

Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий

Т.В. Елисеева✉, <https://orcid.org/0009-0003-6508-0216>, baliha@mail.ru

В.А. Тарасов, <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>, tarvictor@gmail.com

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – сложное заболевание с многофакторной этиологией, при этом механизмы ФП, связанные с воспалением, включают ассоциированное с ним изменение электрофизиологических свойств, инициацию ранней и поздней постдеполяризации, ремоделирование структуры сердца и усиление фиброза. Эти воспалительные факторы вызывают появление повышенной эктопической активности и реализацию механизма повторного входа возбуждения, которые, в свою очередь, способствуют инициации и поддержанию ФП. Установлено, что воспалительные заболевания различной этиологии, приводя как к системному, так и локальному воспалительному процессу, безусловно, связаны с ФП, о чем свидетельствует отчетливое повышение уровней маркеров воспаления при этой аритмии. Фиброз также играет значительную роль в развитии ФП как посредством электрического, так и структурного ремоделирования предсердий. Он способствует повышенному отложению белков внеклеточного матрикса в интерстиции миокарда и создает структурную основу в поддержании неоднородности сердечной ткани. Нельзя обойти вниманием и роль метаболического стресса в патофизиологии развития и поддержания ФП в результате активации процессов воспаления. Тем не менее воспаление многогранно, и разные типы воспаления по-разному влияют на риск ФП. Более того, воспаление, по-видимому, оказывает неодинаковое влияние на разные варианты ФП, а также на ее продолжительность. Таким образом, еще многое предстоит выяснить во взаимосвязи между ФП и воспалением. Данные, рассмотренные в этой статье, подтверждают идею о том, что воспаление может быть одной из основных причин возникновения и поддержания ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, фиброз, воспаление, метаболический стресс

Для цитирования: Елисеева ТВ, Тарасов ВА, Салухов ВВ. Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2025;19(6):173–185. <https://doi.org/10.21518/ms2025-031>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of inflammation, fibrosis, and metabolic stress in the formation and maintenance of atrial fibrillation

Tatyana V. Eliseeva✉, <https://orcid.org/0009-0003-6508-0216>, baliha@mail.ru

Viktor A. Tarasov, <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>, tarvictor@gmail.com

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a complex disease with a multifactorial etiology, while the mechanisms of AF associated with inflammation include associated changes in electrophysiological properties, initiation of early and late post-depolarization, remodeling of the heart structure and increased fibrosis. These inflammatory factors cause the appearance of increased ectopic activity and the implementation of the mechanism of re-entry of arousal, which in turn contribute to the initiation and maintenance of AF. It has been established that inflammatory diseases of various etiologies, leading to both systemic and local inflammatory processes, are certainly associated with AF, as evidenced by a distinct increase in the levels of inflammatory markers in this arrhythmia. Fibrosis also plays a significant role in the development of AF, both through electrical and structural atrial remodeling. It promotes increased deposition of extracellular matrix proteins in the myocardial interstitium and creates a structural basis for maintaining the heterogeneity of cardiac tissue. The role of metabolic stress in the pathophysiology of the development and maintenance of AF as a result of the activation of inflammatory processes cannot be ignored. However, inflammation is multifaceted, and different types of inflammation affect the risk of AF in different ways. Moreover, inflammation seems to have a different effect on different AF variants, as well as on its duration. Thus, there is still much to be clarified in the relationship between AF and inflammation. The data reviewed in this article supports the idea that inflammation may be one of the main causes of AF occurrence and maintenance.

Keywords: atrial fibrillation, atrial remodeling, fibrosis, inflammation, metabolic stress

For citation: Eliseeva TV, Tarasov VA, Salukhov VV. The role of inflammation, fibrosis, and metabolic stress in the formation and maintenance of atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):173–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-031>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня уже однозначно известно, что фибрилляция предсердий (ФП) – это сложноорганизованная аритмия, механизмы которой многообразны и часто взаимодополняют друг друга. Пусковым механизмом нарушения ритма сердца могут быть как кардиальные, так и экстракардиальные патологии, приводящие к аритмогенной трансформации миокарда предсердий с последующей инициацией аритмии и запуском каскада электрических и нейрогуморальных изменений, способствующих ее поддержанию. Актуальность данной аритмии в медицинской практике позволяет отнести ее, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД), к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» [1].

Установлено, что распространенность ФП с течением времени будет непрерывно возрастать, и это, с одной стороны, связано со старением населения, а с другой – с улучшением диагностических возможностей скрининга данной аритмии. Распространенность ФП зависит от возраста и пола: чаще встречается у мужчин, удваиваясь с каждым последующим десятилетием жизни [2].

По имеющимся на настоящий момент прогнозам, распространенность ФП в США составит к 2030 г. 12,1 млн человек, при этом перспективы таковы, что и на Европейском континенте к 2060 г. количество пациентов с ФП достигнет величины в 17,9 млн человек [3]. Репрезентативная выборка по населению европейской части РФ свидетельствует о том, что распространенность ФП в ней составляет 2,04% или 2 040 пациентов на 100 000 населения. По прогнозам экспертов, предполагается, что количество пациентов с ФП в России в ближайшие 50 лет удвоится, приобретя, по сути, характер пандемии [4].

Прошло почти четыре столетия с того момента, когда W. Harvey в 1628 г. впервые описал ФП. За это время были достигнуты неоспоримые успехи в верификации основных механизмов генерации этой аритмии, обоснованы диагностические подходы к ее выявлению, разработаны и постоянно совершенствуются медикаментозные и хирургические стратегии ведения пациентов. Несмотря на то, что внедрение современных фармакологических средств и передовых абляционных методик значительно улучшило эффективность стратегии удержания синусового ритма, обеспечивая его восстановление и сохранение в 65–78% случаев, добиться более значимых результатов пока не удалось.

Одной из теорий, стремящихся объяснить происхождение аритмогенных клеток за пределами муфт легочных вен, стало наличие воспалительных изменений в миокарде, что, в свою очередь, приводит к структурной перестройке и, как следствие, формированию новых множественных диффузно расположенных аритмогенных очагов в левом предсердии. За длительное время своего

существования эта теория получила ряд прямых и косвенных подтверждений [5]. Несмотря на очевидность наличия поствоспалительных изменений миокарда предсердий, выявляемых как на клеточном, так и на молекулярном уровнях, в настоящее время нет возможности однозначно высказаться в пользу их иницирующего влияния на генерацию ФП, а значит, остается не до конца ясным вопрос о первичности возникновения аритмии и воспаления.

Целью данной статьи является анализ современных представлений о роли факторов воспаления в развитии и поддержании ФП, а также оценка возможностей противовоспалительной терапии, направленной на профилактику и лечение ФП.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Существует целый ряд ассоциированных клинических состояний и заболеваний, признанных маркерами повышенного риска развития ФП. Это приобретенные или врожденные структурные патологии миокарда, перикарда, клапанного аппарата и магистральных сосудов, артериальная гипертензия (АГ), ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), избыточная масса тела и ожирение, СД.

Что касается факторов, обеспечивающих развитие и прогрессирование ФП, то к настоящему времени известно, что у больных с АГ таковыми являются сформированный синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия левого желудочка. Помимо этого, доказано, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ инициирует развитие фиброза и приводит к появлению локальных нарушений проводимости в левом предсердии, что и является морфологической основой развития и рецидивирования ФП у этой категории пациентов. Если коснуться механизма, то считается, что локальная продукция ангиотензина II индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и формирует чрезмерный иммунный ответ, что приводит к пролиферации кардиомиоцитов и фибробластов (ФБ) и вызывает избыточный синтез белков внеклеточного матрикса (ВКМ).

Не секрет, что ХСН является одним из наиболее значимых факторов риска появления и прогрессирования ФП. По данным многофакторного анализа было показано, что наличие ХСН в 3 раза увеличивает риск развития ФП, а по результатам исследований RECORD-AF, EURO HEART SURVEYON AF и ORBIT-AF продемонстрирована роль ХСН и как ведущего предиктора прогрессирования ФП из пароксизмальной в более устойчивые формы [6, 7].

Если обсуждать механизмы возникновения ФП при ХСН, то, по мнению большинства исследователей, они в первую очередь связаны с развитием фиброза предсердной ткани, который является ведущей чертой

аритмогенного ремоделирования. Предсердный фиброз при ХСН – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогуморальных и клеточных медиаторов, и прежде всего за счет активации РААС, воспаления и окислительного стресса.

