

Рубрика: неинвазивная аритмология

© Л.Н. КИРТБАЯ, 2021

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2021

УДК 616.12-008.313.2-036.22

DOI: 10.15275/annaritmol.2021.4.7

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Тип статьи: обзор

Л.Н. Киртбая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Киртбая Лана Нодариевна, канд. мед. наук, orcid.org/0000-0003-3611-2015; e-mail: lanado83@yahoo.com

Впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) после операции аортокоронарного шунтирования встречается у 16–50% пациентов, после чрескожных коронарных вмешательств – у 2–6% пациентов. Развитие ПОФП ассоциировано с повышением смертности на 20% и частоты развития инсульта на 10–25%. Механизм развития ПОФП является многофакторным и до конца не изучен. Описанные факторы включают: уже существующие изменения субстрата предсердий, дисфункцию митохондрий, воспаление, активацию симпатической нервной системы, окислительный стресс. Статья представляет обзор данных, опубликованных в литературе, относительно механизмов развития ПОФП.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, послеоперационная фибрилляция предсердий, механизм развития послеоперационной фибрилляции предсердий

EPIDEMIOLOGY AND MECHANISM OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPMENT AFTER CORONARY INTERVENTIONS

L.N. Kirtbaia

Bakoulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Lana N. Kirtbaia, Cand. Med. Sci., orcid.org/0000-0003-3611-2015; e-mail: lanado83@yahoo.com

Postoperative atrial fibrillation (POAF) after coronary artery bypass grafting occurs from 16 to 50%, after percutaneous coronary interventions – from 2 to 6% cases. POAF is associated with increased mortality by 20% and the incidence of strokes by 10-25%. The mechanism of POAF development is multifactorial and not fully studied. The described factors include: pre-existing atrial substrate changes, mitochondrial dysfunction, inflammation, activation of the sympathetic nervous system, oxidative stress. The article provides an overview of the data published in the literature regarding the mechanisms of POAF development.

Key words: coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, postoperative atrial fibrillation, mechanism of development of postoperative atrial fibrillation

Введение

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России и ряде других стран с 2002 г. занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным 2017 г., ИБС была диагностирована

у 126 млн человек во всем мире (1655 случаев на 100 тыс. населения), что составляет 1,72% населения планеты. По данным официальной статистики, в 2013 г. в России показатель заболеваемости составил 781,4 на 100 тыс. населения, показатель смертности – 529,8 на 100 тыс. населения,

в США смертность была равна 117,1 на 100 тыс. населения, в странах Евросоюза – 137,5 на 100 тыс. населения, т.е. смертность от ИБС в России была в 4 раза выше [1, 2]. Традиционными методами инвазивного лечения ИБС являются аортокоронарное шунтирование (АКШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Частым осложнением кардиохирургических вмешательств считается впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) (10–65% случаев) [3]. После АКШ ПОФП отмечается в 16–50% случаев, после проведения ЧКВ – в 2–6% случаев. После хирургических вмешательств на клапанах сердца и при сочетанных операциях распространенность ПОФП значительно выше [4].

В группе внесердечной хирургии частота возникновения ПОФП больше после торакальных (9–29% случаев) вмешательств. При некардиальных и неторакальных хирургических вмешательствах ПОФП развивается относительно нечасто (от 0,37% случаев при офтальмохирургических вмешательствах до 13% случаев после больших колоректальных операций).

Неблагоприятные последствия послеоперационных тахикардий включают в себя инсульт, инфаркт миокарда, более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и повышенный риск повторной госпитализации, большее количество повторных госпитализаций и рост больничных расходов [5]. Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к развитию или утяжелению недостаточности кровообращения более чем у 80% больных, повышает смертность женщин и мужчин с ССЗ на 20% и частоту инсультов на 10–25% [6].

