

## Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования

Мингалимова А. Р.<sup>1,2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Сагиров М. А.<sup>2</sup>, Мазанов М. Х.<sup>2</sup>, Бикбова Н. М.<sup>2</sup>, Аргир И. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования регистрируется в 20–60% случаев и способствует повышению ранней и отсроченной послеоперационной летальности. Цель обзора — анализ литературы, посвященной исследованиям причинно-следственных связей между повреждающими факторами и развитием миокардиального воспаления на каждом этапе хирургического лечения у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. В обзоре миокардиальное воспаление рассматривается с точки зрения континуума — хронического процесса, берущего свое начало с момента повреждения эндотелия коронарной артерии и непрерывно протекающего в рамках патогенеза ФП после операции коронарного шунтирования. Впервые вводится понятие «воспалительный континуум» для послеоперационной ФП. В рамках обзора обсуждены основные и новейшие лабораторные и инструментальные маркеры местного и системного воспалительного ответа, информативные в отношении оценки тяжести и перспективные для улучшения подходов к диагностике и профилактике послеоперационной ФП. При подготовке обзора использованы доступные материалы из российских и зарубежных библиотечных баз данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library.

Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г. На основании анализа имеющихся исследований можно сделать вывод, что воспаление является не просто свидетельством ФП, а играет причинную роль в ее патогенезе на каждом этапе хирургической реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** послеоперационная фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, атеросклероз, воспаление, воспалительный континуум, фиброз.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 20/10-2021

Рецензия получена 12/11-2021

Принята к публикации 22/12-2021



**Для цитирования:** Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Бикбова Н. М., Аргир И. А. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3094. doi:10.15829/1728-8800-2022-3094

### Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery

Mingalimova A. R.<sup>1,2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Sagirov M. A.<sup>2</sup>, Mazanov M. Kh.<sup>2</sup>, Bikbova N. M.<sup>2</sup>, Argir I. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) after coronary bypass surgery is recorded in 20–60% of patients and increase the early and long-term postoperative mortality. The aim of the review is to analyze the studies on causal relationships between damaging factors and the development of myocardial inflammation at each stage of surgical treatment in patients with multivessel coronary artery disease. In the review, myocardial inflammation is considered from the point of view of a continuum — a chronic process that originates from the coronary endothelium damage and continuously proceeds within the AF pathogenesis after coronary bypass surgery. For the first time, the concept of inflammatory continuum for postoperative AF is introduced. The review discusses the main and latest laboratory and instrumental markers of local and systemic inflammatory response, which are informative in terms of severity and promising for improving approaches to the diagnosis and prevention of postoperative AF. The review was prepared using

available materials from Russian and foreign library databases (PubMed, Medline, Web of Science and Cochrane Library). The search depth was >25 years since 1996. Based on the analysis of available studies, we concluded that inflammation is not just evidence of AF, but plays a causal role in its pathogenesis at each stage of surgical myocardial revascularization.

**Keywords:** postoperative atrial fibrillation, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, atherosclerosis, inflammation, inflammatory continuum, fibrosis.

**Relationships and Activities:** none.

Mingalimova A. R.\* ORCID: 0000-0002-2379-9631, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Sagirov M. A. ORCID: 0000-0002-2971-9188, Mazanov M. Kh. ORCID: 0000-0003-4145-1337,

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

e-mail: alfia.ravisovna@mail.ru

Тел.: +7 (986) 909-33-59

[Мингалимова А. Р.\* — аспирант, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-2379-9631, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Сагиров М. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-2971-9188, Мазанов М. Х. — к.м.н., с.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4145-1337, Бикбова Н. М. — н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-3037-3292, Аргир И. А. — м.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4078-5263].

Bikbova N. M. ORCID: 0000-0002-3037-3292, Argir I. A. ORCID: 0000-0003-4078-5263.

