

ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА НА ГЕМОДИНАМИКУ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России

С целью изучения изменений состояния гемодинамики, уровня в крови эндотоксина и факторов системного воспаления после восстановления синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии у больных персистирующей идиопатической фибрилляцией предсердий обследовано 25 пациентов (мужчин - 16) в возрасте от 39 до 57 лет.

Ключевые слова: персистирующая идиопатическая фибрилляция предсердий, эхокардиография, системное воспаление, мозговой натрийуретический пропептид, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкины.

To study hemodynamic changes, endotoxin blood concentration, and factors of the systemic inflammation after the sinus rhythm recovery using electric cardioversion in patients with persistent idiopathic atrial fibrillation, 25 patients (including 16 men) aged 39 57 years were examined.

Key words: persistent idiopathic atrial fibrillation, echocardiography, systemic inflammation, brain natriuretic pro-peptide, C-reactive protein, tumor necrosis factor α , interleukins.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие связи между фибрилляцией предсердий (ФП) и активностью системного воспаления [2, 11]. Показано, например, что уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных с персистирующей ФП выше, чем у больных с пароксизмальной формой аритмии и в обеих группах выше, чем у пациентов с синусовым ритмом (СР) [10]. Однако вопрос о причинах развития системного воспаления у больных с ФП остается открытым. Не ясно, является ли системное воспаление следствием ФП, или же следствием заболевания, приведшего к развитию аритмии.

Следует отметить, что ФП - не единственная патология сердечно-сосудистой системы, при которой отмечается активация системного воспаления. Известно, например, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается повышением, а ее лечение - снижением содержания в крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) - одного из ключевых участников системного воспаления [1, 4].

Существует гипотеза, согласно которой индуктором системного воспаления при ХСН служит эндотоксин - липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Обусловленное ХСН нарушение кровоснабжения кишечника ведет к развитию дисбиоза, характеризующегося повышением содержания в кишечнике патогенной грамотрицательной микрофлоры [1, 5] и увеличению проницаемости кишечной стенки [8]. Следствием этого становится эндотоксинемия, индуцирующая развитие системного воспаления при ХСН.

Как известно, ФП не только способствует прогрессированию ХСН, но может стать причиной ее развития у лиц без органической патологии сердца [9]. Возникает вопрос, не является ли системное воспаление при ФП следствием аритмогенных гемодинамических нарушений, ведущих к развитию эндотоксине-

мии? Ответ на этот вопрос можно получить, сравнив состояние гемодинамики, выраженность эндотоксинемии и активность системного воспаления на фоне ФП и после восстановления СР. При этом оптимальным объектом для изучения являются больные с идиопатической ФП (ИФП), при которой развитие сердечной недостаточности можно связать только с нарушением сердечного ритма.

Цель работы - изучить изменение состояния гемодинамики, уровня в крови эндотоксина и факторов системного воспаления после восстановления синусового ритма у больных персистирующей идиопатической фибрилляцией предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 25 пациентов (мужчин - 16, женщин - 9) в возрасте от 39 до 57 лет (медиана возраста - 45 лет) с персистирующей формой ФП, которым после соответствующей антикоагулянтной подготовки [3] было проведено успешное восстановление СР с помощью электрической кардиоверсии в условиях кардиологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница, Тверь». В исследование включались больные, у которых не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких и щитовидной железы, что позволило диагностировать ИФП. В исследование не включались лица с ревматическими и другими воспалительными заболеваниями, а также пациенты, у которых по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования на фоне ФП отмечалось нарушение систолической или диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Длительность заболевания у обследованных пациентов варьировала от 3 мес до 7 лет (медиана - 15,0 мес), продолжительность пароксизма ФП на момент кардиоверсии - от 30 до 360 дней (медиана - 70,0 дней). У 2

(8%) пациентов ФП была выявлена впервые, у 9 (36%) ранее отмечалась пароксизмальная форма аритмии, остальным 14 (56%) пациентам от 1 до 5 раз (медиана - 1,5) уже проводилось восстановление СР с помощью электрической или фармакологической кардиоверсии.