Патофизиология

Патофизиологический механизм развития ФП после кардиохирургических операций считают многофакторным и до конца не изученным. Описан ряд факторов, включающих уже существующие изменения субстрата предсердий, дисфункцию митохондрий, воспаление, вегетативный дисбаланс, оксидативный стресс, интерстициальную мобилизацию жидкости с результирующими изменениями объема, давления и нейрогормонального фона [4, 7].

Вопрос, можно ли объяснить предрасположенность к ПОФП уже существующими изменениями функций ионных каналов у этих пациентов, рассматривался несколькими исследователями. Приток кальция (Ca^{2+}) через Ca^{2+} -каналы

L-типа ($ICaL$) является основным ионным током, вызывающим фазу плато потенциала действия предсердий. Известно, что высокая частота сокращения предсердий во время ФП или при RAP (высокая частота стимуляции предсердий) снижает регуляцию $ICaL$ и способствует уменьшению рефрактерности предсердий. В исследовании V. Wagoner et al. было выявлено, что плотность $ICaL$ в изолированных предсердных миоцитах была больше при ПОФП [8]. Кроме того, повышенный симпатический тонус после операции еще больше увеличивал приток кальция через $ICaL$. Повышенная кальциевая нагрузка вызывает триггерную активацию (отсроченную после деполяризации), потенциально инициируя развитие ПОФП [8]. Однако в исследовании A. Workman et al. не была подтверждена роль повышенной плотности $ICaL$ в развитии ПОФП [9].

Измененные калиевые (K^+) каналы у пациентов с персистирующей формой ФП, видимо, не участвуют в возникновении ФП. M.C. Brandt et al. сообщили, что быстрый калиевый ток задержанного выпрямления ($IKur$) снижается при постоянной ФП [10]. Однако при ПОФП обнаружены незначительная тенденция к снижению $IKur$ и отсутствие разницы в кратковременном исходящем токе K^+ (Ito) [10].

D. Dobrev et al. обнаружили, что больший внутренний выпрямляющий ток K^+ у пациентов с персистирующей формой ФП состоит из повышенной активности калиевых каналов внутреннего выпрямления ($IK1$) и активности ацетилхолин-активированного K^+ -тока ($IK-ACH$) [11]. Как $IK1$, так и $IK-ACH$ не были изменены у пациентов, у которых в будущем развилась ПОФП. A.J. Workman et al. [9] в своей работе не обнаружили различий Ito , $IK1$ или устойчивого исходящего тока K^+ у пациентов с ПОФП и без таковой. Согласно результатам данных исследований, предоперационные изменения клеточных Ca^{2+} - и K^+ -каналов не играют важной роли в возникновении ПОФП [11].

Возрастные изменения сердца проанализированы в исследованиях, проведенных A. Maes et al. и R.H. Falk [12, 13]. Высказано предположение, что дилатация предсердий, вместе с гипертрофией и фиброзом, могут способствовать развитию аритмии. Кроме того, предполагается, что потеря фибрилл миоцитов и фиброзное ремоделирование препятствуют межклеточному электрическому взаимодействию между мышечными волокнами предсердий. Однако анализ фиброза предсердий в многомерном режиме

был основан на более специфических изменениях вакуолизации и изменения ядер миоцитов. Эти данные подтверждены результатами, полученными N. Ad et al. [14] и K. Ak et al. [15].

K. Ak et al. [15] сообщили об усилении апоптоза в вакуолизованных миоцитах и предположили «причинно-следственную» связь между этими изменениями. Вакуолярные изменения (вакуолизация миоцитов) могут быть обнаружены как при нормальном старении, так и представлять собой прогрессивный клеточный ответ на хроническую ишемию. В исследовании G. Mariscalco et al. [16] не подтверждена связь между гипертрофией миоцитов и развитием ФП. Примечательно, что в данном исследовании возрастной фактор не имел значимой связи с развитием ФП, но был в корреляции с фиброзом предсердий и нарушением ядер миоцитов. В исследовании G. Mariscalco et al. с ПОФП ассоциировались: увеличение левого предсердия, потребность в инотропных препаратах и гистологические аномалии (интерстициальный фиброз, вакуолизация, поражение ядер миоцитов) [16]. В многофакторном анализе было выявлено, что фиброз сопровождался вакуолизацией ($P=0,002$) и изменением ядер миоцитов ($P=0,016$), что представили собой независимые факторы развития ФП. Не были обнаружены дополнительные изменения в тестируемых гистологических материалах. Гистология предсердий выявила дегенеративные изменения, коррелирующие с пожилым возрастом и увеличением левого предсердия. Вакуолизация миоцитов и изменения ядер также сосуществовали и были связаны с развитием ФП [17]. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что увеличение натяжения стенки или высокая ЧСС способны вызвать апоптотическую гибель миоцитов.