\*Corresponding author: alfiia.ravisovna@mail.ru

Received: 20/10-2021

Revision Received: 12/11-2021

Accepted: 22/12-2021

**For citation:** Mingalimova A. R., Drapkina O. M., Sagirov M. A., Mazanov M. Kh., Bikbova N. M., Argir I. A. Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3094. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3094

ИК — искусственное кровообращение, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Миокардиальное воспаление и фиброз играют ключевую роль в патогенезе ФП.
- Современные методы исследования позволяют диагностировать миокардиальный фиброз и воспаление на каждом этапе хирургического лечения.

#### Что добавляют?

- Выполнение инструментально-лабораторных исследований для выявления миокардиального фиброза и воспаления может позволить выявить группу высокого риска развития послеоперационной ФП после операции коронарного шунтирования.
- Впервые вводится понятие “воспалительный континуум” для послеоперационной ФП.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Myocardial inflammation and fibrosis play a key role in the AF pathogenesis.
- Modern research methods allow diagnosing myocardial fibrosis and inflammation at every stage of surgical treatment.

#### What might this study add?

- Performing paraclinical investigations to detect myocardial fibrosis and inflammation may reveal a group at high risk of postoperative AF after coronary bypass surgery.
- For the first time the concept of inflammatory continuum for postoperative AF is introduced.

Согласно литературным данным, фибрилляция предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования (КШ) регистрируется в 20–60% случаев и чаще всего характеризуется кратковременными пароксизмами, возникающими в промежутках между 2 и 4 сут. послеоперационного периода. Послеоперационная ФП (ПОФП) способствует удлинению госпитального периода, повышает раннюю и отсроченную послеоперационную летальность ввиду развития расстройств центральной и системной гемодинамики, а также нарушений мозгового кровообращения кардиоэмболической этиологии [1].

Патогенез развития ПОФП до конца не изучен. Совокупность всех факторов, непрерывно повреждающих кардиомиоциты и активирующих воспалительный каскад в миокарде, условно можно разделить на 3 группы: дооперационные, интраоперационные и послеоперационные (рисунок 1). С целью наилучшего отражения непрерывности и последовательности процесса воспаления в миокарде нами предложен термин “воспалительный континуум” в рамках патогенеза ПОФП.

Цель обзора — анализ литературы, посвященной исследованиям причинно-следственных связей между повреждающими факторами и развитием воспалительного процесса в миокарде на каждом этапе хирургического лечения у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Кроме того, в обзоре представлен анализ возможностей лабораторных и инструментальных методов диагностики и оценки выраженности миокардиального воспаления в рамках патогенеза ПОФП. Обзор адресован практикующим кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам для разъяснения возможных механизмов развития ПОФП после операции КШ.

### Материал и методы

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library с использованием ключевых слов “послеоперационная фибрилляция предсердий”, “ишемическая болезнь сердца”, “аортокоронарное шунтирование”, “атеросклероз”, “воспаление”, “фиброз”. Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г.



Рис. 1 Воспалительный континуум в патогенезе ПОФП.  
Примечание: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

## Результаты

### Предоперационный период

Главной особенностью группы пациентов, которым показана операция КШ, является хронический коронарный синдром ввиду наличия много-сосудистого атеросклеротического поражения КА.

Как известно, ранним триггером атерогенеза служит повреждение эндотелия различными факторами, воздействующими со стороны просвета артерии. Эти же факторы обуславливают высвобождение синглетного кислорода, окисление липопротеинов низкой плотности и способствуют их проникновению в субинтимальное пространство [2, 3]. Активированные кислородом эндотелиальные клетки продуцируют молекулы клеточной адгезии и хемокины. Это способствует прилипанию лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные липопротеины низкой плотности, потенцируя, тем самым, воспаление в сосудистой стенке [3].

Широкий спектр цитокинов контролирует все стадии атеросклероза и включает: семейство интерлейкинов (ИЛ), в частности, ИЛ-1, семейство факторов некроза опухоли-альфа (ФНО-α), хемокины, семейство трансформирующих ростовых

факторов-β, цитокины, ассоциированные с костной системой, а также матриксные металлопротеиназы (ММП), интерфероны и другие факторы роста.

Исследование CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), выполненное в 2017г, подтвердило правомерность воспалительной теории атеротромбоза. Согласно полученным результатам, применение человеческих моноклональных антител к воспалительному цитокину ИЛ-1β привело к снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, имеющих повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), определенного высокочувствительным методом (>2 мг/л) [4].

