стойкой к проводимой терапии. Celebi и др. [29] оценивали роль вч-СРБ в прогнозировании рецидива аритмии у пациентов с постоянной формой ФП. Уровни вч-СРБ были измерены до кардиоверсии и через 12 мес. Частота рецидивов составила 42,2% в течение 12-месячного периода наблюдения. Исходный уровень вч-СРБ был выше у пациентов с рецидивом аритмии ($1,68\pm 0,57$ мг/дл против $1,12\pm 0,53$ мг/дл; $p<0,01$). В группе с удержанием синусового ритма отмечается снижение уровня вч-СРБ на 30-й день после кардиоверсии, а в группе с рецидивом ФП изменений не наблюдается (от $1,12\pm 0,53$ до $0,69\pm 0,33$ мг/дл, $p<0,01$; и с $1,68\pm 0,57$ до $1,69\pm 0,76$ мг/дл, $p>0,05$ соответственно). В исследовании Henningsen [30] пациенты с сохраненным синусовым ритмом через

Установленные взаимосвязи между показателями воспаления и эхокардиографическими параметрами подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда.

180 дней после кардиоверсии имели значительно более низкие базовые уровни вЧ-СРБ (1,25 мг/л по сравнению с 2,0 мг/л, $p < 0,001$) и ИЛ-6 (1,96 пг/мл по сравнению с 2,75 пг/мл, $p < 0,001$), чем пациенты с рецидивирующей ФП. В многомерном анализе Кокса базовый уровень ИЛ-6 был единственным независимым предиктором рецидивов ФП ($p = 0,04$). Пациенты с уровнем СРБ $< 0,8$ мг/л имели более низкий показатель рецидивов после кардиоверсии (50 против 74%; $p = 0,0069$). В исследовании Kallergis [31] логистический регрессионный анализ показал, что вЧ-СРБ был единственным независимым прогностическим фактором рецидива ФП ($p < 0,001$). Данные приведенных исследований, с одной стороны, подтверждают наличие субклинического воспаления у пациентов с ФП. А исходно низкий уровень СРБ ассоциируется с отсутствием рецидивов и продолжительностью сохранения синусового ритма после кардиоверсии. С другой стороны, снижение уровня воспалительных биомаркеров после восстановления и поддержания синусового ритма ставит под сомнение роль воспаления как причины аритмии, свидетельствуя в пользу теории о том, что воспаление – следствие ФП.

Имеются исследования, подтверждающие, что плазменные уровни вЧ-СРБ могут играть важную роль в прогнозировании рецидива после РЧА устьев легочных вен [32]. Плазменная концентрация вЧ-СРБ в группе рецидивов была достоверно выше, чем в группе без возврата ФП для всех пациентов (медиана 2,22 мг/л против 0,89 мг/л, $p < 0,001$) [33]. В многомерном анализе показано, что уровень СРБ, диаметр левого предсердия и продолжительность ФП были независимыми факторами, связанными с рецидивом аритмии после катетерной аблации. К тому же уровень СРБ положительно коррелировал с диаметром ЛП [34].

Генетические аспекты

В последние десятилетия ведется активное изучение роли генетических факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП имеет два основных направления:

- 1) обнаружение генов мутации, которые приводят к возникновению нарушений ритма (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу);
- 2) изучение полиморфизма различных генов-кандидатов, являющееся важнейшим направлением современной генетики [35, 36].

В связи с накоплением все большего количества доказательств участия воспаления в патогенезе ФП особый интерес в разрешении данного вопроса представляют исследования в области молекулярной генетики. Наиболее частое изменение структуры генов цитокинов – полиморфизм единичных нуклеотидов. Не исключено, что эти генетические вариации в промоторной области генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины СРБ, обуславливают индивидуальное повышение их плазменных концентраций и особенности иммунного ответа.

В ряде исследований были обнаружены полиморфные маркеры в гене, кодирующем СРБ. Chang и др. [37] при изучении полиморфизмов в промоторной области гена СРБ обнаружили, что -390А-вариант был ассоциирован с более высокой активностью гена СРБ, более высо-

У человека ген СРБ расположен на хромосоме 1q23 в эволюционно законсервированной области, кодирующей белки иммунной системы.

кими плазменными уровнями СРБ и с большим риском развития ФП. В исследовании Tung [38] у населения Тайваня пациенты с ФП имели значительно более высокие уровни СРБ в плазме, чем в контрольной группе. В общей численности населения минорные аллели rs3091244 и rs1205 были связаны с повышенным уровнем СРБ ($p=0,001$ и $p=0,045$ соответственно). Частота минорного аллеля rs1800947 (С) была значительно выше у пациентов с ФП, чем у группы синусового ритма (12,8 и 4,6% соответственно; $p<0,001$). При многомерном анализе выяснено, что присутствие С-аллеля rs1 800 947 после поправки на традиционные факторы риска, прием медикаментов и уровень СРБ независимо связаны с ФП. Таким образом, полиморфизм гена СРБ был связан с риском развития ФП, но не через повышение его плазменной концентрации. Это может подтверждать мнение некоторых авторов, что СРБ в большей степени отражает активность провоспалительных цитокинов. Также известно, что полиморфизмы генов ИЛ-1 [39], ИЛ-6 [40] и ФНО [41] могут влиять на плазменные уровни СРБ.

Во многих исследованиях отмечается повышение уровня ИЛ-6 при ФП по сравнению с группой контроля [8, 12, 21, 42]. При исследовании гена ИЛ-6, 174С/С (rs1800795) генотип чаще встречался у пациентов с ФП ($p=0,04$) и был связан с более высокими уровнями ИЛ-6 ($p=0,002$) [14]. В своей работе Burzotta и др. продемонстрировали роль воспалительного процесса в послеоперационной ФП и выявили ассоциацию полиморфизма -174G/С гена интерлейкина-6 с риском развития аритмии. У гомозигот по дикому аллелю, преобладающих в группе с ФП, титр интерлейкина и фибриногена в крови был повышен [43]. В исследовании полиморфизма 634С/С гена ИЛ-6 в китайской популяции Li и др. [44] обнаружили, что по сравнению с СС- и СС-генотипом гомозиготы GG имели 4,7353-кратное увеличение риска ФП ($p=0,0382$). Эти результаты показывают, что ИЛ-6 634С/С-полиморфизм ассоциирован с ФП, и носительство С-аллеля предрасполагает к повышенному риску ФП. В исследовании Geng и др. [45] частота аллеля С в группе с ФП была значительно выше, чем в контрольной группе (36,00 против 18,00%, $p=0,0041$). У носителей С-аллеля (СС- + СС-генотипы) было 2,7045-кратное увеличение риска ФП ($p=0,0156$). К тому же у пациентов с генотипами СС + СС отмечалась большая дисперсия р-волны на электрокардиограмме ($p=0,0032$), чем у пациентов с генотипом СС. Полученные данные поддерживают гипотезу о активном участии воспаления в процессах электрофизиологического ремоделирования миокарда, которое в свою очередь является предрасполагающим фактором к развитию аритмий.

Hailong и др. [46] проводилось исследование, посвященное изучению взаимосвязи С-509Т-полиморфизма ФНО-бета (rs1800469) и восприимчивости к развитию изолированной ФП в китайской популяции. В результате СТ- и/или ТТ-генотипы имели повышенный риск развития идиопатической ФП по сравнению с СС-генотипом. Кроме того, пациенты, несущие СТ/ТТ-генотипы, показали более высокую вероятность рецидива ФП после катетерной аблации по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллелю С.

Интерес представляет исследование полиморфизма основного противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Играя важную роль в регуляции иммунной системы, он деактивирует воспалительную реакцию

Увеличение продукции ИЛ-10 приводит к контролю воспалительных реакций.

и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [47]. В ряде исследований показано, что 592 А/С-полиморфизм гена ИЛ-10 связан с плазменной концентрацией ИЛ-10. У пациентов с СС-генотипом циркулирующий уровень ИЛ-10 был значительно выше, чем у генотипа АА. Наличие в генотипе аллеля А было связано с уменьшением продукции ИЛ-10 [48, 49]. Исследование Kimihiko и др. [50] демонстрирует, что полиморфизм 592А/С ассоциирован с наличием ФП ($p < 0,05$) и носительство аллеля С является фактором защиты от развития данного заболевания. Точные механизмы, с помощью которых генетические варианты ИЛ-10 могут модулировать электрофизиологические и структурные характеристики предсердий, предрасполагая к развитию ФП, остаются неизвестными.