При пике развития ПОФП сильно повышается уровень циркулирующей митохондриальной ДНК, которая может активировать инфламмасому NLRP3 в кардиомиоцитах посредством стимуляции пути толл-подобного рецептора — NF-κB (ядерный фактор каппа-B). Эти данные указывают на то, что аномальная воспалительная сигнализация предсердий является важным потенциальным фактором развития ПОФП [18].

В работе Y. Shingu et al. [19] с помощью полимеразной цепной реакции обратной транскрипции определяли уровень экспрессии следующих генов предсердий: транспортера глюкозы типа 4, рецептора-α, активируемого пролифератором

пероксисом, жирной кислоты транслоказа, карнитин-пальмитоилтрансфераза 1В и белок, связывающий жирные кислоты 3 (FABP3). Для исследования емкости β-окисления жирных кислот и цикла трикарбоновых кислот в митохондриях спектрофотометрически определяли уровни активности β-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы и цитрат-синтазы. ПОФП наблюдалась у 18 (47%) пациентов в течение 7 дней после операции. Было выявлено, что у пациентов с ПОФП по сравнению с пациентами без ПОФП регистрировалась пониженная экспрессия FABP3, гена транспорта жирных кислот в цитозоле. Снижение экспрессии FABP3 предсказывало развитие ПОФП независимо от возраста и размера предсердий. Напротив, ферментативная активность β-окисления жирных кислот была сопоставимой между группами [19].

Воспаление

Развитие ПОФП после активации системы комплемента с выделением провоспалительных цитокинов подтверждает роль воспалительного компонента в механизме запуска ПОФП [20].

В ряде исследований отмечается значимое послеоперационное повышение активации моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов, как маркеров воспалительного ответа, предсказывающих развитие ПОФП [21].

В исследовании A. Frustaci et al. [22] наличие лимфононуклеарных инфильтратов сочеталось с развитием миокардита предсердий и ФП у 66% пациентов. M.-C. Chen et al. [23] в своем исследовании также выявили у пациентов с ФП более высокий уровень CD45-положительных клеток в ушке правого предсердия. Помимо системной воспалительной реакции, возникновению ПОФП способствовало локальное воспаление, вызванное хирургическим разрезом, которое увеличивалось с инвазивностью операции [23, 24].

Согласно европейским рекомендациям, для профилактики ПОФП после АКШ и/или операций на клапане сердца следует рассматривать кортикостероиды и статины. Кортикостероиды снижают частоту возникновения ПОФП путем ингибирования высвобождения цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин-6), тем самым снижая активацию комплемента, а дооперационное использование статинов, согласно данным мета-анализа 17 643 пациентов, значительно снижает частоту развития ПОФП [25]. Механизм действия статинов на развитие ПОФП

плейотропный. Помимо липидснижающего эффекта, предоперационная терапия статинами уменьшает маркеры воспаления и миокардиальные реперфузионные повреждения после кардиохирургических вмешательств. В исследовании О.Л. Бокерия и соавт. при наличии ФП до операции ПОФП возникала в 54,5% случаев без статинов и в 50% случаев при приеме статинов [26]. В некоторых исследованиях для предотвращения ПОФП сообщалось об эффективном использовании омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Однако плацебо-контролируемые, двойные слепые рандомизированные исследования не подтвердили их эффективность [27].

