

Сравнительная оценка информативности маркеров воспаления и показателей ремоделирования сердца у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий

Азарпетян Л. Г., Григорян С. В., Адамян К. Г.

НИИ кардиологии, Ереванский государственный медицинский университета им. М. Гераци. Ереван, Армения

Цель. Сравнительная оценка выявления наиболее информативных показателей маркеров воспаления и структурно-геометрических показателей ремоделирования сердца у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Под наблюдением находились 141 больной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ), у которых наблюдалась неклапанная ФП. В исследование включали больных с пароксизмальной, персистирующей, перманентной формами ФП. Продолжительность ФП до 84 мес., в среднем $13,8 \pm 8,0$ мес. В качестве контрольной группы были обследованы, аналогичные по гендерному и возрастному составу больные ИБС и АГ, без ФП — 18 пациентов. Всем больным проведено клинико-инструментальное и иммунологическое исследования. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS-13.

Результаты. Методом кластер-анализа выявлено, что кроме показателей ремоделирования сердца у больных с пароксизмальной и персистирующими формами ФП немаловажное значение имеют

уровни таких маркеров воспаления как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). У больных с перманентной формой мерцания концентрации маркеров воспаления решающей роли не играют.

Заключение. СРБ и воспалительные цитокины играют определенную роль в патогенезе ФП, особенно при ее пароксизмальной и персистирующей формах. И хотя СРБ, являясь белком острой фазы воспаления, не может быть специфическим маркером воспаления для ФП, однако повышение уровня СРБ может быть предиктором повышения уровня ИЛ-6, особенно при пароксизмах и рецидивах ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, С-реактивный белок, интерлейкин-6, ремоделирование сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-30-34>

Поступила 02/06-2014

Принята к публикации 26/05-2015

Comparison of the value of inflammation markers and heart remodeling parameters in patients with distinct types of atrial fibrillation

Azarapetyan L. G., Grigoryan S. V., Adamyan K. G.

SRI of Cardiology of Erevan State Medical University n.a. M. Geratzi. Erevan, Armenia

Aim. To compare the influence of the most informative parameters of inflammatory markers and structural-geometrical parameters of the heart remodeling in patients with different clinical types of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. We observed 141 patients with ischemic heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH) having nonvalvular type of AF. Duration of AF was up to 84 months, mean $13,8 \pm 8,0$ months. As controls we examined the same by age and gender patients with CHD and AH, however without AF — 18 patients. All patients underwent clinical and instrumental, immunological investigation. Mathematical processing was done with SPSS-13.

Results. By the cluster-analysis method we found that except the remodeling parameters in paroxysmal and persistent AF important role do play the levels of such markers as C-reactive protein (C-r.p.) and

interleukine-6 (IL-6). In patients with permanent form of atrial fibrillation inflammation markers levels do not play key role.

Conclusion. C-r.p. and inflammatory cytokines play some role in pathogenesis of AF, especially in its paroxysmal and persisting types. And as C-r.p., being an acute phase protein, cannot be the specific marker of inflammation in AF, but the increase of C-r.p. might be the predictor of IL-6 level increase, especially in paroxysms and returns of Af.

Key words: atrial fibrillation, inflammation, C-reactive protein, interleukine-6, heart remodeling.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-30-34>

АГ — артериальная гипертония, ДМ — длительность мерцания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КДР — конечно-диастолический размер, КИ — коэффициент информативности, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, РЛП — размер левого предсердий, СРБ — С-реактивный белок, ТСЛЖ — толщина стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3749) 141-51-23

e-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

[Азарпетян Л. Г. — к. м. н., ассистент кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения, Григорян С. В.* — д. м. н., профессор, научный руководитель отделения аритмии, профессор кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения, Адамян К. Г. — академик НАН РА, д. м. н., профессор, научный руководитель отделения острого инфаркта, зав. кафедрой кардиологии факультета постдипломного обучения].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, однако следует признать, что она до сих пор остается серьезной и недостаточно решенной проблемой для практических врачей и исследователей. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы. Все это способно привести к структурному ремоделированию предсердий, в результате которого развивается и прогрессирует ФП. В настоящее время в соответствии с современными концепциями предполагается, что одну из ведущих ролей в патогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация [1-5].