ИБС выявляется у 20% пациентов с ФП. Процесс начинается с повреждения эндотелия, внутреннего слоя артериальной стенки, осуществляется активация воспалительных клеток, таких как моноциты и лейкоциты, которые мигрируют в субэндотелий и вырабатывают цитокины и хемокины, которые привлекают еще больше воспалительных клеток к месту повреждения. В сыворотке крови повышается уровень медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, молекул адгезии. Таким образом, учитывая факт того, что воспаление является одним из основных факторов, лежащих в основе развития атеросклероза, можно предполагать, что данный компонент атерогенеза вносит свой вклад и в инициацию ФП [8].

Ожирение наблюдается у 25% пациентов с ФП, при этом доказано, что воспаление и окислительный стресс как при ожирении, так и при СД играют немаловажную роль в патогенезе ФП, вызывая и усугубляя исходные кардиометаболические нарушения и приводя к неблагоприятным гемодинамическим дисфункциям. Замечено, что на фоне ожирения усиливается как системное, так и местное воспаление, которое прежде всего связывают с чрезмерным образованием гормонально активной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). Согласно проведенным исследованиям, существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом ЭЖТ и риском развития ФП, при этом патофизиологические механизмы включают в том числе и воспалительное влияние ЭЖТ на миокард предсердий [9].

СД отмечается у 20% пациентов с ФП. Метаанализы многочисленных исследований демонстрируют, что у пациентов с колебаниями уровня гликемии или СД риск возникновения ФП на 1/3 выше, чем у людей без СД, а уровень глюкозы крови может быть независимым фактором, прогнозирующим развитие ФП. Интересна взаимосвязь между продолжительностью течения СД и фактом развития ФП: увеличение длительности СД коррелирует с многократным приростом случаев ФП. Особенно неблагоприятный проаритмогенный прогноз имеет сочетание СД и ХСН [10].

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Считается, что появление и поддержание ФП обусловлены сочетанием факторов, вызывающих структурное и электрическое ремоделирование предсердий. Основные компоненты включают: триггерные факторы, аритмогенный субстрат и присутствие определенных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам.

Представления о ведущих механизмах возникновения ФП уточнялись и отчасти видоизменялись в течение всего 20 в. Первоначально Н. Winterberg в 1906 г. предложил концепцию множественных эктопических фокусов,

вызывающих хаотичное возбуждение предсердий. Позже Т. Lewis (1914–1920) оспорил это, введя гипотезу о некоординированных возбуждениях с круговой циркуляцией. М. Allesie в те же годы представил теорию материнского контура возбуждения, порождающего дочерние «ротаторы». В 1998 г. М. Haïssaguerre установил, что чаще всего ФП вызывается эктопическим фокусом в области устьев легочных вен. Современные методы, такие как трехмерное электроанатомическое картирование, дающие возможность получения подробной карты распространения возбуждения и определения точной локализации формирования эктопического фокуса тахикардий, не обеспечили достаточных данных о механизме возникновения ФП [11].

В настоящее время мнения исследователей сходятся на том, что в основе патогенеза ФП лежит взаимодействие между начальным запуском аритмии из зоны формирования высокочастотных эктопических очагов, расположенных преимущественно в мышечных муфтах легочных вен, и ее поддержание в измененной ткани предсердий за счет функционирования роторов и петель риентри.

ВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Известно, что воспаление является важным защитным биологическим процессом для поддержания адекватного гомеостаза. При остром воспалении организм пытается быстро подавить последствия выявленной для себя угрозы. Чтобы облегчить этот процесс, локальная сосудистая сеть, прилежащая к очагу повреждения, обеспечивает подачу биоактивных сигналов и выработку сигнальных субстанций (таких как цитокины и хемокины), которые стимулируют активацию клеток врожденного иммунитета для перехвата, ограничения и нейтрализации патогена. В случае если острое воспаление сохраняется после устранения первоначальной угрозы, воспалительная реакция может перейти в более нестабильное состояние, известное как хроническое системное воспаление, что в конечном итоге приводит к нарушению регуляции гомеостатических механизмов, ремоделированию структуры тканей, способствуя повреждению органов уже во всем организме.

Основные концепции, касающиеся влияния воспаления на развитие и поддержание ФП, за последнее время очень изменились. Если ранее они выглядели как предполагаемые гипотезы и теории, то в настоящее время локальное воспаление стало очевидным и доказанным механизмом в патофизиологии ФП [12].

Одним из первых исследований, обнаруживших связь развития воспаления с инициацией ФП, является работа P. Bruins et al., выполненная в 1997 г. Авторы обнаружили, что именно у пациентов с ФП как во время, так и после выполнения операции сердечно-легочного шунтирования отмечался рост уровня интерлейкина-6 (IL-6), и эти пики совпадали с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови [13]. В последующем, в 2003 г., с целью оценки роли СРБ как предиктора развития ФП R. Aviles et al. было проведено поперечное исследование с наблюдением за пациентами в течение 8 лет. В результате из 5 491 человека

без анамнестических указаний на наличие аритмий в начале исследования к концу наблюдения ФП была зарегистрирована у 897 (16%). После поправки на множественные факторы, потенциально связанные с ФП, было выявлено, что пациенты с исходно повышенным уровнем СРБ имели более высокий риск развития ФП, чем пациенты с низким уровнем этого показателя (7,4% против 3,7%) [14].

Попытка установить причинную связь между воспалением и дебютом развития ФП была предпринята и T. Saito et al. В данном исследовании СРБ, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) были оценены трижды: в начале исследования, через 24 ч и через 2 нед. после проведения кардиоверсии. Оказалось, что помимо того, что уровни изучаемых показателей в группе больных с ФП по сравнению с группой с синусовым ритмом были выше исходно, к концу 2-й нед. после проведения электроимпульсной терапии они так и не нормализовались [15].

В дальнейших исследованиях было выявлено, что острые воспалительные состояния, включая перикардит и миокардит, связаны с более высокой частотой развития ФП. В подтверждение этого у пациентов с ФП в миокарде предсердий (преимущественно в правом) при воспалительных заболеваниях сердца наблюдаются инфильтраты иммунных клеток и повышенное количество CD45⁺ лимфоцитов и CD68⁺ макрофагов, что позволяет предположить возможность влияния данного воспалительного ответа и на развитие в перспективе ФП [16].

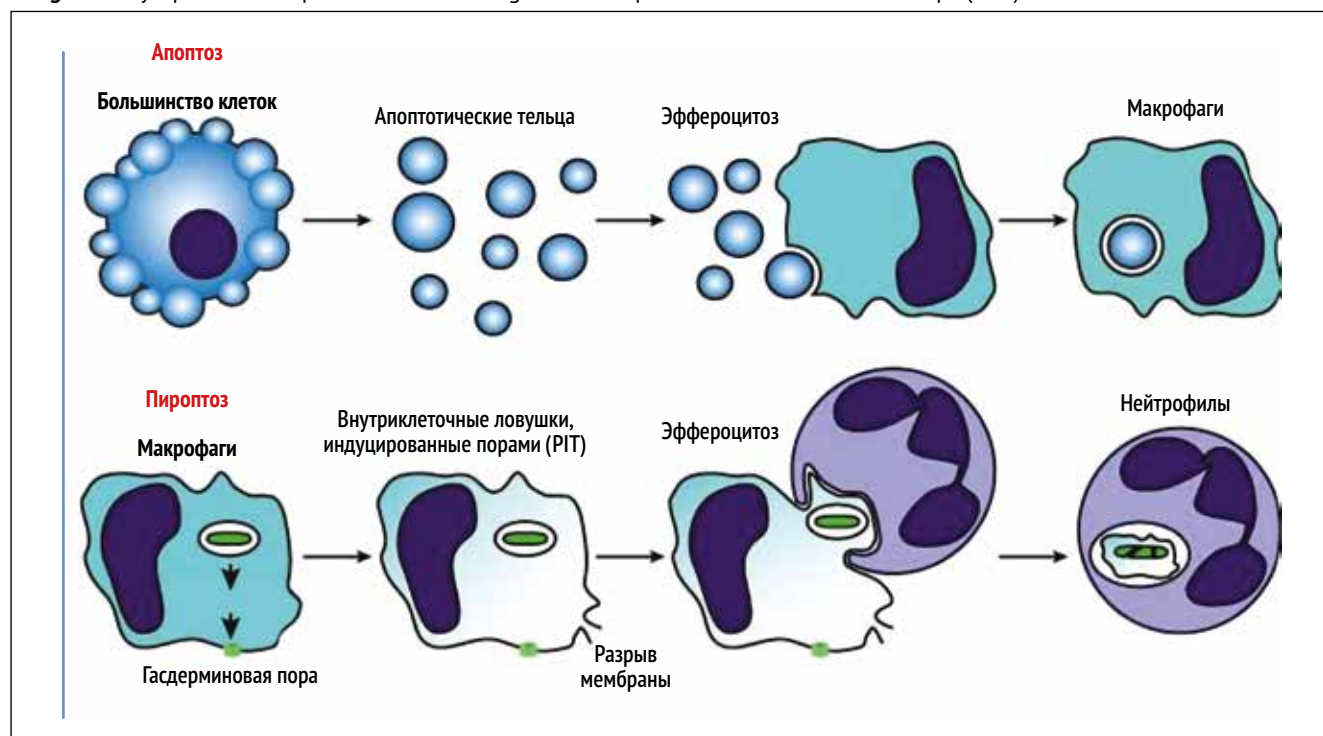
Доказано, что повышение уровня сердечного моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), обеспечивающего миграцию клеток лейкоцитов в зону воспаления, также связано с активацией врожденных иммунных реакций организма. MCP-1, будучи цитокином, который