Не получено достоверных данных о значимости большего количества инфильтратов иммунных клеток у пациентов с ПОФП. Тем не менее, по данным некоторых исследований выявлено повышение уровня белка ядерного фактора-кВ (NF-кВ) в предсердной ткани у пациентов с ПОФП. Экспрессия NF-кВ увеличивалась посредством стимуляции ангиотензином II, а повышенный уровень ангиотензина II в плазме был независимо связан с развитием ПОФП. Более высокий уровень белка NF-кВ и повышенная продукция ROS (активные формы кислорода) должны запускать активацию инфламмосомы NLRP3, компонента, который активируется в ткани предсердий у пациентов с ПОФП [28].

Согласно данным исследования V. Rassa et al. было выявлено, что на 11-е сутки после операции концентрация цитокинов MPO, PTX3, ADAM-17, sST2, IL-25 и IL-33 была значительно выше, а концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и IL-37 – снижена в группах без ПОФП, с ПОФП и с постоянной формой ФП по сравнению с группой контроля. После реабилитации большая часть цитокинов имела тенденцию к нормализации показателей. Однако уровень ADAM-17 и IL-25 во всех случаях был ниже у пациентов с ПОФП, чем у пациентов без ПОФП, что предполагает наличие защитной роли IL-25 и ADAM-17 при возникновении ПОФП. Данный факт может повлиять на терапевтические стратегии с упором на послеоперационные профилактические антиаритмические вмешательства [29].

Активация симпатической нервной системы

Немаловажным является вклад вегетативной нервной системы в развитие ПОФП. Симпатическая и парасимпатическая стимуляции могут активировать многочисленные изменения в элект-

рофизиологии миокарда путем повышенного автоматизма, ранней деполяризации и поздней постдеполяризационной триггерной активности.

Миокардиальные β -адренорецепторы опосредуют симпатическую стимуляцию, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, сократительной способности сердца и повышенной возбудимости. Пожилой возраст является наиболее важным фактором риска развития ПОФП и связан с повышением уровня циркулирующего норадреналина, что также наблюдается в послеоперационном периоде. Данная ассоциация отражается в учащении синусового ритма, что предшествует увеличению предсердной эктопической активности и развитию ПОФП.

Симпатическая активация сопровождается повышенной активностью или снижением тонуса блуждающего нерва и приводит к уменьшению неравномерной рефрактерности предсердий, способствуя тем самым сохранению аритмии. В то же время существует небольшое расхождение между пиком симпатической активации, наблюдаемым в течение 24 ч после операции, и ПОФП, в основном развивающейся через 48–72 ч после хирургического вмешательства [30].

Если симпатическая активация играет важную роль в возникновении ПОФП, то соответственно денервация сердца должна снизить частоту развития аритмии. Впервые данную связь изучили J. Melo et al. [31]. Они выполнили вентральную денервацию сердца у 207 пациентов с АКШ и выявили значительное снижение частоты и тяжести течения ПОФП у данной категории пациентов. Однако результаты других исследований не подтвердили положительный эффект денервации сердца или продемонстрировали увеличение частоты развития ПОФП [32]. С. Nogue et al. в своем исследовании за 1 ч до начала ПОФП регистрировали как более высокие, так и более низкие показатели HRV (вариация сердечного ритма), что скорее всего связано с прерыванием как симпатической, так и парасимпатической регуляции сердечной деятельности при денервации сердца [33].

Проаритмическими также являются лекарства, имитирующие активацию симпатической нервной системы. Учащение ПОФП после отмены β -адреноблокаторов может быть связано с синергическим эффектом ребаунд-феномена и более высоким симпатическим тонусом после операции. A. Workman et al. обнаружили, что предоперационная β -блокада связана со значи-

мым увеличением продолжительности потенциала действия предсердных клеток (APD) и эффективного рефрактерного периода предсердий (AERP). Авторы назвали этот адаптивный ответ «фармакологическим ремоделированием», поскольку он вызван предшествующим, а не настоящим воздействием β -адреноблокаторов [9]. Несмотря на то что даже при использовании β -адреноблокаторов ПОФП возникает у 20–30% пациентов, ее пероральная терапия в течение минимум 2 нед до операции остается методом выбора профилактики ПОФП [34, 35].