С целью оценки клинического течения ФП была проведена сравнительная оценка выявления показателей — маркеров воспаления и структурно-геометрических показателей ремоделирования сердца у больных с различными формами ФП; был использован метод кластерного анализа.

Материал и методы

Под наблюдением находились 141 больной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), у которых имела место неклапанная ФП. В исследование включали больных с пароксизмальной, персистирующей, длительно персистирующей и перманентной формами ФП [6]. Продолжительность ФП до 84 мес., в среднем $13,8 \pm 8,0$ мес. В качестве контрольной группы были обследованы аналогичные по гендерному и возрастному составу больные с ИБС и АГ, но без ФП — 18 пациентов.

В таблице 1 представлена демографическая и клиническая характеристика обследованных больных

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполняли на эхокардиографе “Hewlett-Packard Sonos-1000”. Определялись размеры левого предсердия (РЛП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ) и толщина стенки левого желудочка (ТСЛЖ). В плазме крови определялись концентрация фибриногена и уровни цитокинов. Исследование прово-

дили методом ELISA на анализаторе “Stat Fax 303 Plus” с использованием коммерческих наборов Human IL-6, Human TNF-а фирмы “BioSource” (Belgium) для интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также набора hs-CRP фирмы “DRG International Inc.” (USA) для С-реактивного белка (СРБ).

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ SPSS 13.0. Достоверность различий между количественными признаками и корреляционные связи определяли по критерию t Стьюдента ($p < 0,05$), а по качественным признакам — по Пирсону ($p < 0,05$). В программу SPSS 13.0. включен математический раздел двухступенчатого кластерного анализа (Two Step Cluster) с использованием которого среди определенного множества показателей, в данном случае показателей, характеризующих структурно-функциональные параметры сердца и воспалительные маркеры, имеется возможность определения информативности того или иного показателя в исследуемых группах больных — коэффициент информативности (КИ). Биологический смысл указанного коэффициента заключается в определении степени участия того или иного показателя в процессе формирования данной клинической формы ФП, в данном случае пациентов с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формой неклапанной ФП.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что во всех трех группах больных с ФП выявлены определенные клинико-инструментальные и иммунологические показатели, которые являются наиболее информативными для той или иной клинической формы ФП.

У больных с пароксизмальной ФП кластерный анализ показал, что наиболее информативными, статистически достоверными показателями являются:

Длительность аритмии (ДМ) — КИ = 15,3; ФВ — (КИ = 7,8; РЛП — КИ=11,7; КДР ЛЖ — КИ=10,1; концентрация ИЛ-6 — КИ = 5,1; ТСЛЖ — КИ=4,1; концентрация СРБ — КИ = 4,0). Информативность остальных показателей в этом классе недостоверна (рисунки 1, 2). Следовательно, можно считать, что в процессе формирования пароксизмальной формы ФП наибольшая степень участия принадлежит ДМ, РЛП, ФВ, КДР ЛЖ, ТСЛЖ и концентрации СРБ и ИЛ-6.

Таблица 1

Распределение больных с ФП в зависимости от демографической и клинической характеристик

Показатели	Пароксизмальная ФП (n=49)	Персистирующая ФП (n=23)	Перманентная ФП (n=91)
Возраст (лет)	60,35±6,70	58,39±7,79	62,44±4,67
Пол м/ж	27 (17,2%) / 22 (14,2%)	16 (10,2%) / 7 (4,5%)	52 (32,9%) / 39 (24,7%)
ХСН NYHA (ФК I–II)	16 (10,2%)	10 (6,4%)	5 (3,2%)
ХСН NYHA (ФК III)	33 (21,0%)	13 (8,3%)	86 (54,4%)
Длительность ФП (мес)	7,5±10,16	16,0±2,43	21,96±16,75
ИБС	44 (28%)	23 (14,6%)	88 (55,7%)
АГ	24 (15,3%)	12 (7,6%)	53 (33,5%)

Примечание: ФК — функциональный класс.

TwoStep Cluster Number = 2

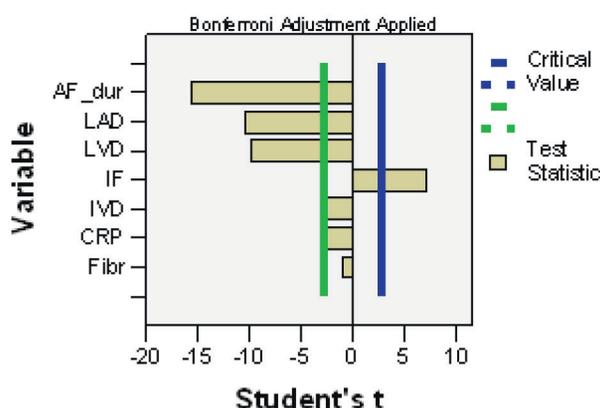


Рис. 1 Наиболее информативные показатели структурно-функционального состояния сердца и маркера воспаления СРБ у больных с пароксизмальной формой ФП.
Примечание: AF dur — длительность ФП, LAD — размер ЛП, LVD — размер ЛЖ, IF — ФВ, CRP — СРБ, Fibr — фибриноген.

TwoStep Cluster Number = 2

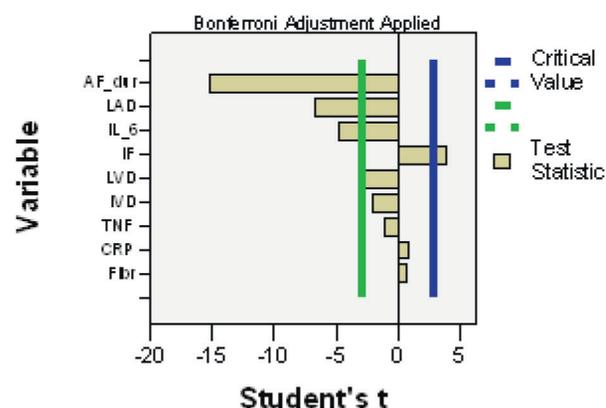


Рис. 2 Наиболее информативные показатели структурно-функционального состояния сердца и маркера воспаления ИЛ-6 у больных с пароксизмальной формой ФП.
Примечание: AF dur — длительность ФП, LAD — размер ЛП, LVD — размер ЛЖ, IF — ФВ, IL-6 — ИЛ-6, TNF — фактор некроза опухоли, Fibr — фибриноген.

TwoStep Cluster Number = 1

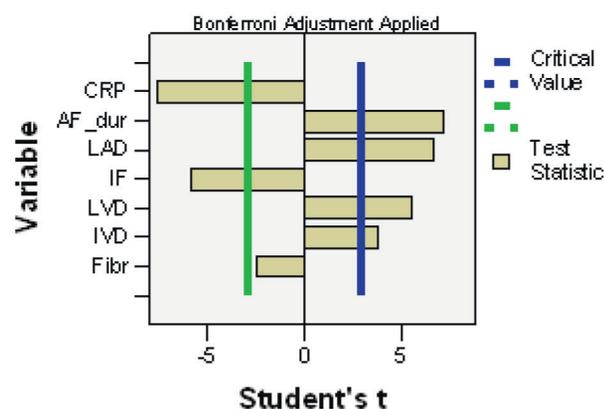


Рис. 3 Наиболее информативные показатели структурно-функционального состояния сердца и маркеров воспаления у больных с персистирующей формой ФП.
Примечание: AF dur — длительность ФП, LAD — размер ЛП, LVD — размер ЛЖ, IF — ФВ, CRP — СРБ, Fibr — фибриноген.

TwoStep Cluster Number = 1

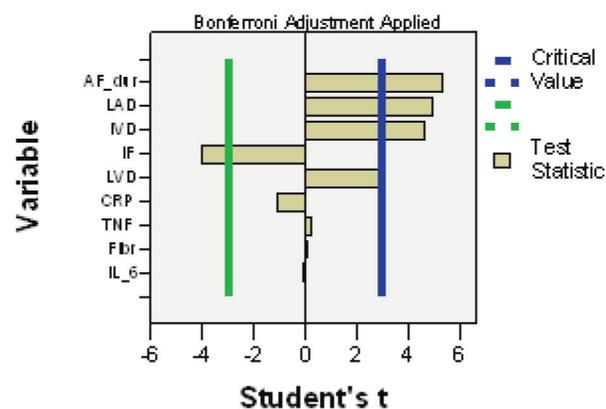


Рис. 4 Наиболее информативные показатели структурно-функционального состояния сердца и маркеров воспаления у больных с перманентной формой ФП.
Примечание: AF dur — длительность ФП, LAD — размер ЛП, LVD — размер ЛЖ, IF — ФВ, CRP — СРБ, IL-6 — ИЛ-6, TNF — фактор некроза опухоли, Fibr — фибриноген.

У больных с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП выявлено, что наиболее информативными статистически достоверными показателями являются: ДМ — КИ = 8,0; концентрация СРБ — КИ = 8,0; РЛП — КИ = 7,8; ФВ — КИ = 7,6; КДР ЛЖ — КИ = 7,1; ТСЛЖ — КИ = 4,6. Более того, наблюдается выраженная тенденция к информативности уровня концентрации фибриногена. Информативность остальных показателей в этой группе больных недостоверна (рисунок 3). Следовательно, у больных с персистирующей ФП показатели концентрации СРБ, ДМ, РЛП, КДР и ТСЛЖ, а также в определенной степени уровень концентрации фибриногена

принимают большее участие в процессе формирования рецидивов мерцания.

У больных с перманентной ФП метод кластер-анализ выявил следующие статистически достоверные информативные показатели: ДМ — КИ = 5,8; РЛП — КИ = 5,1; ФВ — КИ = 3,1; КДР ЛЖ — КИ = 3,0; ТСЛЖ — КИ = 2,9. Информативность остальных показателей недостоверна (рисунок 4). Следовательно, в формировании перманентной клинической формой ФП наибольшее участие принимают ДМ, РЛП, КДР ЛЖ, ФВ и ТСЛЖ.

Контрольную группу больных ИБС и АГ, но без ФП характеризует только один достоверно инфор-

мативный показатель: РЛП — КИ =3,9. Остальные показатели недостоверны (рисунок 5).

Анализ полученных результатов показал, что наиболее информативными показателями, имеющими достоверную степень участия в процессе формирования ФП, в группе больных с пароксизмальной формой ФП являются ДМ, РЛП, КДР ЛЖ, ФВ и концентрации ИЛ-6 и СРБ. У больных с персистирующими формами ФП наиболее информативные показатели: ДМ, РЛП, КДР, ФВ и ТСЛЖ, а также уровень концентрации СРБ.

У пациентов с перманентной формой ФП статистически достоверными информативными показателями служат ДМ, РЛП, КДР ЛЖ и ФВ. Маркеры воспаления, СРБ и ИЛ-6, не являются информативными показателями в группе больных с хронической ФП, иными словами, не участвуют в процессе формирования постоянной формы ФП. В контрольной группе больных выявлен только один информативный достоверный показатель — РЛП.

Относительно теории о роли маркеров воспаления в патогенезе и течении ФП в отечественной и зарубежной литературе имеется много работ. В соответствии с современными концепциями, предполагают, что иммуновоспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ФП [4, 7, 8]. Более того показано, что динамика воспалительного процесса, независимо от вызывающих его причин, всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление, по существу, является “монопатогенетическим” процессом [9]. Учитывая то обстоятельство, что повышение уровня СРБ при воспалительных заболеваниях связано с активацией его синтеза, а не с нарушением клиренса, то в целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей, который достаточно четко коррелирует с синтезом ИЛ-6. А ИЛ-6 как провоспалительный цитокин в свою очередь играет ведущую роль в развитии воспаления. Доказано, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке [7]. В представленном исследовании речь идет только о наличии определенных прямых корреляций между концентрацией СРБ и ИЛ-6.

В работе отмечено, что маркер воспаления СРБ и воспалительные цитокины играют определенную роль в патогенезе ФП, особенно у больных с пароксизмальной и персистирующими формами ФП. Однако у больных с персистирующей ФП информативность уровня содержания ИЛ-6 теряется, уступая свою роль уровню СРБ. Этот факт, по всей вероятности, можно объяснить тем, что т.к. СРБ продуцируется в печени, и, являясь белком острой фазы воспаления, регулируется цитокинами. Интересна точка зрения [10], что синтез СРБ происходит в печени и регулируется “провоспалительными” цитокинами

TwoStep Cluster Number = 1

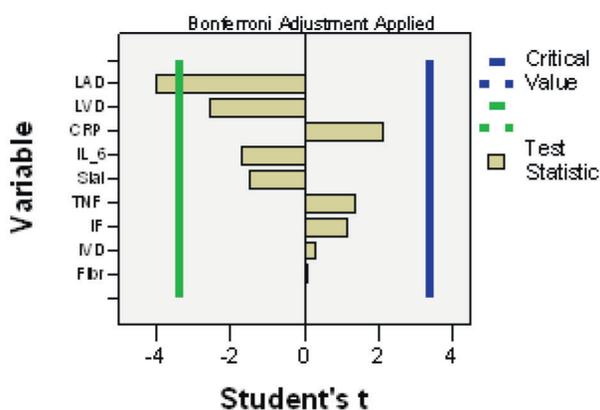


Рис. 5 Наиболее информативные показатели структурно-функционального состояния сердца и маркеров воспаления у больных контрольной группы.