привлекает моноциты, дендритные клетки и Т-клетки памяти, непосредственно связан и с циркулирующими биомаркерами воспаления. В доказательство его значимости при ФП замечено, что уровень белка, индуцируемого MCP-1, существенно повышен у возрастных пациентов с этой аритмией по сравнению с другими исследованными группами [17].

Изучение молекулярных механизмов воспаления в последние годы привело к открытию механизмов, регулирующих функциональную активность эффекторных клеток в очаге воспалительной реакции – инфламмасоме. В результате проведения ряда исследований установлено, что этот мультимерный цитозольный белковый комплекс через ряд механизмов приводит к активации проинтерлейкинов-1 β (про-IL-1 β) и проинтерлейкинов-18 (про-IL-18), участвующих в локальном и системном клеточном ответе. Компоненты инфламмасы, а именно NOD-подобные рецепторы NLRP3, были обнаружены как в кардиомиоцитах, так и в сердечных ФБ, при этом активация рецепторного комплекса NLRP3 способствует активации каспазы-1, способствующей выработке уже активных форм двух провоспалительных цитокинов – IL-18 и IL-1 β . Макрофаги и миофибробласты, секретируя зрелые цитокины, обеспечивают значимое усиление исходной острой воспалительной реакции. Кроме того, активированная каспаза-1 способна расщеплять гасдермин D (GSDMD), высвобождая N-концевой фрагмент с массой 31 кДа (GSDMD-N), который образует пору GSDMD-N, через которую IL-1 β и IL-18 покидают соответствующие клетки с расширением площади воспаления. Если количество пор в плазматической мембране увеличивается выше определенного порога, может произойти разрыв мембраны, что способствует пироптозу (гибели воспалительных клеток) (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Пироптоз – процесс превращения клетки во внутриклеточные ловушки, индуцированные порами

● **Figure 1.** Pyroptosis is the process of converting a cell into pore-induced intracellular traps (PITs)



В то время как апоптоз превращает клетки в апоптотические тельца, пироптоз превращает клетки во внутриклеточные ловушки. Разрыв мембраны, который определяется пироптозом, немедленно «рассеивает» растворимое цитозольное содержимое. Однако, несмотря на разрыв, плазматическая мембрана остается в значительной степени сохраненной, а внутри нее остаются органеллы и живые внутриклеточные бактерии. Эффероцитоз – это процесс, при котором одна клетка фагоцитирует другую. Апоптотические тельца обычно эффероцитируются макрофагами, а макрофаги, подвергнутые пироптозу, эффероцитируются нейтрофилами. Эти нейтрофилы затем «убивают» ранее внутриклеточные, а теперь пойманные в ловушку бактерии. Адаптировано из [18].

В настоящий момент имеются четкие доказательства причинной роли активации рецепторного аппарата NLRP3-инфламماسомы в патогенезе развития ФП, при этом ее активность в предсердиях оказалась повышенной как у пациентов с пароксизмальной, так и с постоянной ФП. Выяснено, что у пациентов с персистирующей ФП увеличена экспрессия NOD-подобного рецепторного белка, содержащего NLRP3, количество рекрутированного спрек-подобного белка, содержащего С-концевой домен активации и рекрутирования каспазы (ASC) и активной

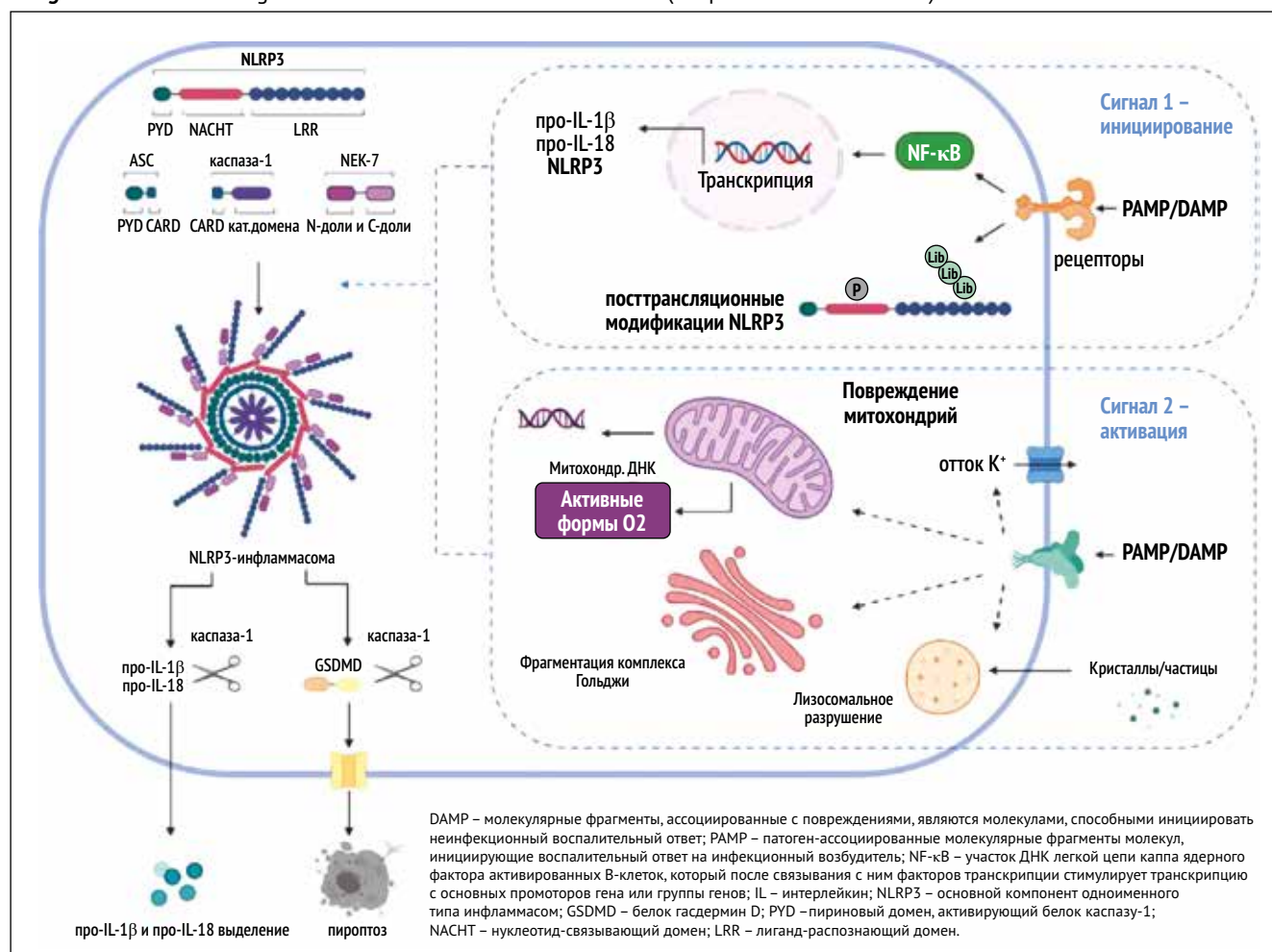
каспазы-1 (Casp1-p20), которая приводит к процессингу IL-1 β и IL-18 (рис. 2) [19].