Окислительный стресс

Одним из актуальных направлений в изучении патогенеза данной патологии является исследование сложного биохимического процесса — оксидативного стресса, который возникает при дисбалансе про- и антиоксидантов.

Взаимодействие между окислительным стрессом и электрическим ремоделированием изучено в экспериментальных исследованиях. В эксперименте на модели собаки снижение AERP, вызванное предсердной стимуляцией, было ослаблено введением аскорбата, мощного антиоксиданта [36]. В другом исследовании индуцирование ФП после 7 дней RAP было снижено применением симвастина, но не витаминов-антиоксидантов С и Е. Полученные результаты указывают, что прием витамина С может замедлить прогрессирование ФП при очень раннем ремоделировании, но его защитный эффект ослабевает на более поздних стадиях электрического ремоделирования, а замедление прогрессирования ФП в результате введения симвастина частично связано с его противовоспалительным механизмом действия [37].

Сообщается, что антиоксидантные препараты снижают частоту возникновения ПОФП после кардиохирургических вмешательств. Например, С.А. Cagnes et al. [36] показали, что введение аскорбата после АКШ снижает частоту ПОФП. Кроме того, в снижении ПОФП после АКШ более эффективным является применение сочетания аскорбиновой кислоты и β -адреноблокаторов, чем применение только β -адреноблокаторов [38].

Другим примером может служить введение антиоксиданта N-acetylcysteine, который достоверно снижает частоту возникновения ПОФП после АКШ. Кроме того, сообщается, что оксид азота (NO) значительно подавляет окислительный стресс после АКШ. Применение нитро-

пруссиды натрия и NO снижало частоту и продолжительность ПОФП в пилотном исследовании.

Предположено, что периоперационная воспалительная реакция (а не ишемия и реперфузия) стимулирует активность NADPH-оксидазы предсердий, увеличивая окислительный стресс. G. Clermont et al. также утверждают, что окислительный стресс, связанный с ишемией/реперфузией миокарда, может быть подавлен системной активацией радикалов (активацией нейтрофилов и высоким уровнем напряжения кислорода в крови во время АКШ) [39]. В исследовании Y.M. Kim et al. независимым предиктором развития ПОФП стала активность NADPH-оксидазы в ушке правого предсердия после АКШ [40].

О.А. Рубаненко и соавт. выявили взаимосвязь между концентрацией миелопероксидазы и супероксиддисмутазы у пациентов с ИБС, подвергающихся АКШ, с возникновением ПОФП [41]. С.І. McDonald et al. указали на ассоциацию окислительного стресса и продукции активных форм кислорода с воспалительной реакцией при кардиохирургических вмешательствах [42]. По результатам проведенного исследования наибольшую прогностическую ценность имеет повышение уровня продуктов глубокого окисления белков в сыворотке крови, что может являться триггером клеточных изменений в тканях предсердий и приводить к электрической нестабильности [43].

Так, доказана роль таких анатомических и электрофизиологических факторов, как измененная проводимость ионных каналов, нарушение симпатической иннервации, повышенная чувствительность к катехоламину и ацетилхолину, негомогенность предсердной рефрактерности и др. [44]. Активно предпринимаются попытки прогнозировать развитие ФП, а в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда рассматриваются иммуногистохимические маркеры фиброза и воспаления, показатели оксидативного стресса, микроциркуляции, дисфункции эндотелия, а также интегральные клинико-анамнестические и инструментальные показатели, в том числе при интраоперационных исследованиях [45].

