

5. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. – 2010. – № 7. – С. 8–14.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистров “РЕКОРД-2” и “РЕКОРД”. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров “РЕКОРД-2” и “РЕКОРД” // Кардиология. – 2012. – № 10. – С. 9–16.
7. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара // Кардиология. – 2009. – № 7. – С. 4–12.
8. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 4–13.
9. GRACE investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 190–199.
10. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1190–1201.
11. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and Mediterranean Basin in 2004 // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2285–2293.
12. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. The CRUSADE bleeding score to assess baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – Suppl. A. – Abstr. 806–809.

Поступила 14.03.2013

#### Сведения об авторах

**Сыркина Анна Геннадьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sag@cardio-tomsk.ru.

**Белокопытова Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: nvb76@mail.ru.

**Марков Валентин Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: markov@cardio.tsu.ru.

**Эрлих Алексей Дмитриевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУН “НИИ ФХМ” ФМБА России.

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а.

E-mail: alexeyerlikh@yahoo.com.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12-008.313.2-092

## РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.М. Василец<sup>1</sup>, Н.Е. Григориади<sup>2</sup>, Н.С. Карпунина<sup>1</sup>, Е.А. Ратанова<sup>1</sup>, О.А. Тарасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России

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

E-mail: grigoriadinata@mail.ru

## THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN AND TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ IN PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.M. Vasilez<sup>1</sup>, N.E. Grigoriadi<sup>2</sup>, N.S. Karpunina<sup>1</sup>, E.A. Ratanova<sup>1</sup>, O.A. Tarasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical Academy n.a. E.A. Wagner

<sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital

Изучена степень выраженности иммунного ответа при фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертензией (АГ). У пациентов с АГ концентрация С-реактивного протеина (СРП) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) достоверно выше, чем в группе сравнения. Установлена тесная взаимосвязь показателей воспаления – СРП и ФНО- $\alpha$  – со структурно-функциональным ремоделированием миокарда у пациентов с АГ в сочетании с ФП и без нее. У пациентов с АГ в сочетании с фибрилляцией пароксизм ФП ассоциируется со значимым повышением концентрации ФНО- $\alpha$ , а уровень содержания СРП обратно коррелирует с тяжестью аритмии. Про-

веденное исследование подтверждает участие воспаления в патогенезе ФП у пациентов с АГ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа, прогнозирование.

Intensity of the immune response was studied in the group of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Patients with arterial hypertension had higher levels of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) compared with control. The study revealed associations between the inflammatory factors (CRP and TNF $\alpha$ ) and structural-functional myocardial changes in groups of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation and without these. Patients with arterial hypertension and atrial fibrillation paroxysms had high levels of TNF $\alpha$ . The level of CRP negatively correlated with the severity of arrhythmia. Our study provided evidence that pro-inflammatory mediators are involved in the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension.

**Key words:** atrial fibrillation, arterial hypertension, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), prediction.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма. АГ считается одним из факторов риска развития ФП [1]. При АГ данная аритмия развивается в 1,9 раз чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД). В свою очередь ФП служит независимым предиктором риска развития инсульта, который увеличивается в 3–5 раз [2].

Ряд исследований, выполненных в последние годы, был посвящен поиску ассоциаций между АГ и маркерами воспаления [6, 11, 13]. При этом большое внимание уделяется взаимосвязи воспаления и ФП в процессе изучения разнообразных маркеров. Наиболее широко применяется СРП – неспецифический маркер воспаления, синтезируемый печенью в ответ на интерлейкины (ИЛ) 1, 6. Также большое внимание уделяется ФНО- $\alpha$ , который синтезируется клетками, задействованными в воспалительном процессе, в ответ на повреждение эндотелия сосудистой стенки (преимущественно Т-хелперами 1-го типа) [1].

Н.В. Рутковская и соавт. убедительно продемонстрировали увеличение концентрации сывороточных провоспалительных маркеров в зависимости от стадии и степени повышения АД, справедливо полагая, что ФНО- $\alpha$  и СРП могут выступать в качестве индикатора органного поражения [5].