Представляется важным тот факт, что непосредственной активации NLRP3-инфламماسомы кардиомиоцитов вполне достаточно для усиления эктопической активности предсердий и создания аритмогенного субстрата, повышающего вероятность запуска ФП. Среди клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе эктопической активности предсердий и формировании реентерабельного субстрата, возникающих в результате специфической активации инфламماسомы NLRP3 в кардиомиоцитах, выделяют:

- повышенное высвобождение Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулаума через каналы рианодиновых рецепторов (RyR2) во время диастолы;
- сокращение длительности потенциала действия (ПД), вероятнее всего, связанное с увеличенным сверхбыстрым током K⁺ с замедленным выпрямлением (I_{Kur});
- гипертрофию предсердий, которая может быть результатом повышенного уровня миоцит-специфического онкогенного фактора 2C (MEF2C), хорошо известного активатора транскрипции, связанного с митогенезом и гипертрофией миокарда;
- фиброз предсердий.

● **Рисунок 2.** Схематичное изображение активации NLRP3-инфламماسомы (адаптировано с mavink.com)

● **Figure 2.** Schematic diagram of NLRP3 inflammasome activation (adapted from mavink.com)



Остается определить, опосредуются ли эти эффекты исключительно IL-1 β и IL-18 и способствует ли пироптоз развитию аритмогенного субстрата в предсердиях?

Роль цитокинов как ключевого элемента иммунного ответа и развития воспаления давно доказана. Известно, что в основе большинства хронических воспалительных заболеваний лежит нарушение равновесия между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. Цитокины определяют возможности выживаемости клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку и их функциональную активацию, а также апоптоз. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов являются молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в непосредственной близости к ним.

При антигенной стимуляции происходит секреция цитокинов «первого поколения» – IL-1 и IL-6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез цитокинов «второго поколения» – центрального регуляторного цитокина – IL-2, а также IL-3–5, интерферона-гамма (IFN- γ) и др. Следует заметить, что на этом активация цитокинов не завершается: экспрессия финальных цитокинов «второго поколения» вторично инициирует биосинтез цитокинов «первого поколения». Такой принцип провоспалительной активации позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и пролонгировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток.

IL-1 является ключевым фактором, регулирующим врожденные иммунные и воспалительные реакции, при этом есть доказательства того, что ФП и вызванная макрофагами активация выработки IL-1 β ассоциированы с фактом перегрузки предсердий давлением [20].

Хорошо известно, что IL-2 напрямую влияет на активацию Т-клеток, однако эффекты этого цитокина этим не ограничиваются. В частности, доказано, что IL-2 связан еще и с сокращением продолжительности ПД, и в соответствии с этим повышенные уровни IL-2 обеспечивают более высокий риск развития ФП. Данный факт был, к примеру, доказан в раннем периоде после операции коронарного шунтирования.

IL-6 действует как провоспалительный цитокин и инициирует активацию сигнальной янус-киназы (JAK) и Ras-опосредованную передачу сигналов, приводя к различным последствиям, в том числе к пролиферации, дифференцировке или апоптозу клеток, нарушениям цитоскелета, изменениям секреции и транспорта белковых субстратов. Что касается ФП, то замечено, что резкий подъем IL-6 в сыворотке крови связан с рецидивом данной аритмии после электрической кардиоверсии и катетерной абляции. Повышенные уровни циркулирующего IL-6 также коррелировали с увеличением частоты ФП и развитием ФП у пациентов после операции коронарного шунтирования, однако, несмотря на указанные корреляции, при впервые возникшей и хронической ФП уровень IL-6 значимо не изменялся, что позволило предположить, что этот цитокин в большей степени связан с инициацией ФП, чем с ее сохранением.

Особая роль в оценке активности воспалительных процессов отводится СРБ, который относится к семейству

протеинов острой фазы воспаления. Синтез СРБ осуществляется в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и TNF- α . Точный механизм повышения концентрации циркулирующего СРБ при ФП остается не совсем определенным, тем не менее предполагается, что он отражает не только системную воспалительную реакцию, но и локальное воспаление, происходящее в пределах миокарда предсердий. По мнению ряда авторов, не являясь специфическим маркером ФП, СРБ скорее отражает активность синтеза IL-6, который может рассматриваться как более специфичный маркер для оценки участия воспаления в развитии ФП. В подтверждение этого в исследовании HEART SOUL STUDY IL-6 оказался единственным биомаркером, связанным с развитием ФП [21]. F. Liang и Y. Wang высказали предположение, что IL-6 оказывает свое проаритмогенное действие за счет ремоделирования предсердий, поскольку повышенные уровни цитокина в сыворотке были напрямую связаны с большим размером левого предсердия. Авторы предположили, что данный эффект реализуется в результате стимулирующего действия IL-6 на матриксную металлопротеиназу-2 (MMP2), которая и участвует в ремоделировании предсердий [22].

Установлено, что IL-8 индуцирует миграцию лейкоцитов и приводит к активному фагоцитозу. Касаемо изучаемой аритмии было показано, что у пациентов с постоянной формой ФП уровни IL-8, определяемые в правом предсердии и коронарном синусе, были повышены более значимо по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП. Более того, у пациентов с рецидивом ФП уровень IL-18 закономерно рос после проведения кардиоверсии.

Немаловажное значение в развитии системного воспаления играет многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами TNF- α . Так, в исследовании R. Liew et al. было показано, что TNF- α активирует миофибробласты и инициирует секрецию MMP 2-го и 9-го типов, активируя тем самым продукцию коллагена в предсердиях. Установлено, что высокие уровни TNF- α обеспечивают больший риск развития ФП и сочетаются с наличием ФП на фоне клапанных пороков сердца [23]. Особенностью данной зависимости был факт выявления более частой встречаемости повышенных уровней TNF- α у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с ее пароксизмальной формой. Кроме того, оказалось, что TNF- α предсказывает уязвимость к ФП, вызванную физической нагрузкой [24]. Таким образом, определенные в процессе диагностики профили биомаркеров в ряде случаев способны предсказать риск развития ФП и прогноз развития рецидивов после выполнения катетерной абляции.

Список возможных воспалительных факторов [25], коррелирующих с ФП, представлен в *таблице*.

Сегодня совершенно очевидно, что воспаление усугубляет происходящие интерстициальные изменения: пролиферацию ВКМ и экспрессию коллагеновых волокон, частично опосредованные синтезом профибротического цитокина TGF- β .

- **Таблица.** Маркеры воспаления, связанные с фибрилляцией предсердий
 ● **Table.** Inflammatory markers associated with atrial fibrillation

Воспалительный фактор	Функция при воспалении	Роль в развитии ФП
СРБ	Неспецифический биомаркер воспаления	Повышенный уровень СРБ предсказывает частоту развития ФП, и существует дозозависимость СРБ и риска развития ФП
МСР-1	Хемокин для моноцитов и макрофагов	Повышенный уровень МСР-1 связан с ФП и циркулирующими биомаркерами фиброза у пациентов
Инфламасома NLRP3	Продуцирует активные формы IL-1 β и IL-18	Активация инфламасомы NLRP3 способствует электрическому и структурному ремоделированию предсердий, что приводит к частой эктопии предсердий и воспроизводимой ФП, вызванной электрокардиостимуляцией
TNF- α	Индукция воспаления	Более высокий уровень TNF- α связан с большим риском развития ФП
IL-1	Регулирование воспалительных реакций	Активация IL-1 β может играть роль в устойчивой ФП, вызванной перегрузкой давлением
IL-2	Вовлечен в воспалительный процесс	IL-2 может вызывать электрическое ремоделирование предсердий и является предиктором развития ФП после кардиоверсии
IL-6	Стимулирование воспалительных реакций	Повышенные уровни IL-6 связаны с увеличением частоты возникновения ФП у пациентов
IL-8	Способствует миграции лейкоцитов	Более высокие уровни IL-8 повышены у пациентов с более длительной ФП или постоянной ФП
IL-18	Провоспалительный цитокин	Повышенный уровень IL-18 связан с рецидивом ФП

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий; СРБ – С-реактивный белок; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа.

TGF- β состоит из трех изоформ (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3), которые передают сигналы через одни и те же рецепторы, имеющие общие клеточные мишени, но проявляющие различные паттерны регуляции и различное сродство к своим рецепторам и корецепторам [26]. Эти три изоформы, вероятно, играют разные роли и в патофизиологии воспаления (рис. 3).

Хотя многие различные типы клеток (включая макрофаги, ФБ, кардиомиоциты и тромбоциты) содержат большое количество TGF- β , его секреция происходит только при их активации, опосредованной воспалением в поврежденном сердце.

