

УДК 616.12-008.313.2-06:616.12-008.831.1]-
07:616.153.96+578.824.11-037

О.А.Тарасова

E-mail: tao2003@list.ru

С-РЕАКТИВНЫЙ ПРОТЕИН И ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

ГОУ ВПО Пермская государственная
медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера
Росздрава

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся видом наджелудочковой тахикардии и занимает около 30% среди всех нарушений ритма [1]. ФП наблюдается у 0,2–0,6% общего населения, причем с возрастом частота ФП возрастает [2]. В многочисленных работах установлено, что ФП сопровождается артериальную гипертензию (АГ) в

10-15% случаев [1]. ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей. В соответствии с современными концепциями, одно из ведущих мест в патогенезе ФП занимает иммунновоспалительная активация.

Цель работы: изучить параметры воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, определить их предикторное значение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 97 пациентов с АГ (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999/2001гг.) в возрасте от 30 до 65 лет (50,53±8,10 лет), из них 37 женщин (38%) и 60 мужчин (62%). В исследование включались больные АГ без нарушений ритма сердца, с ФП (классификация ASC/ACC/АНА, 2003, 2006гг.).

Критерии исключения из исследования: нарушения ритма сердца по типу частой (более 30 в час) желудочкой экстрасистолией (классификация B.Lowp), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ф. к. NYHA; ишемическая болезнь сердца; вторичный (верифицированный) характер гипертензивного синдрома, уровень креатинина более 150 мкмоль/л; сахарный диабет 1-го и 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма; кардиомиопатии, 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 и дополнительные методы: холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с изучением variability ритма сердца (ВРС) и длительное мониторирование АД (ДМАД), эхокардиографию. Концентрация показателей воспаления: СРП, ФНО-альфа определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем: “DSL-10-42100” серия 07144-A ООО «Биохиммак» (г. Москва) – для СРП; и “ProConTNFα” код K020 ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) – для ФНО-альфа. 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). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, при множественных сравнениях – критерий Крускала–Уоллиса. Для выявления существующих различий по качественным признакам применялся точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции R Спирмана для количественных значений. При $r < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Оценка предикторной ценности проводилась в регрессионной модели пропорционального риска Кокса. При расчете эффективности диагностических тестов учитывались: диагностическая чувствительность (Se), специфичность (Sp), диагностическая точность (ДТ), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN). Так как референтная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, использовался такой параметр, как точка разделения. Точка разделения – величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Превышение этой величины считалось достаточным основанием для качественной оценки. Определялись: преваленс (P), априорные шансы, логарифм правдоподобия (L), апостериорные шансы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследуемые были разделены на 4 группы: больные АГ с НРС по типу перманентной форма ФП (1-я группа); больные АГ с персистирующей рецидивирующей формой ФП, обследованные вне приступа (2-я группа) и во время приступа ФП (4-я группа); больные АГ без НРС (3-я группа). Контрольную группу составляли 22 практически здоровых человека. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту.

Концентрация ФНО-альфа была наибольшей у пациентов с ФП во время пароксизма

($389,06 \pm 191,02$ пкг/мл). Причем чем тяжелее настоящий приступ, тем больше его величина ($p=0,0098$). ФНО-альфа существенно не отличался при ФП перманентной формы ($14,81 \pm 1,77$ пкг/мл), при персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма ($14,21 \pm 6,61$ пкг/мл) и в 3 группе ($17,96 \pm 13,78$ пкг/мл). В контрольной группе ФНО-альфа был статистически значимо ниже, чем у исследуемых пациентов ($1,16 \pm 0,64$ пкг/мл; $p=0,0001$). Концентрация СРП у больных АГ и ФП была статистически значимо ниже, чем в группе больных АГ без НРС ($4,41 \pm 1,98$ мг/л и $5,72 \pm 2,65$ мг/л соответственно; $p=0,037$). Наиболее низкий уровень СРП был определен у больных с перманентной формой ФП ($2,76 \pm 0,22$ мг/л). Во время пароксизма мерцания предсердий уровень СРП существенно не отличается от такового у пациентов вне пароксизма ФП ($4,99 \pm 1,82$ мг/л и $4,69 \pm 2,14$ мг/л соответственно; $p>0,5$). В контрольной группе концентрация СРП была статистически значимо ниже ($1,36 \pm 0,71$ мг/л; $p=0,0001$). При сравнительной оценке показателей воспаления (СРП и ФНО-альфа) между собой не получено статистически значимой взаимосвязи.

При проведении статистической обработки материала были найдены статистически значимые различия между показателями воспаления в зависимости от присутствия и формы аритмии, а также при наличии или отсутствии пароксизма ФП. Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров воспаления в отношении ФП у пациентов с АГ.

