

Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий

А.И. Тарзимова, И.Г. Фомина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ №61. Москва, Россия

Inflammation role in atrial fibrillation pathogenesis

A.I. Tarzimanova, I.G. Fomina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Высокая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и низкая эффективность антиаритмической терапии стали причинами поиска новой стратегии лечения этого вида аритмии сердца. Исследования последних лет обнаружили зависимость между изменениями анатомической структуры предсердий и уровнем воспалительных цитокинов, что явилось новым направлением в изучении патогенеза ФП. Является ли первичным возникновение пароксизма ФП или наоборот – воспалительный процесс инициирует появление ФП, остается до конца не ясным. Вероятно, воспаление не единственная причина аритмогенности предсердий, но оно играет большую роль в возникновении «готовности» миокарда к развитию пароксизма ФП. Результаты многоцентровых исследований показали, что раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и статинов у больных с патологией сердечно-сосудистой системы значительно снижает риск развития ФП и является одним из перспективных направлений в лечении.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины.

High prevalence of atrial fibrillation (AF) and low effectiveness of antiarrhythmic therapy are the reasons for searching a new therapeutic strategy focused on this arrhythmia. Recent studies have demonstrated the link between anatomical atrial structure changes and pro-inflammatory cytokine levels, that led to a new direction in AF pathogenesis investigation. Whether AF paroxysm is primary, or on the contrary, inflammation provokes AF, is still unknown. Inflammation might be not the only cause of atrial arrhythmogenicity, but it plays an important role in myocardial predisposition for AF paroxysm. Results of multi-center studies have shown that early administration of ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, and statins in cardiac patients significantly reduces AF risk, and could be a promising therapeutic strategy.

Key words: Atrial fibrillation, inflammation, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [1]. Появление ФП сопровождается выраженными субъективными расстройствами и ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости, уменьшению ожидаемой продолжительности жизни, росту смертности. Смертность среди больных с ФП вдвое выше, чем в общей популяции [2].

Персистирующая форма ФП встречается примерно в 40% всех случаев. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и уменьшает риск

развития тромбоэмболических осложнений [3]. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для профилактики пароксизмов ФП, эффективность терапии остается достаточно низкой и ограничивается большим количеством побочных эффектов. Высокая распространенность ФП и низкая эффективность антиаритмической терапии стали причинами поиска новой стратегии лечения.

Возникновение пароксизма ФП сопровождается появлением быстро прогрессирующих изменений миокарда предсердий с развитием их электрического и структурного ремоделирования [4]. Электрическое ремоделирование включает в себя

укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий. Принципы антиаритмической терапии основаны на изменении электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в то время как воздействие на анатомический субстрат является одним из наиболее важных средств профилактики пароксизмов ФП [5].

Патология предсердий служит ведущим фактором поддержания аритмии. В генезе ФП имеют значения структурные изменения: гипертрофия, фиброз, некроз, жировая и амилоидная инфильтрация миокарда предсердий [6]. Перманентная форма ФП приводит к формированию обширного интерстициального фиброза и повышенной выработке коллагена I типа [7]. При электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала предсердий больных с ФП обнаружены нарушение межклеточных контактов и апоптоз кардиомиоцитов предсердий. Эти изменения обеспечивают возникновение и увеличивают продолжительность существования эпизода ФП [8].

Исследования последних лет обнаружили зависимость между изменениями анатомической структуры предсердий и уровнем воспалительных цитокинов, что послужило новым направлением в изучении патогенеза ФП [9]. Впервые роль воспаления как причины развития аритмии была показана в работе, в которой под наблюдением находились 14 больных с идиопатической ФП, длительностью 1–18 месяцев. В связи с неэффективностью антиаритмической терапии всем пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия. При гистологическом исследовании у 3 из 14 пациентов был обнаружен активный миокардит, у 3 — признаки кардиомиопатии и у 8 — неспецифические изменения в виде очагового некроза или фиброза [10]. При исследовании изменений миокарда предсердий собак после длительного пароксизма ФП в эксперименте был сделан вывод, что продолжительность пароксизма аритмии влияет на степень выраженности воспалительной инфильтрации и жировой дегенерации миокарда [11]. Наиболее интересные данные получены при обследовании пациентов с идиопатической формой ФП. Изменения сердечной мышцы, сходные с таковыми при миокардитах, были обнаружены в 66% образцов ткани предсердий у больных с идиопатической ФП [12]. Таким образом, проведенные исследования доказывают ведущую роль воспаления в формировании анатомического субстрата для возникновения и поддержания ФП.

Одним из наиболее простых способов диагностики воспалительного процесса является определение уровня острофазовых показателей крови: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и др. [13]. Каскад воспалительных реакций инициируют цитокины, к которым относят интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ан-

тагонисты рецепторов ИЛ-1 [13]. Многочисленные исследования по определению маркеров воспаления у больных с ФП определили значительное повышение концентрации цитокинов и СРБ при часто рецидивирующих эпизодах аритмии [14–16]. В 2003 г были опубликованы результаты проспективного исследования 5806 пациентов [14]. У всех больных определяли содержание СРБ и оценивали частоту возникновения ФП в популяции. Оказалось, что повышение уровня СРБ увеличивает вероятность развития пароксизма ФП у пациентов без нарушений сердечного ритма и является фактором риска (ФР) появления эпизода аритмии у больных с рецидивирующей формой ФП. К наиболее масштабным относится исследование, в котором изучали изменение концентрации СРБ и микроальбуминурии (МАУ) у 8501 больного; оказалось, что содержание СРБ и МАУ являются независимыми ФР развития ФП [15].