Все три изоформы TGF- β имеют сходные биологические эффекты, тем не менее считается, что наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF- β 1. TGF- β 1 обычно секретируется в биологически неактивной (латентной) форме, которая не способна взаимодействовать с соответствующим рецептором. Однако при развитии острого воспаления происходит активация процесса связи TGF- β 1 с рецептором с последующей экспрессией адгезионных молекул, их лигандов и ускорением процессов репарации [27]. Перикарикулярная активация TGF- β в местах повреждения включает несколько различных молекулярных сигналов, включая протеазы, матрикс-клеточные белки, интегрины (рис. 3).

Активация и синтез TCF- β приводит к выработке фактора роста соединительной ткани (CTGF). Многочисленные исследования предполагают, что CTGF действует не столько как фактор роста, сколько как важный кофактор активности цитокина TCF- β , обеспечивающий связь между клеточными интегринными и матриксными протеогликанми, косвенно стимулируя дифференцировку и пролиферацию

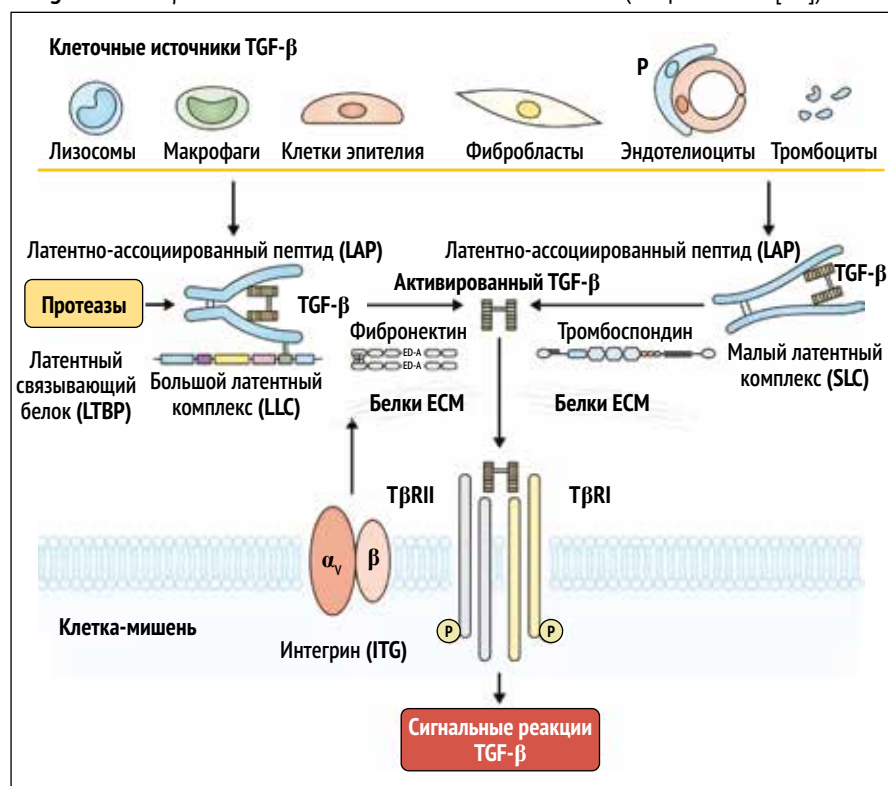
ФБ, а также миграцию воспалительных клеток. Независимая стимуляция только TGF- β или только CTGF индуцирует лишь транзиторную фиброзную регуляцию в ФБ, тогда как совместная стимуляция обоими цитокинами приводит к необратимым изменениям соединительной ткани.

Таким образом, предполагается, что TGF- β инициирует развитие фиброза, а CTGF обеспечивает пролонгирование данного процесса.

Для выяснения роли маркеров фиброза, таких как N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP) и TCF- β 1 как предикторов ФП, было выполнено проспективное когортное исследование CHS (Cardiovascular Health Study), включившее 2 935 возрастных пациентов, у которых определяли плазменную концентрацию указанных маркеров на протяжении 9 лет. В результате оказалось, что, несмотря на то, что TCF- β 1 был выявлен у 1 538 пациентов, среди которых у 408 имела место ФП, подтвердить значимую зависимость между уровнем TCF- β 1 и риском развития данной аритмии не удалось. Что касается PIIINP, то данный маркер отчетливо нелинейно коррелировал с риском развития данной аритмии [28].

Установлено, что на фоне воспаления и прогрессирующего фиброза сердца возникает сверхэкспрессия нескольких нефибриллярных коллагенов, к которым относят коллагеновые белки IV, VI и VIII типов. Считается, что за индукцию этих типов коллагенов в сердечных ФБ также ответственен TGF- β . В экспериментальных моделях, изучающих процессы ремоделирования сердца, было показано, что коллаген VI и VIII типов способствует повышенной активации ФБ и, как следствие, конверсии миофибробластов и усилению фиброза. Что касается доказательств, то высокие уровни коллагена VI типа были обнаружены как при экспериментальном инфаркте миокарда, так и при

- **Рисунок 3.** Секретия и активация TGF- β в фиброзных тканях (адаптировано из [26])
 ● **Figure 3.** TGF- β secretion and activation in fibrotic tissues (adapted from [26])



Многие различные типы клеток, включая макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, ФБ, перитциты, эндотелиальные клетки и тромбоциты, могут продуцировать и секретировать изоформы TGF- β в местах повреждения. TGF- β секретируется в латентной форме, обычно в виде трехчастной LLC, состоящей из зрелого TGF- β , его пропептида (LAP) и латентно-связывающего белка (LTBP). Высвобождение зрелого TGF- β из латентной формы включает эффекты протеаз, опосредованные интегрином (ITG) и вкладом воздействия специализированных белков (ECM), которые определяют локализацию процесса активации или взаимодействия с LAP для высвобождения активной молекулы. Активный TGF- β связывается со своими рецепторами на поверхности клетки-мишени, инициируя сигнальные реакции, которые способствуют фиброзу.

наличии ФП. Коллаген VIII типа, стимулируя миграцию ФБ и усиливая синтез TGF- β , обеспечивает усиление процессов фиброобразования в сердечной мышце, что было отмечено у больных с наличием перегрузки давлением [29].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли ЭЖТ, поскольку установлено, что гетерогенная жировая инфильтрация предсердий подчас является одной из причин ряда электрофизиологических изменений в миокарде предсердий, в частности гетерогенного замедления проводимости [30]. Немаловажную роль в этом играют провоспалительные эффекты ЭЖТ. Так, в большом когортном исследовании с участием около 3 000 пожилых пациентов было показано, что увеличение концентрации адипонектина значительно повышает риск развития ФП [31]. В другом, недавно выполненном исследовании был продемонстрирован факт провоспалительного воздействия на рядом расположенную ткань предсердий со стороны содержимого внеклеточных везикул, полученных из ЭЖТ, при этом установлено, что инициированное воспаление у пациентов с ФП способствовало более высокому уровню аритмогенеза [32].

В рамках изучения эффектов адипоцитокинов установлено, что вырабатываемый жировыми клетками пептидный гормон лептин обладает очевидной профибротической активностью и способностью увеличивать выработку лейкотриенов, оксида азота и разнообразных провоспалительных цитокинов. Так, работа N. Girerd et al.

показала, что толщина и объем ЭЖТ коррелируют с повышенным уровнем маркеров эндотелиального повреждения – фактором фон Виллебранда (ФВ) и ICAM-1. Хаотическое сокращение предсердий, замедление кровотока с последующим возрастанием турбулентности потока крови в сочетании с дилатацией левого предсердия способствуют дезорганизации структурно-функционального состояния эндотелия с потерей клетками эндотелия антитромбогенных свойств, а значит, инициируют процессы тромбообразования [33].

Что касается ФВ, то замечено, что у пациентов с ФП предсердная лимфомоноцитарная инфильтрация ассоциируется с повышенной экспрессией как данного фактора, так и тканевого фактора свертывания крови, при этом повышение ФВ и маркеров эндотелиальной дисфункции в крови определены как независимые предикторы развития инсульта у пациентов с ФП, а опосредуемый эндотелием уровень экспрессии ФВ напрямую связан с повышенной адгезией тромбоцитов и высоким риском образования тромба на предсердном эндокарде [34].

ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Фиброз играет значительную роль в развитии ФП, способствуя электрическому и структурному ремоделированию ткани предсердий. В рамках процесса фиброобразования из-за чрезмерной пролиферации ФБ в ответ на патологическое воздействие происходит повышенное отложение белковых компонентов ВКМ в интерстициальной ткани миокарда.