Построение модели прогноза возникновения ФП при АГ выполнено на основной группе из 97 пациентов: 42 – АГ без НРС, 55 – АГ с ФП. В многофакторный регрессионный анализ были включены данные анамнеза (стаж АГ), пола, возраста, степени АГ, уровня СОЭ, фибриногена. Независимыми предикторами возникновения ФП при АГ оказался ФНО-альфа ($F=6,13$, $p=0,000023$). Модель прогноза, позволяющая отнести пациента с АГ к группе риска возникновения ФП, имеет вид:

$$Y = 0,29368 + 0,00271 \cdot X_1,$$

где: Y – показатель прогноза, 0,29368 – константный показатель, X_1 – концентрация ФНО-альфа (пкг/мл). При расчете диагностической эффективности выявлено, что повышение ФНО-альфа более 32 пкг/мл ($p=0,001$) сопровождается увеличением риска 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 ФНО-альфа в отношении пароксизма мерцания предсердий оценивалась с учетом анамнеза (стаж АГ и ФП), пола, возраста пациентов, степени АГ,

уровней СОЭ, величины КДР ЛП ($F=7,89$, $p=0,00028$). Модель прогноза имеет вид:

$$Y = 0,06093 + 0,00229 \cdot X_1,$$

где: Y – показатель прогноза, 0,06093 – константный показатель, X_1 – значение ФНО-альфа. Точка разделения по показателю ФНО-альфа для прогнозирования пароксизма ФП находится в диапазоне 50-100 пкг/мл ($p=0,0000$). Анализируя апостериорные шансы, выявили, что при увеличении ФНО-альфа более 44 пкг/мл ($p=0,013$) риск возникновения пароксизма ФП возрастает в 3 раза ($Se=68\%$, $Sp=93\%$, $ID\mathcal{E}=80,5\%$, $DT=79\%$, $PVP=92\%$, $PVN=79\%$).

Модель прогноза развития АГ у практически здоровых строилась на 63 пациентах: 21 – практически здоровый человек, 42 – больные АГ. Мультивариантный регрессионный анализ проводился с включением данных пола, возраста, уровня СОЭ. СРП и ФНО-альфа оказались независимыми предикторами развития АГ у практически здоровых лиц ($F=21,39$, $p=0,000000$). Модель прогноза имеет вид:

$$Y = 0,05 + 0,545 \cdot X_1 + 0,344 \cdot X_2,$$

где: Y – показатель прогноза, 0,05 – константный показатель, X_1 – значение СРП, X_2 – значение ФНО-альфа. Точки разделения для СРП и ФНО-альфа были рассчитаны раздельно: для СРП – 2,2 мг/л ($Se=95\%$, $Sp=95\%$, $PVP=97,5\%$, $PVN=91\%$, $ID\mathcal{E}=95\%$, $DT=95\%$), для ФНО-альфа – 2,3 пкг/мл ($Se=83\%$, $Sp=86\%$, $PVP=92\%$, $PVN=72\%$, $ID\mathcal{E}=84,5\%$, $DT=84\%$). Анализ апостериорных шансов показал, что риск возникновения АГ возрастает в 2 раза при увеличении концентрации СРП более 2,2 мг/л ($p=0,00002$), в 3 раза – при ФНО-альфа более 2,3 пкг/мл ($p=0,0001$).

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-альфа, интерферон), СРП.

В недавних исследованиях сообщалось о связи атеросклероза и воспаления, и использование СРП как провоспалительного критерия в диагностике и оценке атеросклероза было признано [3-4].

В нашем исследовании выявлена более выраженная активность воспаления по уровню изучаемых маркеров у пациентов с АГ при сравнении с практически здоровыми лицами. Учитывая тот факт, что обследуемые значимо не отличались от контрольной группы по возрасту, полу, предрасположенности к вредным привычкам и избыточной массе тела, следует заметить тенденцию к увеличению факторов

воспаления при такой сердечно-сосудистой патологии, как АГ.

Проведенные в середине 90-х годов обширные исследования показали, что величина базового уровня СРП имеет важное практическое значение, так как он непосредственно связан с риском развития тяжелых ССЗ и их осложнений у здоровых лиц [3]. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы по уровню СРП (в пределах 1,1-1,9 мг/л) можно определить низкий риск осложнений. Тогда как концентрация СРП у обследуемых (от 3 до 10 мг/л) – признак вялотекущего воспалительного процесса, который связан с высоким риском ССЗ [4]. При прогнозировании развития АГ у практически здоровых лиц в нашей работе выявлена предикторная ценность уровня СРП и ФНО-альфа. По нашим данным, риск развития АГ у практически здоровых лиц увеличивается в 2 раза при концентрации СРП более 2,2 мг/л, в 3 раза при ФНО-альфа более 2,3 пкг/мл. Исследование американских кардиологов также показало, что повышенный уровень СРП может свидетельствовать о возможности возникновения АГ в среднем через 7,8 лет [5]. Эти данные позже были дополнены Niskanen и соавт. [6], которые выявили, что обследуемые с уровнем СРП более 3,0 мг/л имеют высокий риск развития гипертонической болезни в сравнении с теми, концентрация СРП которых не превышала 1,0 мг/л. Данные наблюдения подтверждают гипотезу, что АГ является проявлением системного воспалительного заболевания.

Между тем следует заметить, что если при развитии ФП на фоне АГ уровень ФНО-альфа значимо выше, чем без аритмии, что не опровергает данных других исследований [7-8], то по показателям СРП и фибриногена мы получили обратную тенденцию. Более того, анализ апостериорных шансов показал, что риск возникновения ФП у пациентов с АГ возрастает в 2,4 раза при уровне ФНО-альфа более 44,0 пкг/мл, тогда как СРП, по нашим данным, не обладает предикторной ценностью. В доступной нам литературе мы встретили результаты работы учёных Вашингтонского университета. В отличие от нас они выявили статистически значимое увеличение СРП при ФП в сравнении с пациентами с синусным ритмом. Однако следует отметить, что участниками данного исследования, в отличие от нашей работы, являлись случайные пациенты, которые имели различные сердечно-сосудистые и внесердечные заболевания [9]. Мы полагаем, что возникшие противоречия между нашими данными и результатами зарубежных исследователей объясняются различным контингентом больных по сердечно-сосудистой патологии.

Вклад воспаления в развитие атеросклероза описан многими исследователями еще в 80-х годах. Так, De Beer F.C. и соавт. показали, что на ранней стадии воспаления СРП является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксидазы. G. Luizzo и соавт. обнаружили, что

уровень СРП повышается у больных с нестабильной стенокардией независимо от повреждения кардиомиоцитов, о чем свидетельствует нормальная концентрация кардиоспецифичных ферментов [10]. Сегодня ставится под сомнение роль СРП в атерогенезе. Wilson P. и его коллеги [11] на основе данных Фремингемского исследования оценили прогностическую роль уровня СРП у здоровых мужчин и женщин. При уровнях СРБ выше 3 мг/л относительный риск был высок (с учетом возраста и пола), однако терял статистическую значимость после поправки на другие факторы риска ССЗ. В свою очередь прогностическая значимость традиционных факторов риска не повышалась при добавлении к модели СРП. Тем не менее, согласно результатам нашего исследования можно предположить, что СРП является более значимым фактором в формировании атеросклероза, нежели АГ.

Мы предполагаем, что ФНО-альфа играет большую роль не в процессе атерогенеза, а ассоциирован с аритмией. В нашем исследовании этот цитокин повышен у пациентов основной группы по сравнению со здоровыми, причем более значимо при ФП. Basaran Y. и соавт. определили повышение данного цитокина (вместе с СРП) при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда с такими осложнениями, как острая НК, аритмия, шок, однако уровень его через 24 ч возвращается к исходному [12]. Такая динамика изменений ФНО-альфа позволяет говорить об острофазовом ответе на повреждения тканей, но нельзя говорить о явном влиянии на процесс атерогенеза. Таким образом, можно заключить, что на развитие мерцательной аритмии при АГ оказывают влияние некие другие факторы, которые опосредованно уменьшают СРП и фибриноген крови. Непосредственная роль ФНО-альфа прослеживается более отчетливо.

В настоящем исследовании было выявлено, что пароксизм мерцательной аритмии ассоциируется с повышением ФНО-альфа. При оценке апостериорных шансов мы определили, что при концентрации ФНО-альфа более 44 пкг/мл риск возникновения пароксизма ФП увеличивается в 3 раза. При этом значимых различий уровня цитокина при рецидивирующей персистирующей и перманентной формах ФП не найдено. Данные результаты предполагают, что увеличение уровня ФНО-альфа, вероятно, связано с запуском аритмии, что подтверждается данными других исследований. Naoyuki Sata и соавт. получили значительное увеличение уровня ФНО-альфа при пароксизме ФП. Подобная тенденция выявлена учеными и в отношении СРП и интерлейкина-6 [7]. Гиперэкспрессия СРП ассоциируется с пароксизмом аритмии, однако в меньшей степени и в нашей работе. Известно, что любой воспалительный процесс влечет за собой повышение белков острой фазы, к которым относится и СРП, в 10-100 раз. ФНО-альфа, продуцируемый макрофагами, также имеет непосредственное отношение к мобилизации клеток макрофагов в очагах инфекции. Не секрет также, что уровень

маркеров воспаления нормализуется через 2 недели после стихания инфекционного процесса. Та же группа японских ученых определила, что СРП, ФНО-альфа и интерлейкин-6 сохраняются повышенными в течение 2 недель после восстановления синусного ритма, тем самым выдвигая предположение о воспалительной теории ФП [7].