ИЛ-1β был выбран в роли мишени в связи с тем, что он вовлечен в целый ряд механизмов, обуславливающих развитие атеротромботической бляшки, включая индукцию прокоагулянтной активности, стимуляцию адгезии моноцитов и лейкоцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и рост гладкомышечных клеток сосудов. Один из важных механизмов, определяющий патогенный потенциал ИЛ-1, связан с его способностью индуцировать синтез ИЛ-6 [5].

В свою очередь ИЛ-6, как воспалительный цитокин, вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфо-

цитами, а также клетками эндотелия КА и кардиомиоцитами [3, 6]. ИЛ-6 — единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез белков острой фазы в гепатоцитах (в т.ч. СРБ и фибриногена). Еще в 1996г Aranki SF, et al. обследовали 110 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и выявили корреляцию между *174G/C* геном ИЛ-6, выраженной воспалительной реакцией и развитием ПОФП [7].

В исследовании Mohammadpanah M, et al. (2020) сравнивался уровень экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов-кандидатов на операцию КШ с контрольной группой без сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты анализа методом полимеразной цепной реакции свидетельствовали, что средний уровень рибонуклеиновой кислоты ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением КА был значительно выше, чем в контрольной группе [8].

Ряд авторов отводят ведущую роль в развитии неспецифического воспаления ангиотензину II, который, помимо активации ИЛ-6, стимулирует синтез ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$ , впервые идентифицированный в 1975г, согласно опытам Zuo S, et al., увеличивает спонтанное высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  [9], а также активирует передачу сигналов и может способствовать электрическому, структурному и сократительному ремоделированию предсердий, что является отличительным признаком молекулярной патофизиологии ФП. В опытах на мышах повышенный уровень ФНО- $\alpha$  способствовал развитию предсердного фиброза, изменяя экспрессию гена коннексина-40 и, тем самым, увеличивая секрецию коллагена [10].

В ответ на выброс ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, гепатоцитами активируется синтез СРБ. Считается, что целевым уровнем СРБ является значение  $<2,0$  мг/л, при котором воспаление в сосудистой стенке, скорее всего, отсутствует. Вместе с тем, уровень высокочувствительного СРБ  $>2,0$  мг/л рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом [3].

Как уже было сказано ранее, под действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , макрофагами, локализованными в атеросклеротической бляшке, продуцируются ММП нескольких типов.

ММП — это семейство Са- и Zn-зависимых эндопептидаз, структурно и функционально схожих, способных модифицировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы. В настоящее время описано  $>60$  ММП, из которых  $>20$  обнаруживаются в тканях человека. Наиболее изученными ММП в контексте ишемической болезни сердца и ФП являются ММП-9, ММП-7 и ММП-3, играющие также ключевую роль в стабилизации бляшки и развитии миокардиального фиброза в предсердиях [11–13].

В исследовании Рубаненко А. О. и др. (2018) наличие G аллеля ММП-9 *A820G* достоверно ас-

социировалось с развитием ПОФП у пациентов в возрасте  $>65$  лет [11].

Одним из последних направлений в рамках исследования атерогенеза стало изучение роли белка нетрина-1. Однако данные, полученные в исследованиях, противоречивы. Так, Ramkhelawon B, et al. показали, что жировая ткань продуцирует большее количество нетрина-1, способствуя удержанию макрофагов, хроническому воспалению и развитию инсулинорезистентности [14]. В то же время Claro V, et al. (2020) выявили, что уровень нетрина-1 в плазме обратно коррелирует с воспалением в артериальной стенке, а также с общим объемом бляшек. Скорее всего, это связано с тем, что про- и противовоспалительные эффекты белка зависят от его временной и пространственной экспрессии. Нетрин-1, полученный из эндотелия, играет защитную роль, в то время как изоформа, секретируемая в атеросклеротической бляшке макрофагами, обладает проатерогенным эффектом [15]. В любом случае, истинная роль двух изоформ нетрина-1 в разных типах клеток в контексте атеросклероза требует дополнительного изучения.