П.Г. Шахнович определил ряд показателей метаболического статуса, сывороточный уровень маркеров воспаления у пациентов, страдающих АГ 1–2-й степени, и здоровых лиц. В ходе исследования выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8) и СРП [6].

Работы по изучению роли маркеров воспаления в генезе аритмий у пациентов с АГ малочисленны и носят противоречивый характер.

Вышеприведенные данные определили цель работы: исследовать уровень СРП и ФНО- $\alpha$  при ФП у пациентов с АГ, определить предикторное значение этих маркеров в отношении возникновения аритмий.

## Материал и методы

Обследовано 97 пациентов с АГ, средний возраст составил  $59,6 \pm 11,02$  лет. Из данной когорты 55 человек имели ФП, представленную различными формами – 38 человек с рецидивирующей персистирующей формой и 17 с перманентной (классификация ASC/ACC/AHA, 2010).

Критериями включения были: возраст (40–65 лет), наличие различных форм ФП, наличие АГ I–II стадии вне зависимости от степени повышения АД (по классификации ВОЗ/МОАГ 2007/2011). Группу сравнения составил 21 практически здоровый человек, которые были сопоставимы с пациентами основной группы по возрасту, гендерному составу.

Критериями исключения из исследования являлись: ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, нарушения ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии выше II градации (классификация В. Lown и М. Wolf, 1971 г.; модификация 1975 г. М. Ryan и соавт.), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ф. к. NYHA; вторичный (верифицированный) характер гипертензивного синдрома, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сахарный диабет 1–2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), клапанные пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические (изучение анамнеза, общего статуса, физикальное исследование) и дополнительные методы: исследовались гемограмма, липидограмма, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма, длительное мониторирование ЭКГ с изучением вариабельности ритма сердца [8], проводилась оценка вариабельности АД с помощью суточного мониторирования АД [3, 10], эхокардиография, количественное определение уровней СРП, ФНО- $\alpha$  и фибриногена.

Определялись уровни показателей воспаления: СРП (показатель системного воспаления) и ФНО- $\alpha$  (показатель местного воспаления миокарда). Применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем: “DSL-10-42100” серия 07144-A ООО “Биохиммак” (Москва) – для СРП; и “ProConTNF $\alpha$ ” код K020 ООО “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург) – для ФНО- $\alpha$ . Концентрация ФНО- $\alpha$  не должна превышать 50 пкг/мл, а СРП должен быть в пределах 0,254–10,104 мг/л (по данным фирм производителей).

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

нение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При множественных сравнениях пользовались методом дисперсионного анализа Крускал–Уоллиса (выявление различий в совокупности групп, если их число превышало 2). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Эффективность диагностических тестов, в частности СРП и ФНО- $\alpha$  в отношении такой нозологии, как ФП проводилась по следующим параметрам: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN), индекс диагностической эффективности (ИДЭ), точка разделения, априорные шансы, апостериорные шансы.

Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

## Результаты и обсуждение

Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови была наибольшей у пациентов с мерцанием предсердий во время пароксизма ( $389,06 \pm 191,02$  пкг/мл), что в 7,5 раз выше нормальных величин ФНО- $\alpha$  (до 50 пкг/мл). Величина ФНО- $\alpha$  существенно не отличалась у больных ФП перманентной формы ( $14,81 \pm 1,77$  пкг/мл), при персистирующей форме ФП вне пароксизма ( $14,21 \pm 6,61$  пкг/мл) и в группе пациентов с АГ без аритмии ( $17,96 \pm 13,78$  пкг/мл);  $p > 0,05$ . В группе практически здоровых людей ФНО- $\alpha$  был достоверно ниже, чем у исследуемых пациентов ( $1,16 \pm 0,64$  пкг/мл;  $p = 0,0001$ ), таблица 1.

Выявлены положительные корреляции между длительностью АГ, продолжительностью аритмии и величиной ФНО- $\alpha$  при пароксизме мерцательной аритмии ( $r = 0,7946$ ,  $p = 0,0035$ ;  $r = 0,7159$ ;  $p = 0,0132$ ). Т.е., чем длительнее анамнез АГ и мерцания предсердий, тем более значим прирост уровня ФНО- $\alpha$  во время пароксизма ФП у пациентов с АГ.

Наиболее низкий уровень СРП был определен у пациентов с перманентной формой ФП ( $2,76 \pm 0,22$  мг/л).

Во время пароксизма мерцания предсердий уровень СРП в плазме крови существенно не отличается от такового у пациентов вне пароксизма ФП ( $4,99 \pm 1,82$  и  $4,69 \pm 2,14$  мг/л соответственно;  $p > 0,5$ ).

У пациентов с пароксизмальной формой ФП вне пароксизма с увеличением концентрации СРП наблюдается изменение показателей структурно-функционального состояния миокарда: утолщение стенок миокарда левого желудочка – ЛЖ (задней стенки ЛЖ –  $r = 0,6281$ ;  $p = 0,004$ ; межжелудочковой перегородки –  $r = 0,5424$ ;  $p = 0,0164$ ), увеличение массы (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ( $r = 0,6963$ ,  $p = 0,0009$ ;  $r = 0,5504$ ;  $p = 0,0335$ ), рост конечного систолического размера и объема ЛЖ ( $r = 0,5101$ ;  $p = 0,0256$ ;  $r = 0,5114$ ;  $p = 0,0252$ ).

В процессе изучения была получена достоверная связь повышения ФНО- $\alpha$  с наличием пароксизма мерцания предсердий при АГ. Этот цитокин был в 7,5 раз выше верхней границы нормы, в 25 раз выше, чем при персистирующей форме вне пароксизма ФП и постоянной форме ФП и в 20 раз выше, чем в группе сравнения. Повышение уровня данного цитокина, вероятно, связано с запуском срыва ритма при пароксизмальной форме ФП, что подтверждается данными других исследований [9, 10]. Уровень ФНО- $\alpha$  при перманентной форме, персистирующей форме мерцания предсердий вне пароксизма и в группе сравнения не имел значимых различий. Возможно, значимость показателей воспаления играет большую роль в трансформации синусного ритма в мерцание предсердий. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО- $\alpha 43$  является проявлением рецидива аритмии.

Нами установлено большее нарастание концентрации ФНО- $\alpha$  во время пароксизма ФП у больных при более длительном анамнезе аритмии и АГ. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных, метаболических сдвигов в миокарде способствует гиперэкспрессии цитокина при пароксизме мерцания предсердий. Выявленные нами взаимосвязи между маркерами воспаления и структурно-функциональными показателями при пароксизмальной форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. В литературе также описана связь воспаления и гипертрофии ЛЖ у

Таблица 1

### Сравнительная характеристика показателей иммунного воспаления при АГ

Маркеры воспаления	АГ и перманентная ФП (N=17)	АГ и рецидивирующая ФП (вне пароксизма) (N=20)	АГ и рецидивирующая ФП (пароксизм) (N=18)	АГ без ФП (N=42)	Практически здоровые (N=22)	p
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл (M $\pm$ $\sigma$ )	14,81 $\pm$ 1,77	14,21 $\pm$ 6,61	389,06 $\pm$ 191,02	17,96 $\pm$ 13,78	1,16 $\pm$ 0,64	$p^{1-5} = 0,0001^*$ $p^{1-2} > 0,05^{**}$ $p^{1-4} > 0,05^{**}$ $p^{2-4} > 0,05^{**}$ $p^{2-3} = 0,0001^{**}$ $p^{4-5} = 0,0001^{**}$
СРП, мг/л (M $\pm$ $\sigma$ )	2,76 $\pm$ 0,22	4,69 $\pm$ 2,14	5,72 $\pm$ 2,65	4,99 $\pm$ 1,82	1,36 $\pm$ 0,71	$p^{1-5} = 0,0001^*$ $p^{1-2} > 0,05^{**}$ $p^{1-4} = 0,0038^{**}$ $p^{2-4} > 0,05^{**}$ $p^{2-3} > 0,05^{**}$ $p^{4-5} = 0,0001^{**}$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (критерий Крускал–Уоллиса); \*\* –  $p < 0,05$  (критерий Манна–Уитни);  $p^{1-2}$ — $p^{4-5}$  – сравнение показателей в 2 группах.