Анализ маркеров воспаления после кардиоверсии нами не проводился. Однако оценка маркеров воспаления при различной частоте пароксизмов ФП выявила, что концентрация ФНО-альфа не зависит от периодичности рецидивов мерцания предсердий, тогда как СРП и фибриноген при еженедельных эпизодах аритмии даже ниже, чем при более редких пароксизмах. Закономерной была бы постоянная увеличенная концентрация этих факторов в крови, так как в течение недели воспалительный процесс теоретически не успевает разрешиться. Американские ученые предполагают роль СРП в поддержании персистирования ФП. Более того, результаты указывают на более высокий уровень СРП при перманентной аритмии по сравнению с персистирующей [13]. Наши данные выявляют обратную тенденцию. Возможно, это объясняется тем, что американские коллеги изучали аритмию в популяции, не учитывая тот фон, на котором развивается нарушение ритма сердца. Обследуемые с перманентной ФП в исследовании были старше по возрасту, и большее их число имели ревматические пороки сердца и ДКМП, чем пациенты с персистирующей ФП. Кардиомиопатии и пороки сердца являлись критериями исключения при отборе пациентов в нашей работе.

Кроме того, несмотря на значимые различия параметров воспаления при пароксизме ФП, не получено статистически значимых различий ФНО-альфа у пациентов с рецидивирующей персистирующей ФП в период ремиссии и перманентной формой аритмии. По-видимому, происходит активация маркеров воспаления при мерцательной аритмии с последующим восстановлением до значений, близких исходным. Не исключено, что гиперэкспрессия в первую очередь ФНО-альфа является проявлением рецидива аритмии. Однако воспаление – причина или следствие ФП? – вопрос остается открытым. В экспериментах на животных показано, что с каждым новым рецидивом пароксизм ФП становится длительнее с постепенной трансформацией в постоянное мерцание предсердий [14]. Логично предположить, что если во время пароксизма ФП происходит активация факторов воспаления, то перманентная аритмия должна сопровождаться постоянно высоким уровнем ФНО-альфа, возможно, сочетанным повышением СРП. Наше исследование показало уменьшение концентрации и ФНО-альфа, и СРП при постоянной форме ФП. Мы предполагаем, что такие результаты обусловлены тем набором критериев включения и исключения (заболеваний) для отбора пациентов в исследование, который мы выбрали. Данные литературы представляют исследования факторов воспаления при ФП вследствие различной

сердечно-сосудистой патологии без оценки роли фонового заболевания. Кроме того, в анализируемых нами исследованиях не учитывалась степень миокардиальной недостаточности, что имеет немаловажное значение, т.к. определена роль иммунологической активации в развитии НК.

Пациенты нашего исследования принадлежали к категории легкой и средней степени сердечной недостаточности. Выявление тяжелой НК являлось критерием исключения для формирования более однородной группы. Возможно, этот факт и стал причиной выявления не повышения, а статистически значимого снижения уровня ФНО-альфа при перманентной ФП. Тогда как в многочисленных исследованиях установлено, что увеличение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови нарастает с прогрессированием дисфункции миокарда [15]. Однако выраженная цитокиновая активация наблюдается у больных с тяжелой и прогрессирующей НК, т.е. это относительно позднее событие [16]. S.Vonhof и соавт. убедительно продемонстрировали, что даже на ранних стадиях формирования дисфункции ЛЖ без явных признаков НК у больных можно обнаружить дисбаланс содержания медиаторов воспаления в крови преимущественно за счет снижения уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1b) [17]. Только на следующих этапах развития хронической сердечной недостаточности появляется взаимосвязанное увеличение как про-, так и противовоспалительных цитокинов [17]. Антивоспалительные иммунные маркеры нами не изучались. Определение же повышенной концентрации ФНО-альфа как наиболее «важного» из провоспалительных цитокинов относительно здоровых подтверждает наличие у обследуемых нами пациентов клинически выявляемой НК, но легкой или средней степени тяжести.