До кардиоверсии и после восстановления синусовой функции предсердий (через 1-7 дней после восстановления СР) всем пациентам проводилось ЭхоКГ исследование, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и определение в плазме крови уровня аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), эндотоксина, ФНО- α , СРБ, интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10).

В ходе ЭхоКГ исследования (аппарат EnVisor CD, Philips, Голландия) измерялся максимальный объем левого (ОЛП) и правого (ОПП) предсердия, конечный диастолический объем (КДО) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Состояние диастолической функции желудочков сердца оценивалось по скорости распространения волны раннего диастолического наполнения (V_p), которая измерялась из апикального доступа в режиме цветного М-модального исследования [12]. Диастолическая функция считалась нормальной при V_p более 55 см/с у лиц моложе 50 лет и более 45 см/с в более пожилом возрасте [9]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось как сумма систолического градиента давления на трикуспидальном клапане и давления в правом предсердии (ПП), диастолическое (ДДЛА) - как сумма диастолического градиента давления на клапане легочной артерии (ЛА) и давления в ПП. Градиент давления на клапане рассчитывался по упрощенному уравнению Бернулли, исходя из скорости потока, давление в ПП оценивалось по диаметру нижней полой вены и величине ее спадения на вдохе [9]. Для выполнения ТШХ пациенту предлагалось в течение 6 минут пройти максимально возможную для него дистанцию по размеченному через каждый метр коридору [7].

Уровень NT-proBNP измеряли иммунохроматографическим методом, применяя картриджи и мультифункциональный анализатор DXPRESS (LifeSign, США). Концентрацию эндотоксина определяли хромогенным LAL-тестом по конечной точке, используя тест-систему фирмы Charles River Endosafe® (США). Уровень ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА), применяя тест-системы производства Bender MedSystems® (Австрия). Концентрацию СРБ измеряли ультрачувствительным методом ИФА, используя тест-систему производства ООО «Хема-Медика» (Россия).

Поскольку распределение учитываемых в настоящем исследовании количественных признаков существенно не отличалось от нормального, для определения статистической значимости их изменения после восстановления СР использовался t-критерий Стьюдента для связанных вариантов, а для изучения взаимосвязей между количественными признаками - коэффициент корреляции Пирсона (r_{xy}). Статистическая значимость изменения качественных признаков оценивалась по критерию Мак-Нимара. Все статистики в тексте статьи и в таблице представлены вместе с их 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование включались пациенты с сохраненной систолической и диастолической функцией ЛЖ, однако, у 20 (80%) из них на фоне ФП уровень NT-proBNP в крови был выше 400 пг/мл, то есть превышал границу, позволяющую исключить ХСН. У обследованных пациентов не было коронарной или легочной недостаточности, а также заболеваний опорно-двигательного аппарата, способных ограничить толерантность к физической нагрузке. При этом лишь трое (12%) в течение 6 минут смогли пройти более 550 м. У 18 (72%) пациентов по данным ТШХ имелась ХСН

Таблица 1.

Результаты обследования больных персистирующей фибрилляцией предсердий до и после восстановления синусового ритма, М (95% доверительный интервал)