Применение: LAD — размер ЛП, LVD — размер ЛЖ, IF — ФВ, CRP — СРБ, IL-6 — ИЛ-6, TNF — фактор некроза опухоли, Fibr — фибриноген.

ИЛ-6, ИЛ-1 и фактором некроза опухоли, т.е. СРБ является суррогатным маркером, отражающим интенсивность синтеза ИЛ-6. Полагают, ИЛ-6 играет определенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений [11]. Существует указание на то, что СРБ может быть фактором риска при развитии ФП; снижение уровня СРБ улучшает электрическое ремоделирование возвратной ФП. Подобного мнения придерживаются также [12, 13]; авторы считают, что высокий уровень СРБ сочетается с высоким риском возвратной ФП, а восстановление и сохранение синусового ритма — это результат снижения уровня СРБ. Однако в литературе существует и другое мнение. Считают [14], что концентрация СРБ является предиктором возвратной ФП после кардиоверсии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Оказалось, что у пациентов с рецидивирующей ФП концентрация СРБ была выше — 3,95 мг/л vs 1,81 мг/л (p=0,002). Указанный факт свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ФП, резистентной к приему антиаритмических препаратов. Выявлено, что воспаление играет достоверную роль в выявлении, поддержании и сохранении ФП. Согласно полученным результатам у больных с перманентной формой ФП информативная роль маркеров воспаления отсутствует, иными словами, с хронизацией течения ФП и увеличением ремоделирования сердца маркеры воспаления определяющей роли не играют. Следовательно, можно считать, что СРБ и воспалительные цитокины играют определенную роль в патогенезе пароксизмальной и персистирующей форм ФП и, возможно, противовоспалительная терапия поможет снижению частоты рецидивов и пароксизмов ФП.

Литература

1. Adamyan KG, Grigoryan SV, Hazarapetyan LG. The role of latent inflammation in AF pathogenesis. *Vestnik Arimologii* 2008; 54: 34-41. Russian (Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарапетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2008; 54: 34-41).
2. Hazarapetyan LG, Budagyan LG, Agababova MA, et al. Prognostic value of some markers of inflammation in different clinical forms of atrial fibrillation. Scientific works of VII Cardiology Congress of Armenia, 2009;104-7. Russian (Азарапетян Л.Г., Будагян Л.Г., Агабабова М.А. и др. Прогностическая значимость некоторых маркеров воспаления при различных клинических формах мерцательной аритмии. *Научные труды VII Конгресса кардиологов Армении* 2009; 104-7).
3. Kuschakovski MS Cardiac arrhythmia. Guide for Physicians, St. Petersburg.: IKF "Foliant" 2004; 672 p. Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб.: ИКФ "Фолиант" 2004; 672 с).
4. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, et al. Efficacy of nonsteroid anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary bypass graft surgery. *Prev Cardiol* 2004; 7; 13-8.
5. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35(9): 540-3.
6. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for Management of Atrial Fibrillation of the ESC. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
7. Nasonov EL, Panjukova EV, Alexandrova EN. C-reactive protein as a inflammation marker on atherosclerosis (new data). *Kardiologia* 2002; 7: 53-62. Russian (Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) *Кардиология* 2002; 7: 53-62).
8. Grigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan LG, et al. Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulde. ESC Congress Stockholm-Sweden, 27 August — 1 September 2010; 31.
9. Boss CHJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
10. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-8.
11. Demellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 2005,150, 1064.e7-1064.e12.
12. Engelmann MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 20(26): 2083-92.
13. Kallergis EM, Jais P, Khalil SI, et al. The role of the post-cardioversion five course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart rhythm disorders and pacemakers* 2007; 2: 443-6.
14. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart J* 2005; 91: 1303-5.