При дальнейшем развитии атеросклеротического процесса коронарный кровоток снижается и развивается дефицит кислорода в миокарде. Пораженные клетки переходят на гораздо менее эффективный, анаэробный, путь метаболизма, с синтезом и продукцией лактата во внеклеточную среду, тем самым, закисляя ее [3].

Развитие ацидоза сопряжено с денатурацией белка и активацией внутриклеточных протеаз, повышающих риск разрушения клеточной мембраны (перекисное окисление липидов) и высвобождения внутриклеточных макромолекул в межклеточное пространство. Поскольку иммунная система незнакома с внутриклеточными макромолекулами, иммунологическая толерантность к ним отсутствует. Иммунная система активируется, происходит дальнейшее повреждение клетки и продолжается воспалительный процесс.

Поскольку атеросклероз — прогрессирующее заболевание, можно предположить существование корреляции между уровнем маркеров воспаления и выраженностью атеросклеротического процесса в КА. Например, в работе Soltan G, et al. (2020) у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом отмечалась тенденция к увеличению сывороточной концентрации галектина-3 в зависимости от количества вовлеченных КА [16].

Завершающим этапом хронического воспалительного процесса в миокарде является ремоделирование сердца вследствие развития миокардиального фиброза. По мере снижения концентрации креатинфосфата и аденозинтрифосфорной кислоты в клетках повышается концентрация неорганического фосфора, который уже через несколько



секунд после нарушения коронарной перфузии ингибирует сократимость миокарда. Аккумуляция продуктов окисления и неспособность адаптироваться к стрессу, вызванному активными формами кислорода, приводит к активации иммунной системы с развитием профибротического состояния [17]. Данный процесс подвержен влиянию многочисленных гуморальных факторов. Воспалительные сигналы (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) приводят к гипертрофии кардиомиоцитов и к снижению сократительной способности миокарда.

В настоящее время стандартом верификации фиброза в миокарде является гистопатологический анализ ткани миокарда (полученной при эндомикардиальной биопсии) с определением объемной фракции коллагена I и III типов. Однако вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде возможна ошибка при заборе материала, что может явиться ограничением диагностической ценности этой процедуры. В подавляющем большинстве исследований образцы для оценки фиброза, как субстрата ПОФП, были получены из правого предсердия [18], и только в нескольких исследованиях изучали ткань левого предсердия (ЛП) [19]. Хотя, некоторые авторы [20] показали наличие диффузного фиброза миокарда на основании результатов аутопсий правого желудочка у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями без явлений сердечной недостаточности, а также у пациентов с идиопатической ФП. Такие наблюдения характеризуют фиброз миокарда как генерализованный процесс [17].

Goette A, et al. (2002) методом регрессионного анализа изучили взаимоотношения между объемом предсердного фиброза и развитием ПОФП: при объеме фиброза <13,8% ФП в послеоперационном периоде развилась у 16% пациентов; при объеме фиброза 13,9-23% — у 21% больных, а при объеме фиброза >23% — у 33% [21].

С целью поиска альтернативы эндомикардиальной биопсии ведутся активные исследования по разработке и изучению неинвазивных методов диагностики миокардиального фиброза. Совершенствование технологии магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием позволяет визуализировать предсердный миокард как у пациентов с впервые выявленной ФП, так и у лиц, перенесших инвазивные вмешательства [22].

Особый интерес представляет диагностика биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. К ним относятся маркеры синтеза коллагена: карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, который образуется при внеклеточном превращении проколлагена I типа в фибриллярный коллаген I, и N-концевой пропептид проколлагена III типа, образующийся при внеклеточном пре-

вращении проколлагена III в фибриллярный коллаген III. Маркером деградации коллагена служит C-терминальный телопептид коллагена I типа, маркером активности фибробластов — трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , а маркерами угнетения деградации коллагена — тканевые ингибиторы ММП-1 [23].

В исследовании, проведенном Rizvi F, et al. (2020), сообщается о повышенном предоперационном уровне N-концевого пропептида проколлагена III типа и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа у пациентов с послеоперационной ФП по сравнению с пациентами без ПОФП, который коррелировал со степенью фиброза предсердий [24].