Несмотря на то, что все исследования, приведенные в обзоре, свидетельствуют о существовании достоверной ассоциации между воспалением и ФП, остается неизвестным, является воспаление причиной или следствием аритмии. Вполне вероятно, что оба утверждения верны. Воспаление может выступать мощным триггером ФП, в то время как аритмия создает и поддерживает воспалительную среду в миокарде. Многие исследователи рассматривают воспаление в качестве независимого фактора риска для инициирования и поддержания ФП. Также остается спорным вопрос о наличии причинно-следственных связей между генетическими полиморфизмами и развитием ФП. Немногочисленные исследования в этой области показывают, что существует определенная взаимосвязь между полиморфизмами генов цитокинов, их плазменными концентрациями и фибрилляцией предсердий. Это является еще одним аргументом в пользу патогенетической роли воспаления в развитии предсердных аритмий. Таким образом, дальнейшее изучение биомаркеров может улучшить понимание патофизиологии ФП и создать возможности для применения новых стратегий лечения и профилактики нарушений ритма.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Deshko M., Snezhickij V. (2010) Nekotorye biomarkery disfunkcii endotelija i vospaleniya pri fibrillyacii predserdij [Some biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in atrial fibrillation]. *Zdravoohranenie*, no 2, pp. 42–46.
2. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A. (1997) Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*, vol. 96, pp. 354–428.
3. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. (1997) Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 96, pp. 1180–1184.
4. Narducci M., Pelargonio G., Dello Russo A. (2011) Role of tissue C-reactive protein in atrial cardiomyocytes of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: pathogenetic implications. *Europace*, vol. 13, no 8, pp. 1133–40.
5. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. (2003) Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 108, no 24, pp. 3006–3010.
6. Snezhickij V., Yackevich T., Doroshenko E., Dolgoshej T. (2014) Vzaimosvyaz' gomocisteina, prolina i glicina so strukturno-funkcional'nym remodelirovaniem miokarda u pacientov s paroksizmal'noj i persistiruyushhej formami fibryllyacii predserdij [The relationship of homocysteine, proline and glycine with structural and functional myocardial remodeling in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation forms]. *Kardiologiya v Belarusi*, no 5, pp. 18–30.

7. Nattel S. (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, vol. 415, pp. 219–226.
8. Gedikli O., Dogan A., Altuntas I. (2007) Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, vol. 120, no 2, pp. 193–197.
9. Mandal K., Jahangiri M., Mukhin M. (2004) Association of anti-heart shock protein 65 antibodies with development of postoperative atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 110, no 17, pp. 2588–2590.
10. Marcus G.M., Smith L., Ordovas K. (2010) Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, vol. 7, pp. 149–54.
11. Dudley S.C. Jr., Hoch N.E., McCann L.A. (2005) Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation*, vol. 112, pp. 1266–1273.
12. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. (2001) C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 104, pp. 2886–2891.
13. Engelman M.D., Svendsen J.H. (2005) The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention. *European Heart Journal*, vol. 26, no 20, pp. 2208–2209.
14. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V. (2008) Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *American Heart Journal*, vol. 155, no 2, pp. 303–309.
15. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. (2004) Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American Heart Journal*, vol. 148, pp. 462–466.
16. Snezhickij V., Pyrochkina V. (eds.) (2011) *Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii: monografiya* [Clinical aspects of hyperhomocysteinemia: monograph]. Grodno: Grodno State Medical University, 292 p.
17. Tarasova O. (2007) S-reaktivnyj protein i faktor nekroza opuholej-alfa pri fibrillyacii predserdij u pacientov s arterial'noj gipertoniej, ih prognosticheskaya znachimost' [C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, their prognostic significance]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, no 1.
18. Rauchhaus M. (2003) Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *American College of Cardiology Foundation*, pp. 1933–1940.
19. Li J., Solus J., Chen Q. (2010) Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, vol. 7, pp. 438–444.
20. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. (2005) C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*, vol. 20, no 2, pp. 45–49.
21. Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. (2005) Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*, vol. 95, no 6, pp. 764–767.
22. Pellegrino P.L., Brunetti N.D., Gennaro L.D. (2011) Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. *Internal and Emergency Medicine*.
23. Liuba L., Ahlomroth H., Jonasson L. (2008) Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace*, vol. 10, pp. 848–853.
24. Loricchio M.L., Cianfrocca C., Pasceri V. (2007) Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *American Journal of Cardiology*, vol. 99, pp. 1421–1424.
25. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. (2004) Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American Heart Journal*, vol. 148, pp. 462–466.
26. Deshko M. (2012) Svyaz' riska razvitiya povtornyh paroksizmov fibrillyacii predserdij s urovnem S-reaktivnogo belka: materialy X Mezhdunarodnogo slavyanskogo Kongressa po e'lektrostimulyacii i klinicheskoy e'lektrofiziologii serdca «KARDIOSTIM» (Sankt-Peterburg, 16–18 fevralya 2012 g.) [The relationship of the risk of repetitive paroxysmal atrial fibrillation with levels of C-reactive protein: proceedings of the 10th International Slavic Congress on electrostimulation and clinical electrophysiology of the heart "CARDIOSTIM"]. *Vestnik aritmologii*.
27. Dernellis J., Panaretou M. (2004) Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *European Heart Journal*, vol. 25, pp. 1100–1107.
28. Wazni O., Martin D.O., Marrouche N.F. (2005) C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart*, vol. 91, pp. 1303–1305.
29. Celebi O.O., Celebi S., Canbay A. (2011) The effect of sinus rhythm restoration on high-sensitivity C-reactive protein levels and their association with long-term atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *Cardiology*, vol. 118, no 3, pp. 168–74.
30. Henningsen K.M., Therkelsen S.K., Bruunsgaard H. (2009) Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, vol. 69, no 3, pp. 425–32.
31. Kallergis E.M., Manios E.G., Kanoupakis E.M. (2008) The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart*, vol. 94, pp. 200–204.