Принято разделять варианты фиброза на два различных типа: репаративный и интерстициальный. Репаративный фиброз формируется вследствие замещения некротизированных клеток миокарда фиброзной тканью, в то время как интерстициальный фиброз может быть реактивным, формируя ВКМ в интерстициальном и периваскулярном пространстве без замены поврежденных клеток, или инфильтративным, способствующим отложению гликофинголипидов или нерастворимых белков в интерстициальном пространстве. Безусловно, эти два типа фиброза могут сосуществовать [35].

Считается, что репаративный фиброз отражает отсутствие регенеративной способности миокарда в ответ на первичное некротическое повреждение, в то время как интерстициальный может быть результатом длительной активации фиброгенных стимулов и представлять из себя

первичный повреждающий процесс. Результатом развития репаративного фиброза, как правило, будет формирование систолической дисфункции, в то время как интерстициальный фиброз обычно приводит лишь к снижению податливости левого желудочка, нарушая преимущественно диастолическую функцию [36].

Для понимания патогенетических процессов, ассоциированных с фиброзом, необходимо вспомнить, что же из себя представляют ФБ. Это маленькие веретенообразные клетки мезенхимального происхождения, составляющие примерно 10–15% всех клеток сердечной ткани и являющиеся уникальными среди других типов клеток, поскольку в них отсутствует базальная мембрана. ФБ выполняют различные функции в сердце: гомеостаз и ремоделирование сердечного ВКМ, обеспечение межклеточных взаимосвязей между кардиомиоцитами и другими ФБ, обеспечение определенной электрической активности. Эти клетки способны продуцировать факторы роста и цитокины, а также обеспечивать связь с эндотелиальными или гладкомышечными клетками, которые, со своей стороны, способны влиять на ангиогенез, пролиферацию, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов. Спектр синтезируемых ФБ цитокинов многообразен – это TNF- α , интерлейкины, активные пептиды – ангиотензин II (AngII), эндотелин-1 (ET-1) и трансформирующий ростовой фактор $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) [37].

Будучи метаболически активными, ФБ регулируют синтез и функционирование белковых компонентов ВКМ и коллагена, тем самым сохраняя целостность сердечной ткани, обеспечивая механические соединения между кардиомиоцитами, ФБ и кровеносными сосудами в миокарде. Экстрацеллюлярный матрикс в основном состоит из фибрилл коллагена типа I и III, в меньшей степени – из коллагена IV, V и VI типа. Совершенно очевидно, что разрушение сети матрикса нарушает связи между клетками миокарда и кровеносными сосудами, приводя к повышению жесткости миокарда, препятствуя эффективному сокращению и расслаблению желудочков, искажая архитектуру и изменяя функции сердца в целом [38, 39].

К настоящему моменту выявлено достаточно много вариантов взаимосвязи между ФБ и кардиомиоцитами. Так, при различных патологических состояниях и стрессовых воздействиях происходит фенотипическая трансформация ФБ в миофибробласты, которые перестают делиться и начинают синтезировать большое количество белков ВКМ, в том числе альфа-гладкомышечного актина (α SMA), играющего важную роль в фиброгенезе. Активация и дифференцировка локальных сердечных ФБ зависит от множества нейрогуморальных и механических стимулов профибротического стресса. Основными индукторами этого процесса являются TGF- β , AngII и ET-1 [40].

Образованию миофибробластов способствуют как митохондриальные, так и клеточные метаболические компоненты. Митохондрии, являющиеся одним из ключевых регуляторов процесса активации ФБ, реализуют это влияние за счет уменьшения захвата ионов Ca^{2+} в ответ на профибротические стимулы. Кроме того, профибротические сигналы индуцируют выработку митохондриальных активных форм кислорода (ROS), которые активируют

такие факторы, как стресс-активируемая протеинкиназа p38 и регулируемые киназы ERK1 и ERK2, известные своим влиянием на транскрипцию фиброзных генов. На ФБ также воздействует и изменение самой механики сокращения миокарда. Так, стимуляция каналов транзитного рецепторного потенциала (TRP), чувствительных к растяжению миокарда, дополнительно активирует такие факторы, как TGF- β [41].

Известно, что ФБ связаны с кардиомиоцитами посредством мембранных белков – коннексинов, обеспечивающих оптимальную электрическую проводимость. Группа из 6 белковых коннексиновых субъединиц, сгруппированных вокруг гидрофильной поры, пронизывающей мембрану, формирует каналы, называемые коннексаонами, при этом два канала соседних клеток, расположенных друг против друга, соединяются и образуют непрерывный межклеточный канал между двумя волокнами. По этим каналам происходит межклеточный перенос деполяризирующего потенциала действия и молекулярных сигналов от клетки к клетке. Во внутрипредсердном проведении ключевую роль играют белки щелевого соединения коннексина C40 и C43, которые, располагаясь преимущественно в эндокарде, обеспечивают быстрое распространение электрического импульса по внутренней поверхности предсердий вдоль их полостей по направлению изнутри стенки предсердия наружу. Было показано, что при ФП отмечается как снижение экспрессии вышеуказанных коннексинов, так и нарушение их распределения в миокарде, что приводит к дополнительному замедлению проводимости электрического импульса с формированием механизма повторного входа, а значит, к повышению индуцируемости и устойчивости ФП. В подтверждение этого O. Adam et al. обнаружили у пациентов с ФП ультраструктурные изменения, соответствующие нарушениям регуляции коннексина C43 [42]. Таким образом, повышенная популяция ФБ и миофибробластов, формирующихся в фиброзной ткани, а также ремоделирование ВКМ нарушают морфологическую непрерывность проводящих пучков в миокарде предсердий, препятствуя формированию эффективных щелевых соединений между кардиомиоцитами. Это, со своей стороны, приводит к замедлению скорости передачи электрического потенциала и формированию однонаправленных блокад в проводимости импульса. Более того, ФБ, образуя дополнительные каналы связи с кардиомиоцитами, изменяют их электрофизиологические свойства, способствующие инициации локального возбуждения и созданию условий для повторного его входа.

Для подтверждения рассмотренных выше механизмов проводился ряд клинических исследований. Специалисты Института сердечно-сосудистых исследований в Маастрихте с целью выявления пространственно-временных электрических характеристик в предсердиях у пациентов с длительно персистирующей ФП, перенесших кардиохирургическую операцию, выполнили процедуру эпикардимального картирования этих камер сердца, что позволило выявить нарушения внутрипредсердной проводимости с наличием линий формирования блокад,

идущих параллельно мышечным пучкам [43]. Для дальнейшей оценки ведущих механизмов ФП B.J. Hansen et al. осуществили одновременное субэндокардиальное и субэпикардиальное картирование, а затем интегрировали полученные данные в анатомическую модель предсердий, полученную с помощью МРТ. В результате исследователи подтвердили наличие блокад продольной проводимости в соответствии с исследованием эпикардиального картирования и доказали, что именно фиброз является причиной нарушения архитектуры миокарда, формируя субстрат для рецидивирующих форм ФП [44].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СТАРЕНИЕ

Нельзя обойти вниманием и роль метаболического стресса в патофизиологии развития и поддержания ФП в результате активации процессов воспаления. Определено, что протеостаз – это совокупность механизмов, обеспечивающих контроль качества клеточных белков, при этом данный процесс определяется как баланс между синтезом белка с формированием его пространственной структуры и его деградацией. По сути, нарушения протеостаза можно считать биомаркером старения [45].

Установлено, что результатом нарушения нормального протеостаза при ФП являются истощение кардиопротекторных белков теплового шока (HSP), чрезмерный стресс эндоплазматического ретикулаума с последующей деградацией аутофагических белков, разрушение микротрубочек, вызванное гистондеацетилазой 6 (HDAC6), активация повреждений за счет ДНК-активации PARP1 и оси NAD⁺, дисфункция митохондриальной активности [46].

Белки представляют собой сложные макромолекулы, которые участвуют в процессе функционирования клеток, в том числе кардиомиоцитов предсердий. Известно, что на рибосомах кардиомиоцита человека экспрессируются почти 14 000 различных белков, что составляет 73% от общего количества всех белков. Системы контроля за качеством белков (QCC) отслеживают синтез, созревание, функциональный транспорт и распад белка, что поддерживает целостность протеома. Стрессовые белки HSP играют решающую роль в работе QCC. Поврежденные, необратимо неправильно свернутые и просроченные белки удаляются путями деградации белка с конечной целью предотвращения агрегации токсичных компонентов, которые могут привести к дисфункции кардиомиоцитов. Во время эпизода фибрилляции в предсердиях инициируется повреждение белка цитоскелета и, следовательно, сбой и истощение системы QCC, что приводит к появлению избыточной реакции на стресс, увеличению количества ROS и окислительных белков, а также повреждению ДНК [47].