Заключение

Результаты многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследований, направленных на изучение механизмов разви-

тия ПОФП, дают основание предположить, что:

– развитие ПОФП происходит после исходного события, такого как острая травма или интенсивное неврологическое воздействие на предсердия;

– возникновению ПОФП способствуют как факторы, связанные с хирургическим вмешательством (воспаление, симпатическая стимуляция и окислительный стресс, из которых симпатическая активация играет более значимую роль), так и факторы, которые развиваются медленно и постепенно;

– лечение β -адреноблокаторами в значительной степени влияет на частоту возникновения ПОФП, в то время как снижение окислительного стресса или воспаление являются менее значимыми. В соответствии с этим в качестве терапии первой линии при ПОФП рекомендуется лечение β -адреноблокаторами;

– предрасположенность к ФП после операции не связана с изменениями ионных токов, и функция последних не изменяется при предоперационной биопсии предсердий у пациентов с ПОФП;

– возрастные изменения предсердий в сочетании с последствиями хирургических травм, в дополнение к адренергической или химической стимуляции во время периоперационной поддержки катехоламинами или другими инотропными агентами, обладают кумулятивным эффектом;

– поскольку пожилой возраст является самым сильным фактором риска возникновения ПОФП, а кардиохирургические вмешательства в настоящее время проводят у пожилых пациентов, можно ожидать, что заболеваемость ПОФП со временем будет расти. Тот факт, что недавние эпидемиологические исследования не смогли подтвердить эту тенденцию, свидетельствует о значительном прогрессе в профилактическом лечении ПОФП.

Обзор факторов, предрасполагающих к возникновению ФП после кардиохирургических вмешательств, дает дополнительное подтверждение, что патогенез ПОФП является многофакторным. Следовательно, подклассификация ПОФП на основе этих механизмов не представляется адекватной. Однако выявление ведущих механизмов у отдельных пациентов может улучшить лечение в будущем.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 286–99. Saygitov R.T., Chulok A.A. Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2015; 70 (3): 286–99 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324
2. Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D. et al. Deaths: Final Data for 2016. *National Vital Statistics Reports*. 2016; 67 (5): 1–76.
3. Elahi M., Hadjiniolaou L., Galinanes M. Incidence and clinical consequences of atrial fibrillation within 1 year of first-time isolated coronary bypass surgery. *Circulation*. 2003; 108: 207–12.
4. Maesen B., Nijs J., Maessen J. et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14: 159–74.
5. Haghjoo M., Heidarali M., Nikfarjam S. et al. Very late effects of postoperative atrial fibrillation on outcome of coronary artery bypass graft surgery. *Res. Cardiovasc. Med*. 2012; 1: 23–7.
6. Gialdini G., Nearing K., Bhawe P.D. et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014; 312: 616–22.
7. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51: 793–801.
8. Wagoner V., Pond A.L., Lamorgese M. et al. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation. *Circ. Res*. 1999; 85: 428–36.
9. Workman A.J., Pau D., Redpath C.J. et al. Postoperative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by preoperative atrial cellular electrophysiology. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2006; 17: 1230–8.
10. Brandt M.C., Priebe L., Bohle T. et al. The ultrarapid and the transient outward K^{+} current in human atrial fibrillation. their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2000; 32: 1885–96.
11. Dobrev D., Friedrich A., Voigt N. et al. The G protein-gated Potassium current IK_{ACH} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 112: 3697–706.
12. Maes A., Flameng W., Nuyts J. et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation*. 1994; 90: 735–45.
13. Falk R.H. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82: 10–7.
14. Ad N., Snir E., Vidne B.A. et al. Histologic atrial myolysis is associated with atrial fibrillation after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 72: 688–93.
15. Ak K., Akgun S., Tecimer T. et al. Determination of histopathologic risk factors for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2005; 79: 1970–5.
16. Mariscalco G., Engström G.K., Ferrarese S. et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2006; 131 (6): 1364–72.
17. Solti F., Vecsey T., Kekesi V. et al. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc. Res*. 1989; 23: 882–6.
18. Sandler N. Mitochondrial DAMPs are released during cardiopulmonary bypass surgery and are associated with postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung. Circ*. 2018; 27: 122–9.
19. Shingu Y., Takashi Y.S., Haruki N. et al. Decreased gene expression of fatty acid binding protein 3 in the atrium of patients with new onset of atrial fibrillation in cardiac perioperative phase. *Journal of Cardiology*. 2018; 71 (1): 65–70.
20. Anselmi A., Possati G., Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann. Thorac. Surg*. 2009; 88: 326–33.
21. Gibson P.H., Cuthbertson B.H., Croal B.L. et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2010; 105: 186–91.
22. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96: 1180–4.

23. Chen M.-C., Chang J.P., Liu W.H. et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 861–5.
24. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322
- Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period After Coronary Artery Bypass Grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (3): 273–8 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322
25. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009; 119: 1853–866.
26. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (3): 160–9.
- Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly aritmologii.* 2014; 11 (3): 160–9. (in Russ.).
27. Heidarsdottir R., Arnar D.O., Skuladottir G.V. et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace.* 2010; 12: 356–363.
28. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J.B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (7): 417–36.
29. Racca V., Torri A., Grati P. et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Scientific Reports.* 2020; 10: Article number: 8618.
30. Hogue C.W. Jr., Hyder M.L. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 300–6.
31. Melo J., Voigt P., Sonmez B. et al. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 511–6.
32. Omran A.S., Karimi A., Ahmadi H. et al. Prophylactic ventral cardiac denervation: Does it reduce incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140: 1036–9.
33. Hogue C.W. Jr, Domitrovich P.P., Stein P.K. et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 1998; 98: 429–34.
34. Crystal E., Connolly K., Sleik T.J. et al. Yusuf Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis *Circulation.* 2002; 106: 75–80.
35. Tsuboi K., Kawazoe H., Izumoto H. et al. Postoperative treatment with carvedilol, a beta-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ. J.* 2008; 72 (4): 588–91.
36. Carnes C.A., Chung M.K., Nakayama T. et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ. Res.* 2001; 89: 32–8.
37. Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Lavoie J. et al. Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation.* 2004; 110 (16): 2313–19.
38. Eslami M., Badkoubeh R.S., Mousavi M. et al. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers is more effective than beta-blockers alone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Tex. Heart Inst. J.* 2007; 34 (3): 268–74.
39. Clermont G., Vergely C., Jazayeri S. et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002; 96 (1): 80–7.
40. Kim Y.M., Kattach H., Ratnatunga C. et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (1): 68–74.
41. Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии.* 2016; 84: 17–21.
- Rubanencko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlnunov S.M. et al. The importance of factors of oxidative stress and antioxidant protection in the occurrence of atrial fibrillation after surgical revascularization of the myocardium. *Journal of Arrhythmology.* 2016; 84: 17–21 (in Russ.).
42. McDonald C.I., Fraser J.F., Coombes J.S. et al. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (6): 937–43.
43. Филиппова М.О., Полунина О.С., Воронина Л.П. и др. Прогнозирование развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24 (3): 114–9.
- Philippova M.O., Polunina O.S., Voronina L.P. et al. The prognosis of development of the paroxysm of atrial fibrillation in patients with post-infarction cardiosclerosis. *Kuban Scientific medical bulletin.* 2017; 24 (3): 114–9 (in Russ.).
44. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г. и др. Современный взгляд на патофизиологию фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2005; 2: 35–40.
- Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G. et al. Current view on the pathophysiology of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii.* 2005; 2: 35–40 (in Russ.).
45. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Алшибая М.Д. и др. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии.* 2004; 1: 77–86
- Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Alshibaya M.D. et al. Forecasting the development of atrial fibrillation after surgery coronary artery bypass surgery. *Annaly aritmologii.* 2004; 1: 77–86 (in Russ.).

Поступила 27.08.2021

Принята к печати 05.12.2021