Упомянутый ранее галектин-3 также играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярном уровне. Содержание галектина-3 может отражать выраженность фиброзного аритмогенного субстрата независимо от того, что изначально послужило причиной развития фиброза миокарда. В исследовании Hernández-Romero D, et al. (2017), включавшем 100 пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства, уровень галектина-3 значимо коррелировал с выраженностью фиброза миокарда предсердий, подтвержденного гистологически, а также был предиктором возникновения ПОФП [25].

Еще одним перспективным маркером фиброза миокарда может стать фибронектин — главный адгезивный гликопротеин фибробластов и межклеточного матрикса. Фибронектин участвует во многих биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, фагоцитоз, свертываемость крови и синтез коллагена. Фибронектин был назван “главным организатором” сборки молекул межклеточного матрикса. Однако в настоящее время имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи уровня сывороточного фибронектина с риском возникновения ФП [26]. В исследовании Canpolat U, et al. (2015) были представлены данные о том, что содержание плазменной формы фибронектина статистически было значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых лиц, и коррелировало с индексом объема ЛП. Фибронектин был назван предиктором структурного ремоделирования ЛП [27]. Однако данных, подтверждающих корреляцию между концентрацией фибронектина и риском развития ПОФП, в современной литературе не представлено. На данном этапе требуется проведение большего количества исследований для определения места данного маркера в патогенезе ПОФП.

#### **Интраоперационный период**

В настоящее время “золотым стандартом” реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА является проведение

операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). При этом использование ИК рассматривается в качестве главной причины развития системной воспалительной реакции. Подобный ответ организма на перфузию вызван контактом крови с чужеродными поверхностями экстракорпорального контура и активацией системы комплемента, травматизацией форменных элементов крови в турбулентном потоке, гипероксией и гипотермией, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, а также повреждением тканей операционного поля [28]. В совокупности эндотоксины, компоненты комплемента, прооксиданты и погибшие клетки запускают системный воспалительный ответ с высвобождением большого количества медиаторов, среди которых ведущую роль играют цитокины, индуцирующие дополнительный каскад гуморальных и клеточных реакций [29].

Послеоперационное повышение уровня СРБ у кардиохирургических пациентов может отражать степень развития системного воспалительного процесса с источником в перикардальном пространстве, а также быть предиктором развития ПОФП. Значения ИЛ-6 были существенно выше после операции с ИК у пациентов с развившейся ПОФП, чем в группе больных без нарушения ритма [30].

Местная воспалительная реакция во время операции КШ обусловлена длительностью ишемии миокарда вследствие пережатия аорты, а также развитием реперфузионного повреждения сердца после восстановления кровотока. Описанные факторы являются основными причинами развития окислительного стресса в миокарде. Окислительный стресс объясняется повышением содержания внутриклеточного кальция, повышением уровня митохондриальных каспаз, ухудшением межклеточных щелевых контактов и сокращения рефрактерного периода кардиомиоцитов [31, 32].

Значительную роль в развитии окислительного стресса играет супероксиддисмутаза [31]. При сравнении показателей окислительного стресса между группами без ПОФП и с ПОФП в послеоперационном периоде концентрация супероксиддисмутазы оказалась выше в группе с ПОФП на 51,6% ( $p=0,0001$ ) [33]. В то же время длительное употребление продуктов, богатых антиоксидантами [32], терапия статинами [30] связаны со снижением частоты ПОФП.

Дополнительным фактором риска развития ПОФП является интраоперационная анемия. Кровопотеря, особенно остро развившаяся, вызывает активацию адренергической системы и является еще одной причиной ишемического повреждения кардиомиоцитов предсердий и проводящей системы сердца.

В настоящее время основным способом защиты миокарда при кардиохирургических операциях с использованием ИК является методика кардио-

плегии — фармакологически вызванная остановка сердца (часто в сочетании с его охлаждением). Основная цель защиты миокарда — предотвращение обратимой постишемической дисфункции деятельности сердца (феномен “оглушения” миокарда) и необратимого повреждения кардиомиоцитов, что является следствием ишемии миокарда и/или повреждения по типу ишемии-реперфузии [34].