В нормальных физиологических условиях специфические малые HSP, включая высокоэкспрессированный HSPB1, способный защитить клетки при неблагоприятных условиях, локализируются в сети микротрубочек и сократительных белках кардиомиоцитов, обеспечивая сохранение как структуры кардиомиоцитов, так и их электрофизиологических и сократительных функций. У пациентов с короткой продолжительностью ФП уровни экспрессии человеческого

HSPB1 достигают максимума в образцах ткани предсердий, но это краткосрочный ответ, который при постоянной форме ФП иссякает. При оценке уровня HSPB1 в сыворотке крови после катетерной абляции оказалось, что его повышение было предиктором рецидива ФП, в то время как исходные уровни других типов белков теплового шока не имели в этом плане клинического значения [48].

Чрезмерная активация пути деградации аутофагических белков, наблюдаемая при ФП, может вызвать истощение белковых сетей цитоскелета и ухудшить усвоение Ca²⁺ в дополнение к нарушению электрической и сократительной способности. Реакция эндоплазматического и саркоплазматического ретикулаума (ER/SR) на стресс воздействует как начальный триггер для деградации аутофагических белков посредством так называемого развернутого белкового ответа (UPR), в результате чего запускается дополнительное фосфорилирование ER/SR-датчика стресса – субъединицы α -фактора инициации трансляции 2 (eIF2a) в позиции S31, что приводит к ингибированию общей трансляции белка и одновременно иницированию избирательной экспрессии реагирующих на стресс транскриптов, включая факторы транскрипции 4 и 6 (ATF4 и ATF6). Передача сигналов от ATF4 и ATF6 увеличивает экспрессию и активацию гомологичного энхансер-связывающего белка C/EBP (CHOP) и белка аутофагии. Аутофагические белки, включая белок аутофагии 12 (ATG12), белок легкой цепи 1A/B 3B, ассоциированный с микротрубочками, и белок теплового шока 70 кДа 5 (HSPA5) вместе способствуют удлинению аутофагосом и активации лизосомальной активности [49].

Стресс ER/SR приводит к увеличению внутриклеточного Ca²⁺, что может способствовать перегрузке Ca²⁺, и, следовательно, к активации Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы и увеличению активности протеазы кальпаина.

Неповрежденная и функциональная сеть саркомерного цитоскелета (ССЦ) имеет решающее значение для поддержания сбалансированной связи между различными компонентами сети протеостаза и надлежащей функции кардиомиоцитов. Ее задача – эффективно обеспечивать связь между различными органеллами и сократительными белками. ССЦ состоит из актиновых филаментов, промежуточных филаментных белков и микротрубочек и взаимодействует с мембраносвязанными белками, такими как десмосомы и коннексины, саркомерные белки, ядерной оболочкой и другими органеллами. ССЦ способствует эффективным механическим сокращениям и передаче сигналов между органеллами, такими как митохондрии, ядро, ER и SR. Кроме того, ССЦ способствует транспорту убиквитинированных белков внутри сети протеостаза и обеспечивает архитектуру и форму кардиомиоцита, определяя адекватную структуру и функцию кардиомиоцитов.

Доказано, что частичная потеря функций этой цитоскелетной сети во время ФП ускоряется активацией гистондеацетилазы 6 (HDAC6) за счет деацетилирования и деполимерии α -тубулина, в результате чего сеть микротрубочек становится восприимчивой к деградации, вызываемой кальпаиновой протеазой, приводя к расщеплению как саркомерных и ионных каналов, так и цитоскелетных белков,

и, следовательно, способствует поддержанию ФП [50]. Полученные в совокупности результаты подчеркивают ключевую роль активации HDAC6 в структурных повреждениях, связанных с ФП, предлагая новую терапевтическую мишень для вмешательства при наличии этой аритмии.

Таким образом, ускорение протеостаза в кардиомиоцитах при наличии ФП дополнительно снижает способность митохондрий адекватно вырабатывать энергию, что приводит к увеличению продукции ROS, окислительному повреждению белков и ДНК и, как следствие, к снижению возбудимости на уровне кардиомиоцитов и увеличению дисперсии ПД. Следует иметь в виду, что в митохондриальную биоэнергетику могут быть также вовлечены длинные некодирующие РНК, регулирующие АТФ-синтазу и гем-содержащие монооксигеназы, а именно цитохромы CYP450 [51].

Установлено, что финальными последствиями митохондриальной дисфункции является электрическое ремоделирование, обусловленное спровоцированной окислительным стрессом дисфункцией гена, кодирующего белок рианодинного рецептора 2-го типа (RyR2), который отвечает за внутриклеточный транспорт ионов Ca^{2+} . В ответ на вызванный ФП метаболический стресс, вероятно, как защитная реакция, происходит компенсаторное повышение активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), что способствует восстановлению гомеостаза Ca^{2+} . Данный факт предполагает возможность использования путей влияния на AMPK как метод терапевтического воздействия на ФП.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Противовоспалительное лечение ФП основывается на концепциях воспалительного и постфибротического ремоделирования. Исследуются противовоспалительные препараты, такие как стероиды и колхицин, для снижения риска и частоты ФП. Метилпреднизолон доказал свою эффективность при ФП у пациентов с сепсисом и после катетерной абляции [52, 53]. У пациентов с персистирующей ФП прием глюкокортикоидов значительно уменьшал уровень СРБ в плазме крови и снижал частоту рецидива в течение 2 лет наблюдения. Стероидной терапией подавлялась и послеоперационная ФП у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [54].

Имеющиеся данные выявили, что колхицин может играть профилактическую роль при ФП и/или постабляционной ФП. Так, оценка результатов лечения пациентов с пароксизмальной ФП после изоляции устьев легочных вен, получавших со дня абляции 0,5 мг колхицина 2 раза в день в течение 3 мес., показала, что частота рецидивов была значительно ниже в группе пациентов, принимавших колхицин по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [55, 56].

Препараты, направленные на молекулы воспаления, такие как тоцилизумаб и канакинумаб, еще продемонстрируют свой терапевтический потенциал в сердечно-сосудистых заболеваниях, но их эффективность в отношении ФП требует дальнейших исследований [57, 58].

Вполне возможно, что для борьбы с ФП и связанным с ней тромбогенезом у пациентов с ФП наиболее целесообразным и эффективным окажется комбинированный терапевтический подход с использованием как противовоспалительных, так и антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФП и воспаление глубоко взаимосвязаны, образуя негативный порочный круг, в котором воспаление инициирует развитие этой аритмии, а ее сохранение приводит к прогрессированию воспалительных реакций. Уже совершенно очевидно, что воспаление вызывает и ускоряет развитие электрического и структурного ремоделирования предсердий, формируя субстрат, обеспечивающий длительное сохранение ФП.

По сути, воспаление является центральным звеном в концепции «ФП порождает ФП», при этом ожидаемо, что разрыв этого порочного круга станет ключевым терапевтическим вмешательством при ФП. В настоящее время противовоспалительные подходы в лечении ФП оценены в ограниченной когорте пациентов, тем не менее дальнейшее уточнение механизмов развития воспалительных изменений при ФП неминуемо приведет к разработке новых противовоспалительных стратегий и обеспечит прорывы в лечении данной аритмии.



Поступила / Received 20.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

1. Крюков ЕВ, Черкашин ДВ, Кружалин ЕЕ, Кутелев ГГ, Аланичев АЕ. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2023;25(1):107–120. <https://doi.org/10.17816/brmma112458>.
Kryukov EV, Cherkashin DV, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Alanichev AE. Role of inflammation in the development of atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):107–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma112458>.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>.
3. Di Carlo A, Zaninelli A, Mori F, Consoli D, Bellino L, Baldereschi M et al. Prevalence of Atrial Fibrillation Subtypes in Italy and Projections to 2060 for Italy and Europe. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2534–2541. <https://doi.org/10.1111/jgs.16748>.
4. Мареев ЮВ, Поляков ДС, Виноградова НГ, Фомин ИВ, Мареев ВЮ, Беленков ЮН и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12–19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>.
Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, Fomin IV, Mareev VYu, Belenkov YuN et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>.
5. Степаненко ИА, Мирзоян НА, Рубан АВ, Сопова ДИ, Салуков ВВ, Тарасов ВА. Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(16):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-379>.
Stepanenko IA, Mirzoyan NA, Ruban AV, Sopova DI, Salukhov VV, Tarasov VA. Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):70–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-379>.