пациентов с ФП [12].

В нашем исследовании уровень СРП существенно не изменялся при пароксизме мерцания предсердий. С трансформацией персистирующей формы ФП в перманентную имеет место достоверное снижение его величины. Т.е. наиболее высокий уровень СРП – в группе сравнения, самый низкий – при перманентной форме ФП. СРП широко известен как показатель системного воспаления [4, 7]. Суммируя опубликованные к настоящему времени данные о величине и значении базового уровня СРП, можно констатировать следующее: базовый уровень СРП имеет прогностическое значение – позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта или внезапной сердечной смерти у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь ИБС и АГ).

Настоящее исследование не показывает достоверных различий ФНО- $\alpha$  при перманентной и персистирующей формах ФП. Возможно, структурно-функциональная трансформация миокарда, нарушение нормального систоло-диастолического соотношения при мерцательной аритмии препятствуют выбросу цитокинов в системный кровоток, и, как следствие, снижается синтез СРП. 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, при формировании постоянного мерцания предсердий, включаются несколько механизмов. В этих условиях, согласно существующим представлениям [8, 14], роль воспаления может снижаться.

## Выводы

1. У пациентов с АГ концентрация СРП и ФНО- $\alpha$  достоверно выше, чем у практически здоровых людей.
2. Пароксизм ФП ассоциируется со значительным повышением концентрации ФНО- $\alpha$ . Изменения содержания СРП во время пароксизма мерцания предсердий не выявлено.
3. Уровень СРП обратно коррелирует с тяжестью ФП, и при перманентной ФП этот показатель ниже, чем при пароксизмальной ФП.

## Литература

1. Дешко М.С., Снежницкий В.А. Некоторые биомаркеры дисфункции эндотелия и воспаления при фибрилляции предсердий // *Здравоохранение*. – 2010. – № 2. – С. 12–15.
2. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // *Справочник поликлинического врача*. – 2010. – № 8. – С. 8–10.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – 234 с.
4. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // *Кардиология*. – 2002. – № 7. – С. 53–62.
5. Рутковская Н.В. и др. Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни // *Гипертоническая болезнь*

и вторичные артериальные гипертензии: мат. IV Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2008. – С. 25–26.

6. Шахнович П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.
7. Dernelis 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. – Vol. 56, No. 6. – P. 375–380.
8. Medi C, Hankey G.J., Freedman S.B. Atrial Fibrillation // *Medical J. of Australia*. – 2007. – Vol. 186, No. 4. – P. 197–202.
9. 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.
10. Naoyuki Sata, Naokazu Hamada et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // *Jap. Heart J.* – 2004. – Vol. 45, No. 3. – P. 441–445.
11. Pauletto P., Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, No. 4. – P. 850–853.
12. Rodney H. Falk atrial fibrillation // *New Eng. J. of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, No. 14. – P. 1067–1078.
13. Stumpf C., John S., Jukic J. et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23. – P. 995–1000.
14. 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. – Vol. 20, No. 2. – P. 45–49.

Поступила 22.11.2012

## Сведения об авторах

**Василец Любовь Михайловна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

**Григориади Наталья Евгеньевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей квалификационной категории кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы.

Адрес: 614015, г. Пермь, ул. Куфониная, 20-53.

E-mail: grigoriadinata@mail.ru.

**Карпунина Наталья Сергеевна**, докт. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

**Тарасова Ольга Анатольевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы.

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, 85.

**Ратанова Елена Александровна**, аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.