Дополнительным фактором, направленным на защиту миокарда во время операции, может быть применение комбинированной анестезии, в состав которой входит пропофол, обладающий, по данным некоторых авторов, антиоксидантными свойствами [34, 35].

#### Послеоперационный период

Следующим этапом ведения пациента после операции КШ является наблюдение и лечение в условиях кардиохирургической реанимации. Пациенты, перенесшие операцию КШ, в раннем послеоперационном периоде требуют назначения инотропных препаратов. Чаще всего в практике используется комбинация добутамина с другими катехоламинами (дофамин, норадреналин, адреналин).

Гемодинамические эффекты дофамина и добутамина зависят от дозы. Высокие дозы ( $>10$  мкг/кг/мин) увеличивают потребность миокарда в кислороде (за счет избыточного кардиотонического  $\beta_1$ -ергического эффекта), с чем связывают случаи развития некроза кардиомиоцитов [34].

Помимо продолжающегося реперфузионного повреждения и действия инотропных препаратов, большую роль в развитии ПОФП играют активация симпатической нервной системы, электролитные [36] и метаболические нарушения. В послеоперационном периоде отмечается повышенный тонус симпатической нервной системы, на что указывает увеличение частоты сердечных сокращений и общего количества предсердных экстрасистол, которые часто предшествуют ПОФП [37, 38]. В то же время пери- и послеоперационное использование  $\beta$ -блокаторов снижает частоту возникновения ПОФП.

#### Предоперационное экзогенное воспаление

Еще одной возможной причиной предоперационного воспалительного процесса в миокарде, помимо хронического коронарного синдрома, может быть перенесенный (с исходом в миокардиальный фиброз) или вялотекущий миокардит. Отсутствие специфической клинической картины, четкой связи с перенесенной инфекцией, изменений на электрокардиографии и эхокардиографии не позволяют заподозрить наличие миокардита до операции КШ, а спонтанное выздоровление полностью исключает дальнейший диагностический поиск в этом направлении.

Единственным достоверным способом диагностики является эндомиокардиальная биопсия. В исследовании Шелемехова А. Е. и др. (2019) паци-

ентам с идиопатической ФП во время проведения радиочастотной абляции была выполнена биопсия эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Степень активности воспаления и выраженности фиброза оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии. В результате, среди 101 пациента с единственным признаком заболевания сердца в виде ФП гистологические критерии активного лимфоцитарного миокардита были выявлены у 39 (38,6%) человек. У всех пациентов воспалительные изменения были ассоциированы с наличием в миокарде вирусных антигенов [39].

В связи с эпидемиологической обстановкой в мире все чаще появляются данные о манифестации миокардита на фоне заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) [40]. По результатам исследования Giustino G, et al. (2020), повреждение миокарда встречается у 25% госпитализированных пациентов с COVID-19 и связано с высоким риском летальных исходов [41].

Выполнение эндомикардиальной биопсии для верификации воспалительного процесса в миокарде сопряжено с рядом технических трудностей и риском осложнений. В связи с этим на помощь врачу с целью верификации диагноза приходят диагностические методы ядерной медицины. Одним из перспективных методов диагностики миокардита является однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с <sup>99m</sup>Tc Пирфотехом или с лейкоцитами, меченными <sup>99m</sup>Tc-эксаметазимом (<sup>99m</sup>Tc-НМРАО, HexaMethylPropyleneAmine Oxime).

В исследовании Сазоновой С.И. и др. (2015) пациентам с персистирующей формой ФП неяс-

ной этиологии проводили скintiграфию миокарда с <sup>99m</sup>Tc Пирфотехом, совмещенную с перфузионной скintiграфией миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ (МетоксиИзоБутил Изонитрил). Полученные данные сопоставляли с результатами эндомикардиальной биопсии обследованных больных. В результате, чувствительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с <sup>99m</sup>Tc Пирфотехом в диагностике латентных воспалительных изменений миокарда у больных с ФП составила 82%, специфичность — 80%, диагностическая точность — 82%, что свидетельствует о высокой диагностической значимости данного метода [42].