6. Mont L, Guasch E. Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium? *Heart Rhythm*. 2017;14(6):808–809. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.02.027>.
7. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA, Reiffel JA, Mahaffey KW, Gersh BJ et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015;101(11):894–899. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307043>.
8. Буненкова ГФ, Саликова СП, Гриневич ВБ, Иванюк ЕС. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. *Клиническая*. 2022;16(3):18–24. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664>.
Bunenкова GF, Salikova SP, Grinevich VB, Ivanyuk ES. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *The Clinician*. 2022;16(3):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664>.
9. Батненко СФ, Крюкова ЕВ (ред.). *Ожирение и ассоциированные заболевания. Консервативное и хирургическое лечение: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2022. 478 с.
10. Обрезан АГ, Филиппов АЕ, Обрезан АА. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4508. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4508>.
Obrezan AG, Filippov AE, Obrezan AA. A patient with atrial fibrillation and diabetes: selecting the optimal anticoagulant therapy regimen. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4508. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4508>.
11. Павлов АВ, Гизатулина ТП, Кузнецов ВА. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):32–38. <https://doi.org/10.155336/VA-2019-4-32-38>.
Pavlov AV, Gizatullina TP, Kuznetsov VA. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.155336/VA-2019-4-32-38>.
12. Hohmann C, Pfister R, Mollenhauer M, Adler C, Kozłowski J, Wodarz A et al. Inflammatory cell infiltration in left atrial appendageal tissues of patients with atrial fibrillation and sinus rhythm. *Sci Rep*. 2020;10(1):1685. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58797-8>.
13. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542–3548. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3542>.
14. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006–3010. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>.
15. Saito T, Tamura K, Uchida D, Saito T, Togashi M, Nitta T, Sugisaki Y. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. *Circ J*. 2007;71(1):70–78. <https://doi.org/10.1253/circj.71.70>.
16. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>.
17. Zhang G, Abuduoufu A, Zhou X, Li Y, Zhang L, Lu Y et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1-Induced Protein in Age-Related Atrial Fibrillation and Its Association with Circulating Fibrosis Biomarkers. *Cardiology*. 2019;142(4):244–249. <https://doi.org/10.1159/000499932>.
18. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol*. 2017;27(9):673–684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.005>.
19. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
20. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, Saito M, Takahashi M, Taniguchi S et al. IL-1 β Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(4):543–546. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00363>.
21. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients during coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2008;155(2):303–309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.006>.
22. Liang F, Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H1–H12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00702.2020>.
23. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, Tee N, Yin NO, Naylynn TM, Moe KT. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J*. 2013;77(5):1171–1179. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1155>.
24. Zacharia E, Papageorgiou N, Ioannou A, Siasos G, Papaioannou S, Vavuranakis M et al. Inflammatory Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):837–854. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170727103357>.
25. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:62. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00062>.
26. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>.
27. Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 – A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;101:123–139. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.010>.
28. Rosenberg MA, Maziarz M, Tan AY, Glazer NL, Zieman SJ, Kizer JR et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2014;167(5):723–728.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.010>.
29. Chute M, Aujla P, Jana S, Kassiri Z. The Non-Fibrillar Side of Fibrosis: Contribution of the Basement Membrane, Proteoglycans, and Glycoproteins to Myocardial Fibrosis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(4):35. <https://doi.org/10.3390/jcdd6040035>.
30. Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, Waddell HM, Wells SP, Bernasocchi GB et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1197–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.017>.
31. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, Ix JH, Mukamal KJ, Zieman SJ et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart*. 2015;101(17):1368–1374. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307015>.
32. Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski RY, Naftali-Shani N, Masoud R et al. Extracellular Vesicles From Epicardial Fat Facilitate Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2021;143(25):2475–2493. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009>.
33. Gierd N, Scridon A, Bessière F, Chauveau S, Geloën A, Bousset L et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077167>.
34. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res*. 2003;111(3):137–142. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00405-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00405-5).
35. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011>.
36. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(6):1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>.
37. Nattel S. Electrical coupling between cardiomyocytes and fibroblasts: experimental testing of a challenging and important concept. *Cardiovasc Res*. 2018;114(3):349–352. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy003>.
38. Hill MA, Jaisser F, Sowers JR. Role of the vascular endothelial sodium channel activation in the genesis of pathologically increased cardiovascular stiffness. *Cardiovasc Res*. 2022;118(1):130–140. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa326>.
39. Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine*. 2022;79:103992. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103992>.
40. Davis J, Burr AR, Davis GF, Birnbaumer L, Molkentin JD. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing in vivo. *Dev Cell*. 2012;23(4):705–715. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.08.017>.
41. Gibb AA, Lazaropoulos MP, Elrod JW. Myofibroblasts and Fibrosis: Mitochondrial and Metabolic Control of Cellular Differentiation. *Circ Res*. 2020;127(3):427–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316958>.
42. Adam O, Lavall D, Theobald K, Hohl M, Grube M, Ameling S et al. Rac1-induced connective tissue growth factor regulates connexin 43 and N-cadherin expression in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):469–480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.064>.
43. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):606–615. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.910125>.
44. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2390–2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv235>.
45. Arrieta A, Blackwood EA, Stauffer WT, Glembotski CC. Integrating ER and Mitochondrial Proteostasis in the Healthy and Diseased Heart. *Front Cardiovasc Med*. 2020;6:193. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00193>.
46. van Wijk SW, Ramos KS, Brundel BJM. Cardioprotective Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Mechanism of Action to Therapeutic and Diagnostic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):442. <https://doi.org/10.3390/ijms22010442>.
47. Zhang D, Hu X, Li J, Liu J, Baks-Te Bulte L, Wiersma M et al. DNA damage-induced PARP1 activation confers cardiomyocyte dysfunction through NAD⁺ depletion in experimental atrial fibrillation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1307. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09014-2>.
48. Marion DMSV, Lanter EAH, Ramos KS, Li J, Wiersma M, Baks-Te Bulte L et al. Evaluating Serum Heat Shock Protein Levels as Novel Biomarkers for

- Atrial Fibrillation. *Cells*. 2020;9(9):2105. <https://doi.org/10.3390/cells9092105>.
49. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010;40(2):280–293. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.023>.
 50. Yu X, Chen X, Amrute-Nayak M, Allgeyer E, Zhao A, Chenoweth H et al. MARK4 controls ischaemic heart failure through microtubule deetyrosination. *Nature*. 2021;594(7864):560–565. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03573-5>.
 51. Chen G, Guo H, Song Y, Chang H, Wang S, Zhang M, Liu C. Long non-coding RNA AK055347 is upregulated in patients with atrial fibrillation and regulates mitochondrial energy production in myocardiocytes. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5311–5317. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5893>.
 52. Launey Y, Lasocki S, Asehnoun K, Gaudriot B, Chassier C, Cinotti R et al. Impact of Low-Dose Hydrocortisone on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Septic Shock: A Propensity Score-Inverse Probability of Treatment Weighting Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2019;34(3):238–244. <https://doi.org/10.1177/0885066617696847>.
 53. Kim YR, Nam GB, Han S, Kim SH, Kim KH, Lee S et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1366–1372. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002957>.
 54. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, Cheung A, Russell JA, Walley KR, Lichtenstein SV. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(1):93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.09.014>.
 55. Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620–628. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.02.002>.
 56. Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, Vrettou AR, Sarri EK, Giotaki SG et al. The Role of Colchicine in Treating Postoperative and Post-catheter Ablation Atrial Fibrillation. *Clin Ther*. 2019;41(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.008>.
 57. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745061>.
 58. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289–1299. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010>.
 59. Крюков ЕВ, Прокофьев АБ, Даныко АА, Дмитриев АИ, Мельников ЕС, Родина ТА, Белков СА. Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(2):9–16. <https://doi.org/10.17816/brmma64961>.
 - Kryukov EV, Prokofiev AB, Danko AA, Dmitriev AI, Melnikov ES, Rodina TA, Belkov SA. Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma64961>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов
 Концепция и дизайн исследования – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов
 Написание текста – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Сбор и обработка материала – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Обзор литературы – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Анализ материала – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов
 Статистическая обработка – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Редактирование – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov
 Study concept and design – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov
 Text development – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Collection and processing of material – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Literature review – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Material analysis – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov
 Statistical processing – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Editing – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov
 Approval of the final version of the article – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov

Информация об авторах:

Елисеева Татьяна Владимировна, к.м.н., преподаватель первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; baliha@mail.ru
Тарасов Виктор Анатольевич, к.м.н., доцент первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tarvictor@gmail.com
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Eliseeva, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the First Department (Continued Education Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; baliha@mail.ru
Viktor A. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the First Department (Continued Education Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tarvictor@gmail.com
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the First Department (Continued Education Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru