

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЁРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Любовь Михайловна Василец<sup>1</sup>, Александр Валерьевич Агафонов<sup>1</sup>, Ольга Витальевна Хлынова<sup>1</sup>,  
Елена Александровна Ратанова<sup>1\*</sup>, Наталья Евгеньевна Григориади<sup>2</sup>,  
Анна Анатольевна Кривая<sup>1</sup>, Ксения Васильевна Треногина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup>Пермская краевая клиническая больница

### Реферат

**Цель.** Изучение параметров воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и определение возможности их предикторного значения в отношении развития аритмии.

**Методы.** Обследованы 97 человек с артериальной гипертензией, средний возраст 50,53±8,10 лет. Сформировано две группы: пациенты с артериальной гипертензией без аритмии и больные с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии. Среди обследованных с фибрилляцией предсердий были пациенты с перманентной и рецидивирующей персистирующей её формами, последние обследованы как вне, так и во время пароксизма аритмии. Группу сравнения составил 21 практически здоровый человек. У всех пациентов определяли содержание С-реактивного белка, фактора некроза опухолей альфа и фибриногена.

**Результаты.** Пароксизмы фибрилляции предсердий сопровождались значительным повышением концентрации фактора некроза опухолей альфа. Содержание С-реактивного белка имело обратную корреляцию с тяжестью фибрилляции предсердий, то есть при перманентной фибрилляции предсердий оно было ниже, чем при пароксизмальной форме фибрилляции и у пациентов с артериальной гипертензией без аритмии.

**Вывод.** Изменение содержания маркёров воспаления — независимый предиктор возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей альфа, фибриноген.

**PREDICTION OF ATRIAL FIBRILLATION ACCORDING TO LEVELS OF SERUM MARKERS OF INFLAMMATION DURING ARTERIAL HYPERTENSION** L.M. Vasilets<sup>1</sup>, A.V. Agafonov<sup>1</sup>, O.V. Khlynova<sup>1</sup>, E.A. Ratanova<sup>1</sup>, N.E. Grigoriadi<sup>2</sup>, A.A. Krivaya<sup>1</sup>, K.V. Trenogina<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Perm State Medical Academy, Perm, Russia, <sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia.

**Aim.** To study the parameters of inflammation during atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and to determine the possibility of their predictive significance in relation to development of the arrhythmia. **Methods.** Examined were 97 individuals with arterial hypertension, mean age 50.53±8.10 years. Formed were two groups: patients with arterial hypertension without the arrhythmia and patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension. Among the examined patients with atrial fibrillation revealed were patients with persistent or recurrent persistent forms of atrial fibrillation, the latter were examined both without and during the paroxysm of arrhythmia. The comparison group was comprised of 21 practically healthy individuals. In all patients determined was the content of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen. **Results.** Paroxysms of atrial fibrillation were accompanied by a significant increase in the concentration of the tumor necrosis factor-alpha. The level of C-reactive protein had an inverse correlation with the severity of atrial fibrillation, that is, in cases of persistent atrial fibrillation it was lower than in cases of paroxysmal forms of atrial fibrillation, as well as in patients with arterial hypertension without the arrhythmia. **Conclusion.** Variation in the levels of inflammation markers is an independent predictor of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. **Keywords:** atrial fibrillation, arterial hypertension, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, fibrinogen.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид тахикардии, доля которого составляет около 30% среди всех нарушений ритма сердца. Смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем пациентов с синусовым ритмом. Более чем в 50% случаев системной тромбоэмболии кардиального генеза выявляют ФП [3]. Воспалительная теория аритмогенеза существует уже около 10 лет. Доказано, что высокое содержание фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) ассоциировано с прогрессирующей дисфункцией миокарда [1, 4, 13], а значит, возможно, и с дисфункцией проводящей

системы сердца, что может стать патогенетическим фактором аритмогенеза. Фрамингемское исследование показало, что более половины больных с ФП страдали артериальной гипертензией (АГ), что позволяет предположить общность патогенетических механизмов мерцательной аритмии и гипертонической болезни.

Цель исследования — изучение содержания маркёров воспаления при ФП у пациентов с АГ и оценка их предикторного значения в отношении развития аритмии.

Обследованы 97 человек, у которых диагностирована АГ, средний возраст 50,53±8,10 лет (от 30 до 65 лет), 37 женщин (38%) и 60 мужчин (62%). Сформировано две

группы: пациенты с АГ без аритмии и пациенты с ФП на фоне АГ. Среди обследованных с ФП были пациенты с перманентной и рецидивирующей персистирующей её формами, последние обследованы как вне, так и во время пароксизма аритмии [классификация Американского общества кардиологии, Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца – American Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association (ACC/АСС/АНА), 2001/2006, 2010]. Группу сравнения составил 21 практически здоровый человек. Критерием исключения было наличие острых воспалительных заболеваний или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до начала исследования.

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением специального комплекса методов оценки структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности сердечного ритма, вариабельности артериального давления (АД), показателей воспаления. Суточное мониторирование АД проводили согласно рекомендациям Объединённого национального комитета по лечению повышенного АД (ОНК VI, 1997). АД измеряли с интервалами 15 мин днём (во время бодрствования пациента) и 30 мин ночью (во время сна) с последующим расчётом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна. Использовали портативные регистраторы производства фирмы «Astrocard», для анализа данных применяли программу «BP Lab». Длительное мониторирование электрокардиограммы проводили всем исследуемым. Использовали портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Brentwood» (США) с непрерывной 24-часовой записью электрокардиограммы и последующим автоматизированным анализом (программа «Rhythm Scan 8800 Precision»). Определение содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного набора DSL-10-23100, серия 07144-A (ЗАО «БиоХимМак», Россия, Москва), количество ФНО $\alpha$  – с помощью «ProCot TNF $\alpha$ », код K020 (ООО «Протеиновый контур», Россия, Санкт-Петербург). Уровень фибриногена определяли методом измерения мутности после солевой преципитации с последующим выделением и взвешиванием волокон фибрина. Применяли пакет статистического анализа «Statisti-

ca 6.0». Оценку предикторной ценности проводили с использованием метода линейной регрессии. Расчёт эффективности тестов выполняли с учётом диагностической чувствительности (Se), диагностической специфичности (Sp), диагностической точности (ДТ), индекса диагностической эффективности (ИДЭ), прогностичности положительного результата (PVP), прогностичности отрицательного результата (PVN). Рассчитывалась точка разделения – величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Превышение этой величины считали достаточным основанием для качественной оценки.

Концентрация ФНО $\alpha$  была наибольшей при ФП во время пароксизма ( $354,91 \pm 180,96$  пкг/мл), что в 7,5 раз выше нормальных величин (до 50 пкг/мл), в 25 раз выше, чем при персистирующей рецидивирующей форме вне пароксизма и перманентной форме ФП, в 20 раз выше, чем в группе контроля ( $1,16 \pm 0,64$  пкг/мл,  $p=0,0001$ ). При этом чем тяжелее был приступ, тем больше регистрировалась концентрация ФНО $\alpha$  ( $H=0,25$ ,  $p=0,0098$ ). Уровень ФНО $\alpha$  существенно не различался у больных с ФП перманентной формы ( $14,81 \pm 1,77$  пкг/мл), при рецидивирующей персистирующей форме ФП вне пароксизма ( $14,21 \pm 6,61$  пкг/мл) и при АГ без аритмии ( $17,96 \pm 13,78$  пкг/мл) ( $p > 0,05$ ). Концентрация СРБ у всех обследуемых не превышала 10,0 мг/л, что указывает на отсутствие острого воспаления, обострения хронического заболевания, травмы и др. Примечательно, что если при развитии ФП на фоне АГ уровень ФНО $\alpha$  был значимо выше, чем без аритмии, то по содержанию СРБ мы получили обратную тенденцию: у больных с АГ и ФП его значения оказались достоверно ниже, чем в группе больных с АГ без нарушений ритма сердца ( $4,30 \pm 1,96$  мг/л и  $4,99 \pm 1,82$  мг/л соответственно,  $p=0,010$ ). С трансформацией рецидивирующей персистирующей формы ФП в перманентную происходило достоверное снижение его величины. В этой группе уровень СРБ был наиболее низким ( $2,76 \pm 0,22$  мг/л). Во время пароксизма мерцания предсердий количество СРБ существенно не отличалось от такового у пациентов вне пароксизма ФП ( $4,69 \pm 2,14$  мг/л и  $5,37 \pm 1,77$  мг/л соответственно,  $p > 0,5$ ). В контрольной группе концентрация СРБ была достоверно ниже ( $1,36 \pm 0,71$  мг/л,  $p=0,0001$ ). Не получено достоверных различий концентрации фибриногена у обследуемых:  $3,80 \pm 0,90$  г/л при АГ