## Заключение

При подведении итогов литературного поиска было установлено, что в литературе появляется все больше доказательств того, что воспаление является не просто свидетельством ФП, а играет причинную роль в ее патогенезе. Определение предикторов развития ПОФП является чрезвычайно актуальным как для фундаментальной науки, так и для практической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии (в контексте повышения благоприятных исходов после операции КШ). Подчеркивается, что понимание последовательности, очередности развития воспалительного процесса в рамках патогенеза ПОФП делает естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных состояний, а также о своевременной ранней профилактике атеросклероза, включая первичную доклиническую.

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

## Литература/References

- Petrakova ES, Savina NM, Molochkov AV. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Risk Factors, Prevention and Treatment. *Kardiologiya*. 2020;60(9):134-48. (In Russ.) Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2020;60(9):134-48. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1074.
- Kirichenko AA. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis — is it a new promising trend? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18-22. (In Russ.) Кириченко А. А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе — новое перспективное направление? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18-22. doi:10.26442/2075-1753\_2018.5.18-22.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: Publishing house LLC "PatiSS", 2020. p. 295. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва: Издательство ООО "ПатиСС", 2020. с. 295. ISBN: 978-5-90363-366-1.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:28-34. (In Russ.) Насонов Е. Л., Попкова Т. В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:28-34. doi:10.14412/1995-4484-2018-28-34.
- Su JH, Luo MY, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi:10.3389/fphar.2021.745061.
- Skuratova MA, Duplyakov DV, Zemlyanova ME. Genetic aspects of the development of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2011;63(63):66-9. (In Russ.) Скуратова М. А., Дупляков Д. В., Землянова М. Е. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2011;63(63):66-9.
- Mohammadpanah M, Heidari MM, Khatami M, et al. Relationship of hypomethylation CpG islands in interleukin-6 gene promoter with IL-6 mRNA levels in patients with coronary atherosclerosis.

