

Адамян К. Г., Азарпетян Л. Г.

РОЛЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Институт кардиологии им Л. А. Оганесяна,
Национальный институт здравоохранения им. С. Х. Авдалбекяна
г. Ереван, Армения*

ROLE OF INFLAMMATORY MARKERS IN THE PATHOGENESIS AND OUTCOME OF ATRIAL FIBRILLATION DIFFERENT CLINICAL FORMS

РЕЗЮМЕ

Под наблюдением находились 141 больной с неревматической ФП. В исследование включались больные с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формами ФП и в качестве контрольной группы - 18 аналогичных пациентов без ФП. Анализ полученных данных показал, что у больных с пароксизмальным и персистирующим типами ФП наблюдается статистически достоверное повышение уровня концентрации СРБ и ИЛ-6 по сравнению как с хронической формой, так и с контрольной группой. Следовательно, можно считать, что повышение концентрации воспалительных маркеров может служить предиктором появления пароксизма или возврата мерцания.

Ключевые слова: маркеры воспаления, фибрилляция предсердий.

SUMMARY

Under our observation were undergoing 141 patients with non-rheumatic AF. The study included patients with paroxysmal, persistent and permanent forms of AF and as a control group - patients without AF.

The similar analysis of the obtained results showed that patients with paroxysmal and persistent AF types have a statistically significant increase in levels of CRP and IL-6 compared to patients with chronic form and the control group. Therefore, we can suggest that the increased concentration of inflammatory markers such as CRP and IL-6 may serve as a predictor of the appearance of paroxysmal form or recurrence of AF.

Keywords: inflammatory markers, atrial fibrillation.

Контактная информация:

Адамян К.Г.

д.м.н. академик, научный руководитель отделения неотложной кардиологии Институт кардиологии им Л. А. Оганесяна, зав. кафедрой кардиологии Национальный институт здравоохранения им. С. Х. Авдалбекяна, г. Ереван, Республика Армения

Азарпетян Л.Г.

ассистент кафедры кардиологии, Национальный институт здравоохранения им. С. Х. Авдалбекяна, г. Ереван, Республика Армения
lusine.hazarapetyan@yahoo.com, tel. +374091428142

Под наблюдением находились 141 больной с неревматической ФП. В исследование включались больные с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формами ФП. Мужчин было 84 (59,2%), женщин - 57 (40,8%). Возраст больных колебался от 37 до 70 лет (в среднем $59,73 \pm 6,49$). Продолжительность мерцания в среднем $14,36 \pm 12,7$ месяцев. Среди обследованных больных у 129 (92,4 %) была диагностирована ИБС, АГ наблюдалась у 78 обследованных больных (56,1%). Сердечная недостаточность (NYHA функциональный класс I – II) была выявлена у 104 больных (76,4%) и у 33 больных (23,6%) с NYHA (функциональный класс III). В качестве контрольной группы были обследованы аналогичные по гендерному и возрастному составу больные с ИБС, АГ без фибрилляции предсердий - 18 пациентов. Анализ полученных данных показал, что при сравнении уровней концентраций СРБ у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и контрольной группой оказалось, что концентрация СРБ была достоверно выше у больных с ФП ($5,7 \pm 2,4$ vs $3,1 \pm 1,94$, $p = 0,0002$ и $4,8 \pm 2,4$ vs $3,1 \pm 1,94$, $p = 0,024$, соответственно, при $t = 2,00$ и $p \leq 0,05$). При сравнении уровней концентрации СРБ больных с перманентной формой ФП и пароксизмальным и персистирующим мерцанием выявлено, что у последних наблюдается достоверно высокий уровень концентрации СРБ ($5,7 \pm 2,4$ vs $3,2 \pm 2,01$, $p \leq 0,0001$, и $4,8 \pm 2,4$ vs $3,2 \pm 2,01$, $p \leq 0,001$, при $t = 2,00$ и $p \leq 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась также при сравнении уровней концентрации ИЛ-6. Так выявлено статистически достоверное повышение уровня концентрации ИЛ-6 у больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с перманентным мерцанием ($34,3 \pm 8,6$ vs $20,4 \pm 7,02$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2,00$, $p \leq 0,05$), а также при сравнении уровня концентрации ИЛ-6 у больных с персистирующей и перманентной формой ФП ($33,5 \pm 6,1$ vs $20,4 \pm 7,02$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2,00$, $p \leq 0,05$). Более того оказалось, что уровни концентрации ИЛ-6 у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП были также достоверно выше, чем в контрольной группе ($34,3 \pm 8,6$ vs $19,7 \pm 5,5$, $p \leq 0,0001$, и $33,5 \pm 6,1$ vs $19,7 \pm 5,5$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2,00$, $p \leq 0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при пароксизмальных и персистирующих типах ФП наблюдается статистически достоверное повышение уровня концентрации СРБ и ИЛ-6 по сравнению, как с перманентной формой, так и с контрольной группой. Следовательно, можно считать, что повышение концентрации воспалительных маркеров может служить предиктором появления пароксизма или возврата ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся видом тахикардии и составляет почти 30% среди всех нарушений ритма [8]. Не смотря на то, что ФП является одним из самых распространенных и изученных нарушений сердечного ритма, это заболевание по-прежнему ассоциируется с большим количеством как научных, так и практических проблем, связанных как с патогенезом и прогнозом, так и с лечением ФП. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и, что особенно интересно, воспалительные аспекты. Все они способны в той или иной степени приводить к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует фибрилляция предсердий. В соответствии с современными концепциями предполагается, что одну из ведущих ролей в патогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация [1;6]. Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, использующихся в клинической практике для оценки воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы воспаления. В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей и коррелирует с синтезом Интерлейкина-6 (ИЛ-6), который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления. Возможность развития аритмии под действием воспалительных маркеров послужила толчком к целому ряду исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза [3]. Результаты, полученные морфологами, продемонстрировали серьезный аргумент в пользу данной версии. У лиц, страдающих идиопатической фибрилляцией предсердий, при биопсии миокарда были выявлены воспалительные инфильтраты, некрозы миоцитов и фиброз [2]. Таким образом, можно считать, что воспаление играет определенную роль в патогенезе ФП, а следовательно, интересна оценка роли воспаления при различных формах её клинического течения и рецидивов ФП.

Целью настоящей работы является оценка роли маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) в патогенезе и клиническом течении различных форм фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 141 больной с неревматической ФП. В исследование включались больные с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формами ФП [11]. Мужчин было 84(59,2%), женщин 57 (40,8%). Возраст больных колебался от 37

Таблица № 1. Характеристика средних величин некоторых показателей больных с ФП

Показатель	Средние значения	Стандартные отклонения
Возраст (лет)	59,7	$\pm 6,49$
Длительность фибрилляции (мес)	14,36	$\pm 12,7$
Размер левого предсердия (мм)	42,28	$\pm 3,68$
Конечно-диастолический размер левого желудочка (мм)	56,69	$\pm 3,84$
Фракция выброса (%)	46,63	$\pm 5,48$
Толщина стенки ЛЖ (мм)	12,44	$\pm 2,50$

до 70 лет (в среднем $59,73 \pm 6,49$). Продолжительность мерцания, в среднем $14,36 \pm 12,7$ месяцев. Среди обследованных больных у 129 (92,4%) была диагностирована ИБС, АГ наблюдалась у 78 обследованных больных (56,1%). Сердечная недостаточность (NYHA функциональный класс I – II) была выявлена у 104 больных (76,4%) и у 33 больных (23,6%) с NYHA (функциональный класс III). Критериями исключения из исследования являлись: нарушения ритма сердца по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии (классификация B. Lown) и желудочковой тахикардии; острый коронарный синдром; оперативные вмешательства в пределах последних 4 недель; сердечная недостаточность более III функционального класса по NYHA; бронхиальная астма; сахарный диабет; острые воспалительные заболевания в пределах последних 4 месяцев; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты); пороки сердца; синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада и имплантированный искусственный водитель ритма; нарушения функции щитовидной железы. Клиническое обследование больных при поступлении в стационар включало изучение жалоб, анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, после чего больные были рандомизированы в определенные группы исследования. Распределение больных в зависимости от формы ФП:

Пароксизмальная ФП – 49 больных; персистирующая – 23 больных и перманентной ФП- 71

больной. В качестве контрольной группы были обследованы аналогичные по гендерному и возрастному составу больные с ИБС, АГ без фибрилляции предсердий – 18 пациентов.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы исследования: гемограмма, липидограмма, электрокардиограмма, ЭхоКГ, биохимические анализы крови (определение коагулограммы и фибриногена), количественное определение уровней С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6). Уровни цитокина в плазме крови определялись методом ELISA на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием коммерческих наборов Human IL-6, «BioSource» (Belgium) для ИЛ-6, а также набора hs- CRP фирмы «DRG International Inc.»(USA) для СРБ. Лечебные режимы, проводившиеся у всех больных, включали стандартную терапию, которая проводится в стационаре для купирования или лечения ФП. Исследования проводились на основе простых рандомизированных открытых неконтролируемых протоколов. Первичный материал обрабатывали с помощью универсальных статистических пакетов SPSS 13.0 и EXCEL -2007. Для оценки межгрупповых отличий использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Нами была проведена сравнительная оценка уровней концентрации СРБ и ИЛ-6 у больных с различными клиническими формами ФП

Таблица № 2. Сравнение средних величин уровня концентрации СРБ и ИЛ-6 больных с различными формами ФП

Показатель	Пароксизмальная ФП n=49	Персистирующая ФП n=23	Перманентная ФП n=71	Контрольная группа n=18
СРБ	$5,7 \pm 2,4$	$4,8 \pm 2,4$	$3,2 \pm 2,01$	$3,1 \pm 1,94$
ИЛ-6	$34,3 \pm 8,6$	$33,5 \pm 6,1$	$20,4 \pm 7,02$	$19,7 \pm 5,5$

Анализ полученных данных показал, что достоверной разницы между уровнем концентрации СРБ и ИЛ-6 среди обследованных групп больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП не наблюдалось ($5,7 \pm 2,4$ vs $4,8 \pm 2,4$, $p = 0,16$ и $p \leq 0,05$ и $34,3 \pm 8,6$ vs $33,5 \pm 6,1$, $p = 0,77$, при $t = 2$, $p \leq 0,05$). Выявлено, что уровни концентраций СРБ и ИЛ-6 у больных с перманентной ФП по сравнению с контрольной группой также достоверно не отличались ($3,2 \pm 2,01$ vs $3,1 \pm 1,94$, $p = 0,8$, и $20,4 \pm 7,02$ vs $19,7 \pm 5,5$, $p = 0,76$, при $t = 2$, $p \leq 0,05$). Однако при сравнении уровней концентраций СРБ у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и контрольной группой оказалось, что концентрация СРБ была достоверно выше у больных с ФП ($5,7 \pm 2,4$ vs $3,1 \pm 1,94$, $p = 0,0002$, и $4,8 \pm 2,4$ vs $3,1 \pm 1,94$, $p = 0,024$, соответственно, при $t = 2$ и $p \leq 0,05$). При сравнении уровней концентрации СРБ больных с перманентной формой ФП и пароксизмальным и персистирующим мерцанием выявлено, что у последних наблюдается достоверно высокий уровень концентрации СРБ ($5,7 \pm 2,4$ vs $3,2 \pm 2,01$, $p \leq 0,0001$, и $4,8 \pm 2,4$ vs $3,2 \pm 2,01$, $p \leq 0,001$, при $t = 2$ и $p \leq 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась также при сравнении уровней концентрации ИЛ-6 у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП с группой больных с перманентным мерцанием и контрольной группой. Так, выявлено статистически достоверное повышение уровня концентрации ИЛ-6 у больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с перманентной ФП ($34,3 \pm 8,6$ vs $20,4 \pm 7,02$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2$, $p \leq 0,05$), а также при сравнении уровня концентрации ИЛ-6 у больных с персистирующей и перманентной ФП ($33,5 \pm 6,1$ vs $20,4 \pm 7,02$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2$, $p \leq 0,05$). Более того оказалось, что уровни концентрации ИЛ-6 у больных с пароксизмальной и персистирующей формой мерцания были также достоверно выше, чем в контрольной группе ($34,3 \pm 8,6$ vs $19,7 \pm 5,5$, $p \leq 0,0001$, и $33,5 \pm 6,1$ vs $19,7 \pm 5,5$, $p \leq 0,0001$, при $t = 2$, $p \leq 0,05$).

Подобные результаты были получены Hernández A., которые показали, что при увеличении концентрации СРБ повышается риск возврата ФП. Поэтому авторы считают, что так как СРБ является белком острой фазы воспаления, то поэтому, вероятнее всего, быстрее реагирует на появление мерцания, и делают вывод о том, что СРБ является риск-маркером возникновения ФП [9,7]. Аналогичного мнения придерживаются также Boss Ch. J, Lip G.Y.H, Loricchio M.L., et al., которые показали, что малый уровень СРБ и ИЛ-6 ассоциировал с успешной кардиоверсией и с низким процентом возвратной ФП [4,10]. В то же время в литературе обсуждается и противоположное

мнение Cosgrave J. et al., в отличие от множества других авторов, приводят данные о том, что концентрация СРБ не ассоциируется с удачной или неудачной кардиоверсией [5].

Однако, несмотря на некоторую разноречивость позиций по поводу роли воспаления при ФП, можно сказать, что полученные нами данные свидетельствуют о том, с пароксизмальным и персистирующим типами ФП наблюдается статистически достоверное повышение уровня концентрации СРБ и ИЛ-6 по сравнению как с перманентной формой, так и с контрольной группой. Следовательно, можно считать, что повышение концентрации воспалительных маркеров может служить предиктором появления пароксизма или возврата ФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей – СПб.: ИКФ «Фолиант».- 2004, 672 с
2. Acevedo M., Corbalan R., Braun S. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: «Evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia» // Am J Cardiol., 2005
3. Avelis R. J. David O. M., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation, 2003, Vol. 108, P. 3006-3010.
4. Boss Ch. J, Lip G. Y. H The role of inflammation in atrial fibrillation International J. of Clinical Practice, 2005, 59 (8), 870-872
5. Cosgrave J, Foley J., Bahadur K. et al. Inflammatory markers are not associated with outcomes following elective external cardioversion. Am J Cardiol.- 2006.- Vol. 110, 3, P373-377
6. Cheruku K.K. et al, Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary bypass graft surgery. Prev Cardiol 2004, 7; 13-18
7. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation Amer. Heart J, 2005, 12-14
8. Falk R. H. Atrial Fibrillation // The New England Journal of Medicine. - 2001.- Vol. 344, №14. - P. 1067-1078.
9. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target. Rev. Esp. Cardiol. 2006, 59, 94-98
10. Loricchio M.L., Cianfrocca C., Pasceri V et al Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion Am.J.Cardiol. 2007, 99, 1421-1424
11. АС\T\AHA\ESC 2006 Guideline for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary Europ. Heart J, 2006, vol. 27, 16 1979-2030