Таблица 1

Показатели воспаления у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне АГ и практически здоровых людей ( $M \pm \sigma$ )

Маркёр воспаления	Первая группа, АГ и ФП, n=55	Вторая группа, АГ без нарушений ритма сердца, n=42	Третья группа, практически здоровые, n=21	$p_{1-3}^*$	$p^{**}$
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	144,72 $\pm$ 98,15	17,96 $\pm$ 13,78	1,16 $\pm$ 0,64	0,0001	$p_{1-2}=0,049$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
СРБ, мг/л	4,30 $\pm$ 1,96	4,99 $\pm$ 1,82	1,36 $\pm$ 0,71	0,0001	$p_{1-2}=0,010$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Фибриноген, г/л	3,80 $\pm$ 0,90	3,84 $\pm$ 0,88	2,48 $\pm$ 0,64	0,0502	$p_{1-2}=0,77$ $p_{1-3}=0,034$ $p_{2-3}=0,024$

Примечание: \*критерий Краскела-Уоллиса; \*\*критерий Манна-Уитни; ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 2

Показатели воспаления у пациентов с перманентной и рецидивирующей персистирующей формами фибрилляции предсердий ( $M \pm \sigma$ )

Маркёр воспаления	Первая группа, АГ и перманентная форма ФП, n=17	АГ и рецидивирующая персистирующая ФП		$p^*$
		Вторая группа, вне пароксизма, n=20	Третья группа, во время пароксизма, n=18	
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	14,81 $\pm$ 1,77	14,21 $\pm$ 6,61	354,91 $\pm$ 180,96	$p_{1-2}=0,99$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
СРБ, мг/л	2,76 $\pm$ 0,22	4,69 $\pm$ 2,14	5,37 $\pm$ 1,77	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0005$ $p_{2-3}=0,21$
Фибриноген, г/л	4,0 $\pm$ 0,90	3,55 $\pm$ 1,03	3,96 $\pm$ 0,66	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{2-3}=0,30$

Примечание: \*критерий Манна-Уитни; АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа; СРБ – С-реактивный белок.

и ФП, 3,84 $\pm$ 0,88 г/л при АГ без нарушений ритма сердца ( $p > 0,5$ ), показатель достоверно ниже в группе практически здоровых (2,48 $\pm$ 0,64 г/л,  $p=0,0001$ ). У обследуемых пациентов не найдено различий в концентрации ФНО $\alpha$  при лёгкой и средней степени тяжести недостаточности кровообращения (61,13 $\pm$ 128,85 пкг/мл и 79,2 $\pm$ 149,06 пкг/мл соответственно,  $p=0,65$ ) (табл. 1, 2).

При изучении параметров суточного мониторингирования АД было отмечено, что у пациентов группы АГ без нарушений ритма сердца, как и в группе больных АГ и ФП, преобладала II степень повышения АД. Изучение циркадных изменений АД, индексов

вариабельности систолического и диастолического АД показало тесную взаимосвязь между средними значениями АД и содержанием СРБ и фибриногена, причём достоверность выявленных связей была выше при ФП. Также при большей степени АГ была зарегистрирована тенденция к увеличению уровня ФНО $\alpha$ .