- J Cardiovasc Thorac Res. 2020;12(3):214-21. doi:10.34172/jcvtr.2020.37.
9. Zuo S, Li L-I, Ruan Y-f, et al. Acute administration of tumour necrosis factor- $\alpha$  induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes, EP Europace. 2018;20(8):1367-74. doi:10.1093/europace/eux271.
10. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. Circ J. 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.cj-12-1155.
11. Rubanenko AO, Rubanenko OA, Limareva LV, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and development of postoperative atrial fibrillation in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):48-52. (In Russ.) Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Лимарева Л.В. и др. Генетические полиморфизмы матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 и развитие послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):48-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-48-52.
12. Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis. Clin Chem Lab Med. 2018;56(1):147-56. doi:10.1515/cclm-2017-0156.
13. Ivanoschuk DE, Ragino Yul, Shakhshneider EV, et al. Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of rna: pilot study. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):52-8. (In Russ.) Иванощук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В. и др. Анализ дифференциальной экспрессии матричных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):52-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
14. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. Nat Med. 2014;20(4):377-84. doi:10.1038/nm.3467.
15. Claro V, Ferro A. Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis. JRSM Cardiovasc Dis. 2020;25(9):2048004020959574. doi:10.1177/2048004020959574.
16. Soltan G, Samy N, Mashal A. Galectin 3 Level in Patients with Acute Coronary Syndrome and its Relation to Severity of Coronary Artery Disease. World J Cardiovasc Dis. 2020;10:784-95. doi:10.4236/wjcd.2020.1012075.
17. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
18. Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. Heart Lung Circ. 2016;25(10):993-9. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003.
19. Mommersteeg MT, Christoffels VM, Anderson RH, et al. Atrial fibrillation: a developmental point of view. Heart Rhythm. 2009;6(12):1818-24. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.011.
20. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2014;7(3):9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
21. Goette A, Juenemann G, Peters B, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. Cardiovasc Res. 2002;54(2):390-6. doi:10.1016/S0008-6363(02)00251-1.
22. Aparina OP, Stukalova OB, Ternovaya SK. Magnetic resonance imaging with delayed contrast in atrial fibrillation: first achievements and perspectives. Medical imaging. 2017;4:47-57. (In Russ.) Анапина О.П., Стукалова О.В., Терновой С.К. Магнитнорезонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы. Медицинская визуализация. 2017;4:47-57. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-47-57.
23. Drapkina OM, Ziatenkova EV. Fibrosis markers in metabolic syndrome. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2016;(26):1727-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;26:1727-31.
24. Rizvi F, Mirza M, Olet S, et al. Noninvasive biomarker-based risk stratification for development of new onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Int J Cardiol. 2020;307:55-62. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.067.
25. Hernández-Romero D, Vilchez JA, Lahoz Á, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation. Sci Rep. 2017;7:40378. doi:10.1038/srep40378.
26. Moseichuk KA, Sinyayeva AS, Filippov EV. Markers of myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. Doctor. Ru. 2020;19(5):14-8. (In Russ.) Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Доктор.Ру. 2020;19(5):14-8. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18.
27. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015;43(3):259-68. doi:10.5543/tkda.2015.83893.
28. Velikanova EA, Golovkin AS, Matveeva VG, et al.; eds. L. S. Barbarash, E. V. Grigoriev. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Research Institute complex. problems of cardiovascular diseases Sib. branch of the RAMS. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2013. 10-149. (In Russ.) Великанова Е.А., Головкин А.С., Матвеева В.Г. и др.; под ред. Л.С. Барбараша, Е.В. Григорьева. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2013. 10-149. ISBN: 978-5-202-01182-5.
29. Ponasenkov AV, Sinitsky MYu, Khutornaya MV, et al. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). General Reanimatology. 2017;13(6):48-59. (In Russ.) Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. и др. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии. Общая реаниматология. 2017;13(6):48-59. doi:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
30. Bockeria OL, Kanametov TN. Postoperative atrial fibrillation: the role of inflammatory cytokines and the use of colchicine as a prophylactic agent. Ann arrhythm. 2015;3. (In Russ.) Бокерия О.Л., Канаметов Т.Н. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. Анналы аритм. 2015;3.
31. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. A role of superoxide dismutase in development of post-operation atrial



- fibrillation in coronary heart disease patients. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):20-4. (In Russ) Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):20-4. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-20-24.
32. Costanzo S, De Curtis A, di Niro V, et al. Polyphemus Observational Study Investigators. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(4):1175-82.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.035.
33. Rubanenko OA, Rubanenko AO, Shchukin YuV, et al. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3896. (In Russ.) Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. и др. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3896. doi:10.15829/1560-4071-2020-3896.
34. Khubulava GG, Avaliani VM. Protection of the myocardium in coronary artery bypass grafting: current state of the problem. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2013;6(5):42-7. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Авалиани В.М. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;6(5):42-7.
35. Li Volti G, Murabito P, Attagui G, et al. Antioxidant properties of propofol when oxidative stress sleeps with patients. EXCLI J. 2006;5:25-32.
36. Kaiviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. Thromb Haemost. 2010;104(1):122-7. doi:10.1160/TH09-12-0837.
37. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. Circ Res. 2014;114(9):1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
38. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. Ann Thorac Surg. 1995;60(6):1709-15. doi:10.1016/0003-4975(95)00718-0.
39. Shelemekhov AE, Batalov RE, Usenkov SYu, et al. Clinical efficacy of catheter treatment for atrial fibrillation depending on histological changes in the myocardium. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3418. (In Russ.) Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю. и др. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3418. doi:10.15829/1560-4071-2020-3418.
40. Taha ME, Alsafi W, Taha M, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases. Cureus. 2020;12(5):e8066. doi:10.7759/cureus.8066.
41. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
42. Sazonova SI, Ilyushenkova YuN, Lishmanov YuB. The technique of radionuclide studies of inflammatory processes in the heart. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;30(4):32-5. (In Russ.) Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Лишманов Ю.Б. Методика радионуклидного исследования воспалительных процессов в сердце. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015;30(4):32-5. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-4-32-35.