Воспалительные изменения в миокарде предсердий влияют не только на анатомический субстрат, но и на электрофизиологические свойства мембраны кардиомиоцитов. Каскад воспалительных реакций изменяет конформацию белков ионных каналов на поверхности клетки, что нарушает транспорт ионов калия, натрия и увеличивает возбудимость [16]. В этом случае пароксизм ФП возникает при незначительных анатомических изменениях предсердий, а восстановление синусового ритма возможно при уменьшении воспалительной реакции [16].

Остается неясным, является ли первичным возникновение пароксизма ФП или наоборот — воспалительный процесс инициирует появление ФП. Вероятно, воспаление не единственная причина аритмогенности предсердий, но оно, по-видимому, играет большую роль в возникновении «готовности» миокарда к развитию пароксизма ФП [17]. Уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α остаются высокими на протяжении 14 дней после восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП [18]. При исследовании 121 больного с ФП был сделан вывод, что первый пароксизм аритмии может возникнуть самостоятельно, а воспаление поддерживает новые рецидивы ФП [19].

Одним из важных аспектов при обследовании больного с ФП является оценка риска тромбоэмболических осложнений. Увеличение воспалительных цитокинов и СРБ приводит к росту фибриногена плазмы крови, инициирует развитие гиперкоагуляции и значительно повышает вероятность развития инсульта или тромбоэмболии легочной артерии [20]. В проведенных исследованиях была обнаружена сильная зависимость между уровнем ИЛ-6 и риском развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП [21]. Показано увеличение числа инсультов при высокой концентрации ИЛ-6, в то время как уровень фибриногена у обследуемых боль-

ных оставался нормальным [22]. Таким образом, ИЛ-6 может быть независимым маркером в оценке риска развития инсульта у больных с ФП.

Наиболее перспективным направлением в лечении пациентов с ФП является раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) [23]. Результаты исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) позволяют утверждать, что раннее назначение ИАПФ предупреждает появление ФП у больных с ХСН. Вероятно, способность ИАПФ снижать нейрогуморальную активность уменьшает развитие фиброза и препятствует появлению новых эпизодов ФП. Внимание акцентируется на отсутствии прямого антиаритмического эффекта ИАПФ [24].

Исследования последних лет доказывают, что ангиотензин II (АТ-II) является мощнейшим провоспалительным агентом, который инициирует появление активных форм кислорода и воспалительных цитокинов [25]. Блокада рецепторов АТ-II препятствует развитию каскада воспалительных реакций и уменьшает количество воспалительных цитокинов [25]. Таким образом, способность ИАПФ и БРА уменьшать частоту рецидивов ФП, по-видимому, связана с их противовоспалительным эффектом.

Мультицентровые исследования последних лет доказывают уменьшение смертности больных

ССЗ при приеме статинов [26]. Помимо изменений липидного профиля, статины увеличивают высвобождение эндотелием оксида азота, снижают активность G белка в кардиомиоцитах, уменьшают экспрессию и функцию воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ФНО- α , СРБ, циклооксигеназа-2 [27]. Среди разнообразия эффектов статинов одним из наиболее важных является их противовоспалительное свойство; применение статинов снижает уровень СРБ на 36% [28]. В исследовании Node K, et al. 2003 лечение статинами достоверно уменьшало уровень ИЛ-6 и ФНО- α [29].

Уменьшение воспалительных процессов в предсердиях при лечении статинами препятствует развитию фиброза и снижает частоту приступов ФП. Терапия статинами больных ишемической болезнью сердца снижает частоту рецидивов ФП и препятствует появлению новых случаев аритмии [30].

Таким образом, воспаление играет ведущую роль в развитии и поддержании ФП, поэтому для лечения больных с ФП должны использоваться препараты, обладающие противовоспалительным действием. Назначение ИАПФ, БРА и статинов значительно снижает риск развития ФП и является одним из перспективных направлений в лечении больных с этой аритмией.

Литература

1. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
2. Atrial fibrillation as a contributing cause of death and Medicare hospitalization-United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 128-32.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-4.
4. Li D, Karen S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100: 87-95.
5. Engelman MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2083-92.
6. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. Circ Res 1997; 81: 12-25.
7. Gronefeld GC, Hohnloser SH. Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic, and therapeutic implications. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2003; 8(2):107-13.
8. S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002; 54(2): 361-79.
9. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. Cardiovasc Res 2004; 62: 105-11.
10. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
11. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. Thromb Res 2003; 111: 137-42.
12. Falk RH. Atrial fibrillation. In book: Girdiac Arrhythmia. Ed. Podnd PJ, Kowey PR. Williams&Wilkins. Baltimore 1995; 803-28.
13. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340: 448-54.
14. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108: 3006-10.
15. Asselbergs FW, Diercks GF, van den Berg MP, et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. JACC 2003; 41: 99-100.
16. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. Eur Heart J 2004; 25: 1100-107.
17. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002; 415: 219-26.
18. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? Jpn Heart J 2004; 45: 441-5.
19. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886-91.
20. Lip G. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? Lancet 1995; 346: 1313-4.

21. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1368-73.
22. Roldan V, Marin F, Martinez JG, et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 881-2.
23. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PACE* 2004; 27: 1405-10.
24. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
25. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
26. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
27. Sacks FM. High-intensity statin treatment for coronary heart disease. *JAMA* 2004; 291: 1132-4.
28. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 291: 1071-80.
29. Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839-43.
30. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-83.

Поступила 17/05-2006