Выявленные особенности маркёров воспаления при ФП стали основой для оценки их прогностической значимости в отношении формирования аритмии у пациентов с АГ. Построение модели прогноза возникновения ФП при АГ выполнено на основной группе из 97 пациентов: 42 – АГ без

аритмии, 55 — ФП на фоне АГ. Независимым предиктором возникновения ФП при АГ оказалось содержание ФНО $\alpha$  ( $F=6,13$ ,  $p=0,000023$ ). Модель прогноза, позволяющая отнести пациента с АГ к группе риска возникновения ФП, имеет следующий вид:  $Y=0,29368+0,00271 \times X_1$ , где  $Y$  — показатель прогноза, 0,29368 — константный показатель,  $X_1$  — концентрация ФНО $\alpha$  (пкг/мл). При расчёте диагностической эффективности выявлено, что повышение количества ФНО $\alpha$  более 32 пкг/мл ( $p=0,001$ ) сопровождается увеличением риска возникновения аритмии в 2 раза ( $Se=73\%$ ,  $Sp=80\%$ , ИДЭ=76,5%, ДТ=29%, PVP=41%, PVN=80%).

Построение модели прогноза возникновения пароксизма ФП у пациентов с рецидивирующей персистирующей формой аритмии выполнено на 38 пациентах: 18 — с пароксизмом ФП, 20 — вне пароксизма ФП. При мультивариантном анализе предикторная ценность выявлена для ФНО $\alpha$  ( $F=7,89$ ,  $p=0,00028$ ). Модель прогноза имеет следующий вид:  $Y=0,06093+0,00229 \times X_1$ , где  $Y$  — показатель прогноза, 0,06093 — константный показатель,  $X_1$  — значение ФНО $\alpha$ . Точка разделения по показателю ФНО $\alpha$  для прогнозирования пароксизма ФП находится в диапазоне 50–100 пкг/мл ( $p=0,0000$ ). Анализируя апостериорные шансы, мы выявили, что при увеличении концентрации ФНО $\alpha$  более 44,0 пкг/мл ( $p=0,013$ ) риск возникновения пароксизма ФП возрастает в 3 раза ( $Se=68\%$ ,  $Sp=93\%$ , ИДЭ=80,5%, ДТ=79%, PVP=92%, PVN=79%).

Исследования американских кардиологов показали, что СРБ можно рассматривать как один из маркёров последующего развития АГ. В исследовании мы построили модель прогноза на 63 пациентах: 21 — практически здоровые, 42 — больные с АГ. Мультивариантный регрессионный анализ проводили с включением следующих данных: пол, возраст, скорость оседания эритроцитов, содержание общего холестерина. Все маркёры воспаления оказались независимыми предикторами развития АГ у практически здоровых лиц ( $F=21,39$ ,  $p=0,000000$ ). Модель прогноза имеет следующий вид:  $Y=0,05+0,545 \times X_1+0,344 \times X_2+0,276 \times X_3$ , где  $Y$  — показатель прогноза, 0,05 — константный показатель,  $X_1$  — концентрация СРБ,  $X_2$  — концентрация ФНО $\alpha$ ,  $X_3$  — концентрация фибриногена. Точки разделения для СРБ, ФНО $\alpha$  и фибриногена были рассчитаны раздельно: для СРБ — 2,2 мг/л ( $Se=95\%$ ,  $Sp=95\%$ , PVP=97,5%, PVN=91%, ИДЭ=95%,

ДТ=95%), для ФНО $\alpha$  — 2,3 пкг/мл ( $Se=83\%$ ,  $Sp=86\%$ , PVP=92%, PVN=72%, ИДЭ=84,5%, ДТ=84%), для фибриногена — 4,0 г/л ( $Se=31\%$ ,  $Sp=86\%$ , PVP=79%, PVN=40%, ИДЭ=58,5%, ДТ=49%). Анализ апостериорных шансов показал, что риск возникновения АГ возрастает в 2 раза при увеличении концентрации СРБ более 2,2 мг/л ( $p=0,00002$ ), в 3 раза при содержании ФНО $\alpha$  более 2,3 пкг/мл ( $p=0,0001$ ), в 2 раза при уровне фибриногена более 4,0 г/л ( $p=0,001$ ).

В настоящее время стало очевидным, что наряду с классическими теориями поражения сердца существенный вклад может вносить увеличение количества провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), ФНО $\alpha$ , интерферона, а также СРБ.

В недавних исследованиях сообщалось о связи атеросклероза и воспаления, показано значение СРБ как маркёра воспаления в диагностике и оценке атеросклероза [11, 14]. В отдельных исследованиях выдвинуты гипотезы о роли цитокинов в развитии ФП [8, 9, 14].

В настоящем исследовании была получена достоверная связь повышения количества ФНО $\alpha$  с пароксизмом мерцания предсердий при АГ. Данные результаты предполагают, что увеличение уровня данного цитокина, вероятно, связано со срывом ритма при пароксизмальной форме ФП, что подтверждают данные других исследований [5, 7, 10]. Однако не получено достоверных различий уровня ФНО $\alpha$  при перманентной и пароксизмальной формах мерцания предсердий вне пароксизма и в группе сравнения. Известно, что при ФП происходит электрическое ремоделирование левого предсердия, что способствует сохранению аритмии [12]. Возможно, значимость показателей воспаления играет большую роль в трансформации синусового ритма в мерцание предсердий. Не исключено, что увеличение количества ФНО $\alpha$  — проявление рецидива аритмии. В свете этого остаётся открытым вопрос, является воспаление причиной или следствием эпизодов ФП.

В нашем исследовании содержание СРБ существенно не изменялось при пароксизме мерцания предсердий. С трансформацией пароксизмальной формы ФП в перманентную происходило достоверное его снижение. Один из индукторов синтеза СРБ — ФНО $\alpha$  [2]. Настоящее исследование не показывает достоверных различий ФНО $\alpha$  при перманентной и пароксизмальной формах ФП. Возможно, структурно-функциональная

трансформация миокарда и нарушение систоло-диастолического соотношения при мерцательной аритмии препятствуют выбросу цитокинов в системный кровоток, вследствие чего снижается синтез СРБ.

Доступные препараты для лечения ФП имеют ограниченную эффективность, побочные эффекты, а также подчас более выраженное и опасное, чем исходная аритмия, проаритмическое действие (эффект Эймс-Дорфа) [12]. С учётом воспалительных механизмов ФП могут быть разработаны новые, лучше переносимые и безопасные методы терапии.

### ВЫВОДЫ

1. Наличие ФП у пациентов с АГ ассоциировано с более высоким содержанием ФНО $\alpha$  и меньшим уровнем СРБ по сравнению с пациентами без аритмии.

2. Количество ФНО $\alpha$  и СРБ имеет обратную корреляцию с тяжестью ФП, то есть при перманентной форме показатели воспаления ниже, чем при её рецидивирующей персистирующей форме.

3. Пароксизм мерцательной аритмии сопровождается значительным повышением концентрации ФНО $\alpha$ . Степень повышения количества цитокина прямо коррелирует с тяжестью пароксизма ФП.

4. Изменение содержания маркёров воспаления — независимый предиктор возникновения ФП у пациентов с АГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маркин С.С., Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца, динамика под влияни-

ем лечения // Терап. арх. — 2003. — №2. — С. 54–58.

2. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркёр воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. — 2002. — №7. — С. 53–62.

3. Термосесов С.А., Вотчал Ф.Б., Костылёва О.В. и др. Немедикаментозные методы лечения фибрилляции предсердий // Сердеч. недост. — 2001. — Т. 2, №5. — С. 231–234.

4. Bradham W.S., Bozkurt B., Gunasinghe H. et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 53. — P. 822–830.

5. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2886.

6. Deng Hai, Xue Yu-mei, Zhan Xian-zhang et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation // Chin. Med. J. — 2011. — Vol. 124, N 13. — P. 1976–1982.

7. Dernellis J., Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation // Amer. Heart J. — 2005. — Vol. 150. — P. 12–14.

8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2370–2375.

9. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 237–242.

10. Naoyuki S., Naokazu H., Takashi H. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // Jpn. Heart J. — 2004. — Vol. 45, N 3. — P. 441–445.

11. 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. — Vol. 107. — P. 499–511.

12. Rodney H. Falk atrial fibrillation // New Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, N 14. — P. 1067–1078.

13. Sun M., Chen M., Dawood F. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state // Circulation. — 2007. — Vol. 115, N 11. — P. 1398–1407.

14. Yeh E.T.H., Anderson H.V., Pasceri V., Willerson J.T. C-reactive protein. Linking inflammation to cardiovascular complications // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 974.