Можно также предположить, что снижение уровня ФНО-альфа при перманентной форме ФП связано еще и с появлением и прогрессированием фиброза в миокардиальных клетках, который постепенно начинает превалировать над процессом гипертрофии. Как известно, фиброз – это грубая соединительная ткань, которая не обладает секреторными свойствами. Кроме того, вклад продукции миокардом иммунопептидов в повышение уровня цитокинов в сыворотке ограничен вследствие плохой диффузии цитокинов в коронарный кровоток [18].

Следует заметить, что в нашей работе мы определили снижение уровня СРП не только при постоянной форме ФП, но уже и при рецидивирующем персистирующем мерцании предсердий в период ремиссии по сравнению с пациентами без аритмии. Известно, что СРП – острофазовый белок, который повышается при пароксизме ФП, что мы и выявили в нашем исследовании. Персистирующая тахикардия в период ремиссии и постоянная ФП – хронические состояния, которые не ассоциируются с гиперэкспрессией белков острой фазы. Кроме того, одним из индукторов синтеза СРП является ФНО-альфа [19], который оказался сниженным

у обследуемых нами пациентов с перманентной ФП. Однако помимо миокардиальной продукции ФНО-альфа в экспериментальных исследованиях выявлена внесердечная секреция цитокина – периферическими тканями, скелетной мускулатурой и иммунопродуцирующими органами. Стимулируется она тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающими вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса [20], что имеет место при выраженной НК. В нашей работе пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью исключались из исследования.

Таким образом, 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, в формирование постоянного мерцания предсердий включается несколько механизмов, поэтому, возможно, роль воспаления снижается.

Тем не менее, остается неизвестным, является 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults // JAMA. – 2001. – Vol. 285, №7. – P. 2370-2375.
2. Гуревич М. А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиология. – 2001. - №7. – С. 14-18.
3. Ridker P. M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1813-1818.
4. 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. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992 // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 237-242.
5. Sesso H. D., Buring J. E., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension // JAMA – 2003. – Vol. 290, №22. – P. 2945–2951.
6. Niskanen L., Laaksonen D. E., Nyyssonen K. et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 859–865.
7. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. et al. C-Reactive Protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // Jpn Heart J. - 2004. - Vol. 45, №3. - P. 441-445.
8. 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, №2. - P. 45-49.

9. 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.
10. Liuzzo G., Biasucci L. M., Gallimore J. R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 417-424.
11. Wilson P. W., Nam B. H., Pencina M. et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from Framingham Heart Study // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165, №21. – P. 2454-2456.
12. Basaran Y., Babacan K. F., Ener B. et al. Serum tumor necrosis factor levels in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris // *Angiology*. – 1993. – Vol. 44, №4. – P. 332-337.
13. 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. 2886-2891.
14. Campbell R. W. F. Atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 1998. – Suppl. E. – P. 41-45.
15. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б., Маркин С. С. и др. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца // *Терапевтический архив*. – 2003. – №2.
16. Kubota T., Miyagishima M., Alvares R. J. et al. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and –stage congestive heart failure // *J. Heart Lung Transplant*. – 2003. – Vol.19, №9. – P. 819-824.
17. Volhof S., Brost B., Stille-Siegener M. E. et al. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. – 1998. – Vol. 63, №3. – P. 237-244.
18. Paulus W. J. How are cytokines activated in heart failure? // *Europ. J. Heart Fail.* – 1999. – Vol.1, №4. – P. 309-312.
19. Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // *Кардиология*. – 2002. – №7. – С. 53-62.
20. Adams V., Jiang H., Yu J. et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 33. – P. 959-965.

C–REACTIVE PROTEIN AND FACTOR OF TUMORS-ALPHA NECROSIS IN ATRIAL FIBRILLATION IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS, THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

O.A. Tarassova

SUMMARY

Inflammation markers in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension were investigated and their prognostic value was determined in the study. We studied 97 consecutive patients with atrial fibrillation (permanent, recurrent persistent AF during and without episodes of arrhythmia). It is concluded, that high levels of TNF-a are associated with presence of atrial fibrillation. This cytokine is an independent predictor of atrial fibrillation development and its attack in patients with arterial hypertension. High concentrations of CRP and TNF-a are risk factors of arterial hypertension.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В «СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»!

С целью повышения оперативности взаимодействия между редакцией «СМЖ» и авторами с 2003 г. в каждой рукописи должен указываться электронный адрес (e-mail) лица, ответственного за переписку с редакцией «СМЖ».

Обработка рукописей без e-mail задерживает её публикацию в очередных номерах.

Приоритет в публикации рукописей отдается авторам, имеющим текущую годовую подписку на «СМЖ».

Переписка с авторами осуществляется по e-mail: medicina@tomsk.ru