

А.А.Дедкова, Т.Е.Суслова, И.В.Кологривова,
Р.Е.Баталов, И.В.Антонченко, С.В.Попов

ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск, Россия

С целью оценки уровня сывороточных интерлейкина 1 β , фактор некроза опухолей α , аутоантител к ткани сердца, маркеров повреждения миокарда, тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты обследованы 83 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца, в том числе 39 с пароксизмальной и 26 с хронической формой фибрилляции предсердий, а также 30 здоровых добровольцев.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, воспаление, интерлейкин 1 β , фактор некроза опухолей α , аутоантитела, тропонин I, белок, связывающий жирные кислоты

To evaluate the serum interleukin 1 β , tumor necrosis factor α , autoantibodies to myocardium, myocardial damage markers, Troponin I, and fatty acid binding protein, 83 patients with coronary artery disease including 39 ones with paroxysmal and 26 ones with chronic atrial fibrillation as well as 30 healthy volunteers were examined.

Key words: coronary artery disease, atrial fibrillation, inflammation, interleukin 1 β , autoantibodies, Troponin I, fatty acid binding protein.

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее часто встречающаяся аритмия. Многочисленные исследования подтверждают ее неблагоприятную клиническую значимость [10, 12]. На долю данной аритмии приходится 80% всех суправентрикулярных тахикардий, и, примерно, треть от всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца (НРС) [1]. ФП часто сопровождается гемодинамическими расстройствами, которые ведут к явлениям застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболическим осложнениям [2]. Помимо влияния на функцию предсердий, постоянно ускоренная частота желудочковых сокращений при ФП может вызывать дилатационную кардиомиопатию. Поэтому данный вид НРС привлекает интерес многих клиницистов и является актуальной проблемой современной аритмологии.

Субклиническое воспаление может быть звеном патогенеза в развитии и поддержании ФП. Интерлейкин 1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухолей α (TNF- α) оказывают провоспалительное действие включающее стимуляцию продукции коллагенов, и увеличение экспрессии молекул адгезии, необходимое для экстравазации лейкоцитов [12]. Известно, что оба цитокина могут вырабатываться непосредственно в ткани сердца при определенных патологических состояниях, и на поверхности кардиомиоцитов имеются специфические рецепторы к ним [6]. Повышение уровня сывороточных провоспалительных цитокинов является чувствительным маркером воспаления, однако все же носит неспецифический характер. Возрастание титра аутоантител (АТ) к ткани сердца указывает на воспалительный процесс с аутоиммунным компонентом, локализованный непосредственно в миокарде [8].

В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, цитокины и аутореактивные антитела могут проявлять деструктивные эффекты, приводя к повреждению ткани сердца. Сердечные формы тропонина I (сТnI) и белка, связывающего жирные кислоты, (сБСЖК), являются наиболее специфичными маркерами повреждения миокарда. Определение дан-

ных показателей в совокупности позволяет судить о протекании в миокарде субклинического аутоиммунного воспаления, что может существенно дополнить понимание патофизиологии ФП. В связи с этим, целью работы явилась оценка уровня сывороточных интерлейкина 1 β , фактор некроза опухолей α , аутоантител к ткани сердца и маркеров повреждения миокарда, тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с фибрилляцией предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 83 пациента (38 женщин и 45 мужчин) в возрасте от 26 до 55 лет (средний возраст 49,6 \pm 2,8 лет). У всех включенных в исследование пациентов в качестве основной патологии диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 39 из них выявлена пароксизмальная форма ФП (ПФП), у 26 - хроническая форма (ХФП). Группу сравнения составили 18 пациентов с верифицированной ИБС без ФП. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с клиническими группами и состояла из 30 практически здоровых добровольцев. Критериями исключения явились - наличие острых воспалительных заболеваний или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование; тяжелая сердечная недостаточность III, IV функционального класса по классификации NYHA; острый инфаркт миокарда, перенесенный менее 2 месяцев назад; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации; заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, которую хранили при температуре -70 °С. Образцы сыворотки, в которых произошел гемолиз, исключались из исследования. Определение концентрации IL-1 β , TNF- α , сТnI и сБСЖК в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного

анализа (тест-системы ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург; «Nucult biotechnology», Нидерланды и «Biomerica», Германия, соответственно). С-реактивный белок определяли высокочувствительным иммуноферментным методом, с нижним порогом чувствительности 0,1 мг/л («Biomerica», Германия). Антитела к миокарду определяли методом непрямой иммунофлуоресценции (тест-система «IMMCO Diagnostics», USA). По локализации флуорохрома на гистологическом препарате методом флуоресцентной микроскопии учитывали наличие антифибриллярных, антисарколеммных и антинуклеарных антител.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Использовали метод Шапиро-Вилкса, критерии Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, точный критерий Фишера; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75-й процентиль).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ПФП выявлены повышенные цифры провоспалительных цитокинов (табл. 1). Концентрация IL-1 β изменялась наиболее значительно. При ПФП содержание данного цитокина было достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,005$). Концентрация TNF- α при ПФП была также выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). При ХФП концентрация провоспалительных цитокинов отличалась от контрольной группы не достоверно ($p=0,06$ и $p=0,26$ для TNF- α и IL-1 β соответственно). Содержание IL-1 β превышало верхнюю границу допустимых значений лишь в 7,7% (у 2 из 26 пациентов), а содержание TNF- α - в 15,4% случаев (у 4 из 26 пациентов). В группе пациентов с ИБС выявлялось повышенное содержание провоспалительных цитокинов, по сравнению с контрольной группой, однако, их уровень не превышал допустимые значения и был достоверно ниже, чем у пациентов с ФП. Следует отметить, что у всех обследованных показатели системного воспа-

ления, в частности, СРБ, были в пределах базовой концентрации, среднее значение которой составило $1,52 \pm 0,32$ мг/л.

При исследовании концентрации маркеров повреждения миокарда было выявлено значительное увеличение содержания сБСЖК при ПФП по сравнению с группой здоровых доноров ($p=0,024$) (табл. 1). При ХФП наблюдался значительный разброс содержания маркеров повреждения, однако у 73% пациентов содержание сБСЖК превышало допустимую границу нормы и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). Концентрация сТnI была повышена у 84% пациентов ($p=0,05$). Следует отметить, что ранее мы проводили определение концентрации сБСЖК с помощью тест-систем фирмы «НВО Иммунотех», для которых верхней границей допустимых значений является концентрация сБСЖК 20 нг/мл [3]. В настоящей работе использовались тест-системы фирмы «Nucult biotechnology» (Нидерланды), в которых верхняя граница нормы значительно ниже - 1,6 нг/мл. Данная величина согласуется с большинством данных литературы и, на наш взгляд, более достоверна.

У всех обследуемых определялись АТ к компонентам кардиомиоцитов. По локализации флуорохрома на гистологическом препарате методом флуоресцентной микроскопии учитывали наличие антисарколеммных, антифибриллярных и антинуклеарных АТ. Частота выявления АТ к ткани сердца в группе здоровых добровольцев была невысокой. У большинства из них АТ выявлено не было, у остальных - выявлены в диагностически незначимом титре 1:20. При исследовании уровня АТ к компонентам кардиомиоцитов в группе пациентов с ИБС выявлено повышение антисарколеммных и антифибриллярных АТ по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p=0,001$). Различий выявления антиядерных АТ выявлено не было ($p=0,144$).

У пациентов со всеми формами ФП наблюдалось достоверное ($p=0,005$) увеличение частоты выявления аутоантител к фибриллярным структурам миокарда по сравнению с контрольной группой (рис. 1а). Аутоантитела к сарколеммным структурам миокарда досто-

Таблица 1.

Концентрация провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения миокарда у обследованных пациентов, Me (Q1-Q3)

Обследованные группы	ФНО- α , пкг/мл	ИЛ-1 β , пкг/мл	Тропонин I, нг/мл	МБСЖК, нг/мл
Контрольная группа (n=30)	6,02 (3,02-17,62)	1,09 (0,001-20,08)	0,13 (0,11-0,47)	1,36 (1,20-1,61)
Пациенты с ИБС и ПФП (n=39)	23,1 (18,94-45,09)*	48,5 (23,87-391,60)*	0,46 (0,28-0,66)*	1,86 (1,43-3,02)*
Пациенты с ИБС и ХФП (n=26)	19,41 (11,72-157,68)*	18,9 (6,73-416,30)*	0,68 (0,25-0,83)*	2,07 (1,16-3,21)*
Пациенты с ИБС без аритмии (n=18)	26,29 (20,20-29,44)	14,99 (8,81-20,55)	-	-

где, ФНО- α - фактор некроза опухолей- α , ИЛ-1 β , интерлейкин-1 β , МБСЖК - миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ПФП и ХФП - пароксизмальная и хроническая фибрилляция предсердий, * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

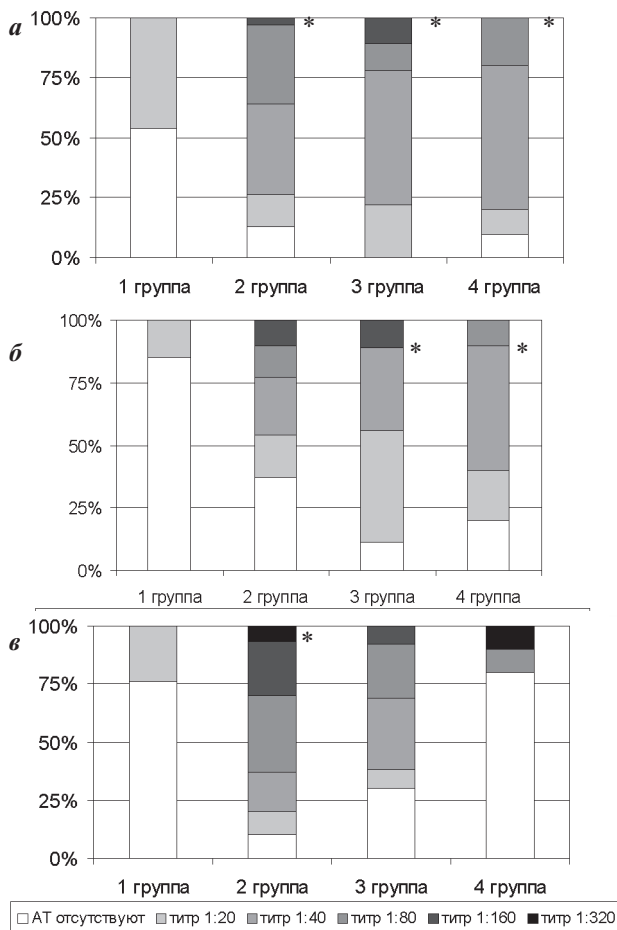


Рис. 1. Частота выявления антител к фибриллярным (а), сарколеммальным (б) структурам миокарда и к ядрам кардиомиоцитов (в), где * $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых добровольцев (1 группа), 2 группа - пациенты с ИБС и ПФП, 3 группа - пациенты с ИБС и ХФП, 4 группа - пациенты с ИБС без ФП

верно чаще ($p=0,005$) встречались в группе пациентов с ХФП (рис. 1б). У пациентов с ПФП наблюдался самый высокий титр и максимальная частота АТ к ядрам кардиомиоцитов (рис. 1в). Аутоантитела к ядрам отсутствовали только в 10% случаев, в то время как у 7% пациентов наблюдался чрезвычайно высокий титр - 1:320, который характерен для заболеваний миокарда воспалительной природы. При сравнении групп пациентов с ПФП и ИБС, а так же с ХФП и ИБС оказалось, что уровень АТ к ядрам кардиомиоцитов значительно выше у пациентов с ФП, чем в группе пациентов с ИБС без НРС ($p < 0,001$ и $p < 0,012$, соответственно).

С помощью корреляционного анализа при ПФП обнаружена связь между аутоантителами к фибриллярным структурам миокарда и аутоантителами к сарколеммальным структурам ($r=0,48$). Тесная взаимосвязь была выявлена между исследуемыми провоспалительными цитокинами: TNF- α и IL-1 β ($r=0,78$), а также между IL-1 β и аутоантителами к фибриллярным структурам миокарда ($r=0,76$). При ХФП выявлена положительная связь средней силы между антителами к ядрам кардиомиоцитов и антифибриллярными аутоантителами ($r=0,71$). Подобных корреляционных связей в группе здоровых доноров выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами была проведена оценка содержания провоспалительных цитокинов, маркеров повреждения миокарда и антимиокардиальных аутоантител у пациентов с ФП. ПФП сопровождалась увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, сБСЖК и аутоантител к ткани сердца различной специфичности. Известно, что TNF- α является индуктором апоптоза. Апоптотические клетки выделяют пузырьки, содержащие антигены ядра или различных компонентов цитоплазмы, что впоследствии может приводить к активации аутореактивных Т-хелперов и В-лимфоцитов, запуская локальные аутоиммунные процессы. Так же было показано, что в случае присутствия какого-либо инфекционного агента, продуцирующего ингибиторы каспаз, в клетках может запускаться TNF- α индуцированный некроз, неразрывно связанный с развитием локального воспаления [15]. Как некроз, так и апоптоз сопровождаются поступлением маркеров повреждения миокарда в кровоток. Следовательно, по нашему мнению, в развитии ПФП могут играть роль следующие механизмы.

При наличии очагов хронического микробного воспаления, даже в скрытой форме, происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов, TNF- α и IL-1 β . При ряде патологических состояний, данные цитокины также могут синтезироваться непосредственно в ткани сердца [12]. На поверхности кардиомиоцитов были обнаружены рецепторы TNFR-I и TNFR-II, при связывании TNF- α и IL-1 β с которыми, запускается программируемая клеточная гибель в форме некроза или апоптоза [6]. При этом сБСЖК поступает в сыворотку крови. Некроз кардиомиоцитов сопровождается возникновением локального субклинического воспаления в миокарде, приводящего к появлению различных веществ с развитием аритмогенного эффекта. Уже на данном этапе возможно развитие ФП. Также возможен срыв аутопереносимости при появлении аутореактивных клонов В-лимфоцитов. Этому способствует наличие очагов хронической инфекции и апоптотические процессы.

Аутоантитела к ткани сердца могут оказывать аритмогенный эффект за счет многих механизмов, которые определяются специфичностью антител. В соответствии с результатами нашего исследования, наиболее вероятно, что аутоантитела к сарколеммальным структурам являются более поздними маркерами аутоиммунного воспаления миокарда. Предположительно, выявление в высоком титре аутоантител данной специфичности у пациентов с ПФП, может свидетельствовать о переходе аритмии в хроническую форму. Антитела к ядрам, напротив, образуются на ранних стадиях заболевания, что может представлять особую ценность, так как медикаментозное и оперативное лечение на этом этапе наиболее эффективно.

В настоящее время известно, что в патогенезе ИБС могут лежать воспалительные процессы. При сравнении групп пациентов с ФП и группы пациентов с ИБС без аритмии, оказалось, что при ФП АТ к ядрам встречаются достоверно чаще, следовательно, выявление

ние повышенного титра АТ к ядрам кардиомиоцитов, является специфичным именно для ФП.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о связи между отдельными компонентами аутоиммунного воспаления и ФП, что подтверждается повышенным содержанием в плазме крови у пациентов с данной аритмией провоспалительных цитокинов, маркеров повреждения миокарда и аутомиокардиальных антител. Однако, вопрос о том, является воспаление причиной или следствием сохранения ФП, требует дальнейшего изучения. Имеющиеся в настоящее время препараты для лечения ФП имеют ограниченную эффективность, большое количество побочных проявлений. В связи с выявленным участием воспаления аутоиммунного генеза в развитии и поддержании исследуемого НРС, требуется детальное изучение и обсуждение возможности и целесообразности проведения противовоспалительной и иммунной терапии у пациентов с высоким уровнем антимиокардиальных антител и

повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов. Полученные данные могут обосновать назначение статинов при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Повышенная экспрессия цитокинов при пароксизмальной и хронической форме фибрилляции предсердий может быть связана непосредственно с патогенезом вышеуказанной аритмии и свидетельствует о наличии субклинического воспаления.
2. Выявленное повышение аутоантител к ткани сердца при фибрилляции предсердий говорит о локальном воспалении миокарда с аутоиммунным компонентом.
3. Увеличение концентрации маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий указывает на наличие интракардиальных деструктивных процессов, что, скорее всего, обусловлено цитотоксическим действием цитокинов и аутоантител на миокард.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Новицкий В.В. Патологическая физиология. Изд. Томского Университета. - 1994. - 468 с.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. - СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. - 176 с.
3. Рябов В.В., Сулова Т.Е., Марков В.А. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике инфаркта миокарда // Бюллетень СО РАМН. - 2005. - №3 (117). - С. 26 - 29.
4. Anderson P.A., Greig A. et al. Molecular basis of human cardiac Troponin T isoforms expressed in the developing adult and failing heart // Circulation Res.- 1995.- Vol.76.- p.685-686.
5. Aviles R.J. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 3006-3010.
6. Birks E.J., Burton P.B.J., Owen V. et al. Elevated tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts // Circulation. - 2000. - Vol. 7. - P. III352 - III358.
7. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark // Stroke. 1988; 19: 1345-1353.
8. Caforio A.L.P., Mahon N.G., Baig M.K. et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 76 - 83.
9. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al., for the Stroke Prevention in AF Investigators. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with AF // Stroke 1997; 28: 1101-1107.
10. Frustaci A., Chimenti C., Belloci F. et al. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. - 1997. - P. 1180-1184.
11. Glatz J., Kleine A.H. et al. Fatty-acid binding protein as a plasma marker for the estimation infarct size in humans // Eur Heart J 1994; 71: 135-140.
12. Goette A., Lendeckelb U., Klein H.U. Signal transduction systems and atrial fibrillation // Cardiovascular Research. - 2002. - Vol. 54(2). - P. 247-258.
13. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD et al. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study // N Engl J Med. 1982; 306: 1018-1022.
14. Long C.S. The role of interleukin-1 in the failing heart // Heart Failure Reviews. - 2001. - Vol. 6 (2). - P. 81-94.
15. Morgan M.J., Kim Y.-S., Liu Z. TNF- α and reactive oxygen species in necrotic cell death // Cell Research. - 2008. - Vol. 18. - P. 343-349.
16. Wu A., Apple F.S., Gibler B. et al. Use of cardiac markers in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. National Meeting American Association for Clinical Chemistry. Chicago (Illinois) 1998.

ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.А.Дедкова, Т.Е.Сулова, И.В.Кологривова, Р.Е.Баталов, И.В.Антонченко, С.В.Попов

С целью оценки уровня сывороточных интерлейкина 1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей α (TNF- α), аутоантител (АТ) к ткани сердца и маркеров повреждения миокарда, тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) обследовано 83 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) (38 женщин и 45 мужчин) в возрасте от 26 до 55 лет (средний возраст 49,6 \pm 2,8 лет). У 39 из них выявлена пароксизмальная ФП (ПФП), у 26 - хроническая (ХФП). Группу сравнения составили 18 пациентов с ИБС без ФП. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых добровольцев. Использовали иммуноферментный анализ, метод непрямой иммунофлуоресценции, методом флуоресцентной микроскопии учитывали наличие антифибриллярных, антисарколеммных и антинуклеарных антител.

У пациентов с ПФП выявлены повышенные цифры провоспалительных цитокинов. Концентрация IL-1 β изменялась наиболее значительно. При ПФП содержание IL-1 β было достоверно выше, чем в контрольной

группе ($p=0,005$). Концентрация TNF- α при ПФП была также выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). При ХФП концентрация провоспалительных цитокинов отличалась от контрольной группы не достоверно ($p=0,06$ и $p=0,26$ для TNF- α и IL-1 β соответственно). Содержание IL-1 β превышало верхнюю границу допустимых значений лишь в 7,7% (у 2 из 26 пациентов), а содержание TNF- α - в 15,4% случаев (у 4 из 26 пациентов). В группе пациентов с ИБС выявлялось повышенное содержание провоспалительных цитокинов, по сравнению с контрольной группой, однако, их уровень не превышал допустимые значения и был достоверно ниже, чем у пациентов с ФП. При ХФП наблюдался значительный разброс содержания маркеров повреждения, однако у 73% пациентов содержание БСЖК превышало допустимую границу нормы и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). У всех обследуемых определялись АТ к компонентам кардиомиоцитов. В группе пациентов с ИБС выявлено повышение антисарколеммных и антифибриллярных АТ по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p=0,001$). У пациентов со всеми формами ФП наблюдалось достоверное ($p=0,005$) увеличение частоты выявления аутоантител к фибриллярным структурам миокарда по сравнению с контрольной группой. При сравнении групп пациентов с ПФП и ИБС, а так же с ХФП и ИБС оказалось, что уровень АТ к ядрам кардиомиоцитов значительно выше у пациентов с ФП, чем в группе пациентов с ИБС без НРС ($p<0,001$ и $p<0,012$, соответственно).

Таким образом повышенная экспрессия цитокинов при ПФП и ХФП может быть связана непосредственно с патогенезом вышеуказанной аритмии и свидетельствует о наличии субклинического воспаления. Выявленное повышение АТ к ткани сердца при ФП говорит о локальном воспалении миокарда с аутоиммунным компонентом. Увеличение концентрации маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови при ПФП предсердий указывает на наличие интракардиальных деструктивных процессов, что, скорее всего, обусловлено цитотоксическим действием цитокинов и аутоантител на миокард.

INFLAMMATION FACTORS AND MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN ATRIAL FIBRILLATION

A.A. Dedkova, T.E. Suslova, I.V. Kologrivova, R.E. Batalov, I.V. Antonchenko, S.V. Popov

To evaluate serum interleukin 1 β (IL 1 β), tumor necrosis factor α (TNF α), autoantibodies (AAB) to myocardium as well as myocardial damage markers, Troponin I, and fatty acid binding protein (FABP) in patients with atrial fibrillation (AF), 83 patients with coronary artery disease aged 49.6 ± 2.8 years (26 55 years, 38 women, 45 men) were examined. Thirty nine patients had paroxysmal AF, in 26 more patients, chronic AF was documented. The comparison group consisted of 18 coronary patients without AF. The control group consisted of 30 healthy volunteers. The immunoenzyme and indirect immunofluorescence methods of assessment were used; presence of antifibrillar, anti-sarcolemma, and anti-nuclear antibodies was assessed by the method of fluorescent microscopy.

In the patients with paroxysmal AF, an increased level of anti-inflammatory cytokines was found. The most pronounced changes were observed for the IL 1 β level. The IL 1 β level was statistically significantly higher in the patients with paroxysmal AF than in the control group ($p=0.005$). The TNF α concentration in the patients with paroxysmal AF was also higher than in the control group ($p=0.005$). In chronic AF, the concentration of anti-inflammatory cytokines did not significantly differ from that in the control group ($p=0.06$ and $p=0.26$ for TNF α and IL 1 β , respectively). The IL 1 β level exceeded the upper normal limit only in 7.7% of cases (2 of 26 patients) and TNF α , in 15.4% of cases (4 of 26 patients). In the patients with coronary artery disease, an increased level of anti-inflammatory cytokines as compared with the control group was revealed; however their level did not exceed the normal limits and was significantly lower than in the patients with AF. In chronic atrial fibrillation, a considerable dispersion in the damage marker levels was observed; however, the FABP concentration exceeded the upper normal limit in 73% of patients and was significantly higher than in the control group ($p=0.005$). In all subjects, antibodies to cardiomyocyte components were revealed. In the patients with coronary artery disease, an increased level of anti-sarcolemma and anti-fibrillar antibodies as compared with the healthy volunteers was found ($p=0.001$). In patients with AF of all types, a statistically significant increase ($p=0.005$) in the prevalence of AAB to the fibrillar myocardial structures as opposed to the patients of the control group was found. When comparing the coronary patients with paroxysmal and chronic AF, the level of antibodies to the cardiomyocyte nuclei turned out to be significantly higher in patients with AF than in subjects with coronary artery disease without cardiac arrhythmias ($p<0.001$ and $p<0.012$, respectively).

Thus, an increased expression of cytokines in paroxysmal and chronic atrial fibrillation can be directly connected with the arrhythmia pathogeny and gives evidence of the presence of sub-clinic inflammation. An increased level of antibodies to the cardiac tissue in AF gives evidence that the local myocardial inflammation exists, with presence of the autoimmune component. An increased serum level of the myocardial damage markers in paroxysmal AF shows the presence of intracardiac destructive processes, which are likely to be due to the cytotoxic effect of cytokines and autoantibodies on the myocardium.