32. Sotomi Y., Inoue K. (2013) Incidence and risk factors for very late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*, vol. 15, pp. 1581–1586.
33. Lin Y.J., Tsao H.M., Chang S.L. (2010) Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, vol. 105, no 4, pp. 495–501.
34. Kurotobi T. (2010) A pre-existent elevated C-reactive protein is associated with the recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Europace*, vol. 12, pp. 1213–1218.
35. Chang S.N., Tsai C.T., Wu C.K. (2012) A functional variant in the promoter region regulates the C-reactive protein gene and is a potential candidate for increased risk of atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*, vol. 272, no 3, pp. 305–315.
36. Nikulina S., Shul'man V., Kuznecova O. (2008) Kliniko-geneticheskie osobennosti fibrillyacii predserdij [Clinical and genetic features of atrial fibrillation]. *Racional'naya farmakoterapiya v Kardiologii*, no 2, pp. 16–18.
37. Yatskevich K., Snezhitskiy V., Kurbat M., Stepuro T. (2015) The relationship between -C344/T aldosteron synthase (CYP11B2) gene polymorphisms, enzyme activity level and increased risk of nonvalvular atrial fibrillation. *Family Medicine & Primary Care Review*, vol. 17 (2), pp. 136–139.
38. Chang S.N., Tsai C.T., Wu C.K. (2012) A functional variant in the promoter region regulates the C-reactive protein gene and is a potential candidate for increased risk of atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*, vol. 272, no 3, pp. 305–315.
39. Vatay A., Bene L., Kovacs A. (2003) Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics*, vol. 55, pp. 247–52.
40. Tung Y.-C. (2013) C-Reactive Protein Gene Polymorphisms and the Risk of Atrial Fibrillation in a Chinese Population in Taiwan. *Taiwan Society of Cardiology*, vol. 29, pp. 208–216.
41. Latkovskis G., Liciis N., Kalnins U. (2004) C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. *European Journal of Immunology*, vol. 31, pp. 207–213.
42. Vickers M.A., Green F.R., Terry C. (2002) Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein. *Cardiovascular Research*, vol. 53, pp. 1029–34.
43. Vatay A., Bene L., Kovacs A. (2003) Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics*, vol. 55, pp. 247–252.
44. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. (2004) C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Japanese Heart Journal*, vol. 45, pp. 441–445.
45. Burzotta F., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. (2001) Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *American Journal of Cardiology*, vol. 88, pp. 1125–1128.
46. Li J. (2012) Interleukin-6 Promoter Polymorphisms and Susceptibility to Atrial Fibrillation in Elderly Han Chinese Patients with Essential Hypertension. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 32, no 11, pp. 542–547.
47. Hai-Hua Geng, Rui Li, (2014) A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 7, no 11, pp. 4434–4440.
48. Hailong C., Qing Zhou (2014) A Functional Polymorphism C-509T in TGFb-1 Promoter Contributes to Susceptibility and Prognosis of Lone Atrial Fibrillation in Chinese Population. *PLOS ONE*, vol. 9, pp. 1–9.
49. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L. (2001) Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*, vol. 19, pp. 683–765.
50. Rosenwasser L.J., Borish L. (1997) Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 156, pp. 152–155.
51. Summers A.M., Summers C.W., Drucker D.B. (2000) Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Human Immunology*, vol. 61, pp. 1270–1273.
52. Kimihiko K., Mitsutoshi O. (2007) Genetic factors for lone atrial fibrillation. *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 19, pp. 9333–9339.

Поступила в редакцию 03.08.2015

Контакты: bubeshkodarya@gmail.com

(Бубешко Дарья Анатольевна – аспирант кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета)