

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИХ СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тарасова О.А.

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Резюме

В соответствии с современными концепциями, одна из ведущих ролей в патогенезе фибрилляции предсердий принадлежит иммуновоспалительной активации.

Изучали СРП, ФНО- α , фибриноген при перманентной, персистирующей рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП) во время и вне приступа у 97 больных артериальной гипертонией (АГ).

При пароксизме ФП выявлено значительное увеличение концентрации ФНО- α ($p=0,0001$). Изменения содержания СРП и фибриногена во время пароксизма мерцания предсердий не выявлены ($p>0,05$). Уровень СРП отрицательно коррелирует с тяжестью ФП ($p=0,0001$). Выявлена обратная зависимость уровней ФНО- α и ХС ЛПВП у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с перманентной ФП и персистирующей рецидивирующей ФП во время пароксизма.

Пароксизм фибрилляции предсердий ассоциируется со значительным ростом концентрации ФНО- α . Получены данные о взаимосвязи основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеров воспаления.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный протеин, фибриноген, факторы риска.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся видом наджелудочковой тахикардии и занимает около 30% среди всех нарушений ритма [4]. ФП наблюдается у 0,2–0,6% общего населения, причем с возрастом частота ФП возрастает. Смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем больных с синусовым ритмом [1].

Следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и воспалительные процессы. Все они способны привести к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП. В соответствии с современными концепциями, одно из ведущих мест в патогенезе ФП занимает иммуно-воспалительная активация [2,3].

Цель работы: изучить маркеры воспаления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с фибрилляцией предсердий и без таковой, оценить возможную связь с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

Обследовано 97 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999/2001 гг.) в возрасте от 30 до 65 лет ($50,53 \pm 8,10$ лет), из них 37 женщин (38%) и 60 мужчин (62%).

В исследование включали больных АГ без нарушений ритма сердца (НРС), с ФП персистирующей рецидивирующей и перманентной формами (классификация ASC/ACC/ANA, 2003, 2006 гг.). Длитель-

ность АГ составляла более 6 месяцев ($9,64 \pm 8,98$ лет).

Критериями исключения из исследования являлись: НРС по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии (классификация B.Low), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; ишемическая болезнь сердца; вторичный (верифицированный) характер гипертензивного синдрома, уровень креатинина более 150 мкмоль/л; сахарный диабет I и II типа, нарушения толерантности к глюкозе; бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Все пациенты получали терапию АГ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или бета-адреноблокаторами. Лечение ФП включало прием бета-адреноблокаторов и/или кордарона при персистирующей рецидивирующей форме ФП, бета-адреноблокаторов и/или дигоксина при перманентной форме ФП.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы: гемограмма, липидограмма, длительное мониторирование ЭКГ с изучением вариабельности ритма сердца, оценка вариабельности АД с помощью суточного мониторирования АД, эхокардиография. Концентрацию показателей воспаления – С-реактивного протеина (СРП) – показателя системного воспаления и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) – показателя местного воспаления миокарда – определя-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей воспаления у больных АГ без НРС,
АГ в сочетании с ФП и практически здоровых**

Показатель	АГ + ПеФП (n=17)	АГ + ПРФП вне пароксизма (n=20)	АГ без НРС (n=42)	АГ + ПРФП во время пароксизма (n=18)	Здоровые (n=22)	p1-5 *	p**
1 ФНО, пкг/мл (M±σ)	14,81±1,77	14,21±6,61	17,96±13,78	389,06±191,02	1,16±0,64	0,00	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05 p2-4=0,00 p3-5=0,00
2 СРП, мг/л (M±σ)	2,76±0,22	4,69±2,14	4,99±1,82	5,72±2,65	1,36±0,71	0,00	p1-2>0,05 p1-3=0,00 p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-5=0,00
3 Фибриноген, г/л (M±σ)	4,00±0,90	3,55±1,03	3,84±0,88	3,96±0,66	2,48±0,64	0,00	p1-4>0,05 p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-5=0,00
p**	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2=0,017 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05		

Примечание: * - p<0,05 (критерий Крускал–Уоллиса); ** - p<0,05 (критерий Манн–Уитни).

ли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем («DSL-10-42100» ООО «Биохиммак» (Москва) — для СРП; и «ProConTNFα» ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) — для ФНО-α.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым и рандомизированным клиническим исследованием.

Результаты

Обследуемые были разделены на 4 группы: больные АГ с НРС по типу перманентной формы ФП (ПеФП); больные АГ с персистирующей рецидивирующей формой ФП, обследованные вне пароксизма (ПРФП вне пароксизма) и во время пароксизма ФП (ПРФП во время пароксизма); больные АГ без НРС (или с редкой наджелудочковой и/или желудочковой экстрасистолой). Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица.

Сравнительная характеристика маркеров воспаления у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с ФП и практически здоровых лиц представлена в табл. 1.

ФНО-α был наибольшим у пациентов с ФП во время пароксизма (389,06±191,02 пкг/мл), что в 7,5 раз выше нормальных величин ФНО-α (до 50 пкг/мл). Причем, чем тяжелее настоящий приступ, тем больше его величина (H=0,25; p=0,0098). ФНО-α существенно не отличался при ФП перманентной формы (14,81±1,77 пкг/мл), при персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма (14,21±6,61 пкг/мл) и у больных АГ без НРС (17,96±13,78 пкг/мл) (p>0,05). В контрольной группе ФНО-α был достоверно ниже, чем у обследуемых пациентов (1,16±0,64 пкг/мл; p=0,0001). Уровень ФНО-α не зависел от степени повышения АД, возраста пациентов, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП, индекса массы тела (ИМТ) ни в одной из

групп. Выявлена зависимость между длительностью АГ, ФП и величиной ФНО-α при пароксизме мерцательной аритмии (r=0,79, p=0,0035; r=0,72, p=0,0132). Т.е., чем длительнее анамнез АГ и мерцания предсердий, тем выше уровень ФНО-α во время пароксизма ФП у пациентов с АГ.

Концентрация СРП у всех обследуемых лиц не превышала 10,0 мг/л, что указывает на отсутствие острого воспаления, обострения хронического заболевания, травмы и др. [4]. Уровень СРП у больных АГ и ФП был достоверно ниже, чем в группе больных АГ без НРС (4,41±1,98 мг/л и 5,72±2,65 мг/л соответственно; p=0,037). Наиболее низкий уровень СРП был определен у больных с перманентной формой ФП (2,76±0,22 мг/л). Во время пароксизма мерцания предсердий уровень СРП существенно не отличается от такового у пациентов вне пароксизма ФП (4,99±1,82 мг/л и 4,69±2,14 мг/л соответственно; p>0,5). В контрольной группе концентрация СРП была достоверно ниже (1,36±0,71 мг/л; p=0,0001). Не найдено взаимосвязи показателей СРП и степени повышения АД, длительности АГ и ФП, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП (p>0,5). При проведении корреляционного анализа получена зависимость средней силы между уровнем СРП и возрастом больных АГ в сочетании с персистирующей рецидивирующей ФП вне пароксизма (r=0,65, p=0,0026), ИМТ и концентрацией СРП у пациентов с персистирующей рецидивирующей ФП (r=0,36; p=0,050).

Не получено достоверных различий концентрации фибриногена у обследуемых пациентов (p>0,5). В контрольной группе фибриноген достоверно ниже (p=0,0001). Тем не менее, величина фибриногена не превышала допустимых значений ни в одной из групп обследуемых. Уровень фибриногена не зависел от степени повышения АД, возраста пациентов, длительности АГ, ФП, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП. Выявлена зависимость фибриногена и ИМТ при АГ без НРС (r=0,36, p=0,028).

Таблица 2

Корреляционный анализ маркеров воспаления и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ разных групп (p)

Показатель	Маркер воспаления	АГ + ПеФП (n=17)	АГ + ПРФП вне пароксизма (n=20)	АГ без НРС (n=42)	АГ + ПРФП во время пароксизма (n=18)
Возраст *	ФНО	0,67	0,08	0,93	0,76
	СРП	0,54	0,68	0,25	0,56
	фибриноген	0,95	0,33	0,97	0,84
Пол **	ФНО	0,38	0,08	0,26	0,77
	СРП	0,27	0,40	0,76	0,77
	фибриноген	0,95	0,74	0,003	0,48
Ожирение (ИМТ) *	ФНО	0,43	0,87	0,39	0,67
	СРП	0,38	0,73	0,91	0,004
	фибриноген	0,53	0,21	0,028	0,33
Степень АГ ***	ФНО	0,34	0,99	0,37	0,83
	СРП	0,71	0,11	0,21	0,28
	фибриноген	0,19	0,31	0,29	0,34
Курение **	ФНО	0,36	1,05	0,037	0,69
	СРП	0,79	0,94	0,73	0,59
	фибриноген	0,37	0,60	0,57	0,68
ОХС *	ФНО	0,49	0,96	0,58	0,35
	СРП	0,80	0,83	0,32	0,10
	фибриноген	0,41	0,11	0,27	0,24
ХС ЛПВП *	ФНО	0,05	0,55	0,023	0,050
	СРП	0,05	0,74	0,38	0,37
	фибриноген	0,33	0,68	0,91	0,99
ХС ЛПНП *	ФНО	0,60	0,75	0,29	0,20
	СРП	0,60	0,87	0,17	0,80
	фибриноген	0,33	0,80	0,17	0,33

Примечание: * - критерий R. Спирмана; ** - критерий Манна–Уитни; *** - критерий Крускал–Уоллиса.

Сравнительная оценка показателей воспаления между собой выявила прямую зависимость уровней СРП и ФНО- α у больных АГ в сочетании с персистирующей рецидивирующей ФП вне пароксизма мерцания предсердий ($r=0,54$; $p=0,017$).

При корреляционном анализе маркеров воспаления и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследуемых (табл. 2) получена прямая связь СРП и фибриногена с ИМТ, гендерной принадлежностью (мужской пол), уровнем ХС ЛПВП. Получена обратная зависимость средней силы между уровнем ФНО- α и ХС ЛПВП у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с перманентной ФП и персистирующей рецидивирующей ФП во время пароксизма аритмии.

Корреляционный анализ между исследуемыми маркерами и показателями структурно-функционального состояния миокарда выявил увеличение степени гипертрофии и дилатации полостей сердца, массы и индекса массы миокарда левого желудочка с возрастанием концентрации показателей воспаления.

Обсуждение

Издавна предполагалось, что ФП — атрибут фиброзного или дегенеративного изменения миокарда

предсердий, синусного узла и/или проводящих путей, и исходная патология сердца рассматривалась как причина этих изменений. Однако в настоящее время стало очевидным, что наряду с классическими теориями поражения сердца существенный вклад может вносить гиперэкспрессия факторов воспаления: провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , интерферон), СРП, фибриногена.

В недавних исследованиях сообщалось о связи атеросклероза и воспаления, и использование СРП и фибриногена как провоспалительных маркеров атеросклероза было признано [3,10]. В отдельных исследованиях выдвигаются предположения о роли показателей воспаления при фибрилляции предсердий [4, 5, 8, 9].

В настоящем исследовании была получена достоверная связь повышения ФНО- α с пароксизмом мерцания предсердий при АГ. Этот цитокин был в 7,5 раз выше нормы, в 25 раз выше, чем при персистирующей рецидивирующей форме вне пароксизма и перманентной форме ФП и в 20 раз выше, чем в группе контроля. Данные результаты предполагают, что увеличение уровня ФНО- α , вероятно, ассоциируется с пароксизмом ФП, что подтверждается

данными других исследований [5,8,9]. Однако не получено достоверных различий уровня ФНО- α при перманентной форме, персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма и в группе контроля. Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование левого предсердия, что поддерживает постоянство аритмии [2]. Возможно, уровень увеличения показателей воспаления играет большую роль в трансформации нормального синусового ритма в мерцание предсердий. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО- α является проявлением рецидива аритмии. Вопрос, является ли воспаление причиной или следствием фибрилляции предсердий, остается открытым.

Нами выявлено большее нарастание концентрации ФНО- α во время пароксизма ФП у больных при более длительном анамнезе аритмии и АГ, а также зависимость от тяжести настоящего пароксизма ФП. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных, метаболических изменений в миокарде способствует гиперэкспрессии цитокина. Выявленные нами взаимосвязи между показателями воспаления и структурно-функциональным состоянием миокарда при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. В литературе также описана связь воспаления и гипертрофии левого желудочка у пациентов с ФП [12,6].

В нашем исследовании уровни СРП и фибриногена существенно не изменялись при пароксизме мерцания предсердий. СРП широко известен как показатель системного воспаления. Суммируя опубликованные к настоящему времени данные о величине и значении базового уровня СРП, можно констатировать следующее.

- Определение СРП явилось необходимой методической основой для быстро развивающихся научных и клинических исследований роли воспаления при атеросклерозе;
- Базовый уровень СРП имеет прогностическое значение: позволяет оценить степень риска развития осложнений у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, ИБС) [3,11].

Фибриноген также признан белком острой фазы и одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Поэтому полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что пациенты с ИБС, а также воспалительными заболеваниями исключались из исследования.

Анализ большого количества данных проспективных клинических исследований также показал [10], что имеется положительная корреляция между уровнем СРП и рядом классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящее

исследование также указывает на связь СРП и фибриногена с ИМТ, гендерной принадлежностью и уровнем ХС ЛПВП.

Известно, что одним из индукторов синтеза СРП является ФНО- α [3]. Возможно, поэтому выявлена зависимость между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ХС ЛПВП, курение) и уровнем ФНО- α .

Настоящее исследование не показывает достоверных различий ФНО- α при перманентной и персистирующей рецидивирующей формами ФП. Однако, при трансформации персистирующей рецидивирующей формы ФП в перманентную имеет место достоверное снижение СРП. Т.е., наиболее высокий его уровень — в контрольной группе, самый низкий — при перманентной форме ФП. Возможно, структурно-функциональная трансформация миокарда, нарушение нормального систоло-диастолического соотношения при мерцательной аритмии препятствуют адекватному синтезу и/или выбросу ФНО- α в системный кровоток и, как следствие, снижается синтез СРП.

Включенные в исследование пациенты непрерывно находились под влиянием антигипертензивной и антиаритмической терапии. Поэтому, вероятно, ни в одной из групп не найдено зависимости между показателями воспаления и степенью повышения АД, длительностью гипертонической болезни.

Заключение

Мы предполагаем, что повышенная экспрессия цитокинов при пароксизме мерцания предсердий может быть связана непосредственно с патогенезом данного типа нарушения ритма сердца. На последующих этапах развития ФП, формирования постоянного мерцания предсердий, включаются несколько механизмов. Поэтому, возможно, роль воспаления снижается.

Тем не менее, остается неизвестным, является ли воспаление причиной или следствием эпизодов ФП. Данное исследование было ограничено малой группой пациентов, отсутствием параметров воспаления до эпизода ФП. Поскольку воспаление может быть причиной других фактов, и другие причины ФП остаются неизвестными, необходимы дополнительные исследования.

В настоящее время имеющаяся в распоряжении фармакологическая терапия для ФП имеет ограниченную эффективность, побочные эффекты, а также подчас более выраженное и опасное, чем исходная аритмия, проаритмическое действие (эффект Эрмс-Дорфа) [2]. Воспалительные механизмы могут формировать основу для новых, легче переносимых и более безопасных подходов к лечению ФП.

Выводы

1. Пароксизм фибрилляции предсердий ассоциируется со значительным ростом концентрации ФНО- α , которая прямо коррелирует с тяжестью пароксизма. Изменение содержания СРП и фибриногена во время пароксизма мерцания предсердий не выявлено.

Литература

1. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиология. 2001;7:14-18.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей С-П, «Фолиант», 2004, 672с.
3. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. 2002;7:53-62.
4. Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults // JAMA. 2001;285(7):2370-2375.
5. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation // Acta Cardiol. 2001;56(6):375-380.
6. Engelman M.L., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // Eur Heart J. 2005;23:179-190.
7. Ernst E. Fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod.-1990.-Vol.227.-P.365-372.
8. Mina K. Chung, David O. Martin, Dennis Sprecher et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation // Circulation. 2001;104(7):2886.
9. Naoyuki Sata, Naokazu Hamada et al. C-Reactive Protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // Jpn. Heart J. 2004;45(3):441-445.
10. Pearson T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association // Circulation. 2003;107:499-511.
11. Ridker P.M., Buring J.E., Shin J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // Circulation. 1998;98(6):731-733.
12. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Heart Vessels. 2005;20(2):45-49.

Abstract

According to modern views, immuno-inflammatory activation plays an important role in atrial fibrillation (AF) pathogenesis.

In 97 patients with arterial hypertension (AH), paroxysm and non-paroxysm levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and fibrinogen were measured in 97 patients with permanent, persisting recurrent atrial fibrillation (AF).

During AF paroxysm, TNF- α levels were significantly increased ($p=0,0001$), in contrast with relatively stable CRP and fibrinogen levels ($p>0,05$). CRP inversely correlated with AF severity ($p=0,0001$). TNF- α levels were inversely associated with high-density lipoprotein cholesterol concentration in AF-free hypertensives, AH and permanent AF individuals, and persistent recurrent AF patients during the paroxysm.

AF paroxysms were linked to increased TNF- α concentration. The correlation between main cardiovascular risk factors and inflammatory markers was observed.

Keywords: Atrial fibrillation, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, fibrinogen, risk factors.

Поступила 17/12-2006