	Ритм сердца		p
	ФП	СР	
NT-proBNP, пг/мл	791,6 (608,7-974,5)	365,2 (246,9-483,5)	<0,001
ТШХ, м	467 (439-494)	512 (493-531)	<0,001
ФВ, %	58,8 (57,8-59,8)	59,8 (58,6-61,0)	-
$V_{pЛЖ}$, см/с	61,8 (58,1-65,5)	58,3 (55,8-60,8)	-
ОЛП, мл	71,6 (64,2-79,0)	56,5 (51,7-61,3)	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	27,9 (26,8-29,0)	24,9 (24,3-25,5)	<0,001
ДДЛА, мм, рт. ст.	10,8 (9,9-11,7)	9,0 (8,2-9,8)	<0,001
$V_{pПЖ}$, см/с	58,2 (53,9-62,5)	58,5 (55,1-61,9)	-
ОПП, мл	58,2 (52,6-63,8)	48,7 (44,1-53,3)	<0,001
Выпот, %	72,0 (54,4-89,6)	8,0 (2,2-25,0)	<0,001
Эндотоксин, ЕЭ/мл	0,283 (0,259-0,307)	0,201 (0,175-0,227)	<0,001
СРБ, мг/л	5,20 (4,79-5,61)	2,80 (2,55-3,05)	<0,001
ФНО- α , пг/мл	6,07 (4,84-7,30)	4,00 (3,19-4,81)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,10 (5,63-6,57)	3,96 (3,51-4,40)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	17,5 (17,0-17,9)	19,2 (18,3-20,0)	<0,002

где, ФП - фибрилляция предсердий, СР - синусовый ритм, NT-proBNP - аминотерминальный мозговой натрийуретический пропептид, ТШХ - тест 6-минутной ходьбы, ФВ - фракция выброса, $V_{pЛЖ}$ - скорость распространения волны раннего диастолического наполнения левого желудочка, ОЛП - максимальный объем левого предсердия, СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, ДДЛА - , диастолическое давление в легочной артерии, $V_{pПЖ}$ - скорость распространения волны раннего диастолического наполнения правого желудочка, ОПП - максимальный объем правого предсердия, СРБ - С-реактивный белок, ФНО- α - фактор некроза опухолей альфа, ИЛ-6 и ИЛ-10 - интерлейкины 6 и 10.

I, а у 4 (16%) - II функционального класса. При ЭхоКГ исследовании у 18 (72%) пациентов был выявлен перикардиальный выпот, сопровождавшийся сепарацией листков перикарда в среднем на 3,4 (2,8-4,0) мм. Представленные данные свидетельствуют, что выпадение систолической функции предсердий может привести к развитию сердечной недостаточности даже на фоне нормального функционального состояния ЛЖ.

После восстановления СР уровень NT-proBNP в среднем снизился на 426,4 (299,7-553,1) пг/мл, то есть на 54%, дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 45 (30-61) м или на 10% (табл. 1). При этом состояние систолической и диастолической функции ЛЖ практически не изменилось, однако, ОЛП уменьшился в среднем на 15,0 (10,3-19,8) мл (на 21%), СДЛА снизилось на 3,0 (2,3-3,8) мм рт. ст. (на 11%), а ДДЛА - на 1,8 (1,3-2,3) мм рт. ст. (на 17%).

Состояние диастолической функции правого желудочка (ПЖ), судя по средним значениям VpПЖ до и после восстановления СР, также не изменилось, но ОПП уменьшился в среднем на 9,6 (5,4-13,7) мл (на 16%), перикардиальный выпот у 16 пациентов исчез, а у 2 уменьшился до 1 мм.

Исчезновение проявлений сердечной недостаточности после восстановления СР у больных ИФП сопровождалось снижением уровня эндотоксина в крови на 0,082 (0,060-0,104) ЕЭ/мл (на 29%), СРБ - на 2,40 (2,03-2,77) мг/л (46%), ФНО- α - на 2,06 (1,33-2,80) пг/мл (34%), ИЛ-6 - на 2,15 (1,67-2,63) пг/мл (35%). При этом содержание в крови ИЛ-10, обладающего противовоспалительным действием, возросло на 1,77 (0,68-2,69) пг/мл или на 10%.

Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между уровнем NT-proBNP и уровнем эндотоксина в крови: $r_{xy} = 0,81$ (0,69-0,89), $p < 0,001$. Уровень эндотоксина, в свою очередь, коррелировал с уровнем ФНО- α ($r_{xy} = 0,45$ (0,20-0,65), $p < 0,001$), СРБ ($r_{xy} = 0,65$ (0,45-0,78), $p < 0,001$) и ИЛ-10 ($r_{xy} = -0,39$ (0,13-0,60), $p < 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что после восстановления СР у больных ИФП функциональное состояние ЛЖ и состояние диастолической функции ПЖ практически не меняются, однако, толерантность к физической нагрузке возрастает, а уровень NT-proBNP в крови снижается. Это позволяет считать, что уменьшение проявлений сердечной недостаточности после кардиоверсии у больных ИФП связано с восстановлением систолической функции предсердий, то есть с ликвидацией «предсердной недостаточности». Использо-

вание этого термина для характеристики клинического состояния больных с ФП позволяет подчеркнуть роль выпадения систолической функции предсердий в развитии сердечной недостаточности и сконцентрировать внимание врача на решении вопроса о целесообразности восстановления СР.

Восстановление систолической функции ЛП сопровождается уменьшением его объема и снижением давления в ЛА, что указывает на улучшение оттока крови из малого круга кровообращения. Восстановление систолической функции ПП ведет к улучшению оттока крови из большого круга, проявлением чего служит исчезновение или уменьшение перикардиального выпота. Наряду с этим, отмечено достаточно выраженное снижение уровня эндотоксина в крови, что, согласно упоминавшейся выше гипотезе [1], также указывает на уменьшение застойных явлений в большом круге кровообращения.

Следует подчеркнуть, что признаки сердечной недостаточности у обследованных больных носили, в основном, субклинический характер: средний уровень NT-proBNP был выше 400, но ниже 2000 пг/мл, средний показатель ТШХ - на уровне I функционального класса ХСН, сепарация листков перикарда не превышала 6 мм. Однако ликвидация субклинического застоя в большом круге кровообращения сопровождалась достаточно выраженным снижением уровня эндотоксина в крови, что указывает на высокую чувствительность кишечной стенки к нарушению кровоснабжения. Об этом свидетельствует и тесная корреляционная связь между уровнем эндотоксина и NT-proBNP.

Корреляция уровня ФНО- α , СРБ и ИЛ-10 с уровнем эндотоксина в крови является косвенным подтверждением того, что эндотоксин способен стимулировать иммунные реакции не только *in vitro*, но и *in vivo* [6]. Это позволяет связать снижение активности системного воспаления после восстановления СР у больных ИФП с уменьшением эндотоксинемии. Результаты проведенного исследования позволяют считать, что индуктором системного воспаления при ФП служит эндотоксин, поступающий в кровь из кишечника при повышении проницаемости его стенки из-за аритмогенных гемодинамических расстройств. Разумеется, это не более чем гипотеза, требующая подтверждения результатами дальнейших исследований. Таким образом, восстановление синусового ритма у больных идиопатической фибрилляцией предсердий не ведет к улучшению функционального состояния левого желудочка, но сопровождается исчезновением субклинических признаков сердечной недостаточности, уменьшением эндотоксинемии и снижением активности системного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2005. - Т.6, №5. - С. 176-180.
2. Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарпетян Л.Г. Роль
- латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. - 2008. - № 54. - С. 34-41.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. - Москва, 2011. - 84 с.
4. Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. и др. Динамика факторов системного воспаления и аминотер-

минального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. - 2011. - №1. - С. 56-59.

5. Егорова Е.Н., Сергеева С.И., Калинин М.Н. и др. Особенности микробиоценоза кишечника и факторы системного воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2011. - № 5. - С. 72-76.

6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. - СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. - 552 с.

7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2010. - № 1. - С. 4-43.

8. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических

реакций воспаления и артериального давления // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 4. - С. 21-37.

9. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е издание. М., Практика: 2005. - 344 с.

10. Anderson J.L., Maycock C.A., Lappe D. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation // Am J Cardiol 2004; 94: 1255-1259.

11. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation 2003; 108 (24): 3006-3010.

12. Sessoms M.W., Lissauskas J., Kovacs S.J. The left ventricular color M-mode Doppler flow propagation velocity V(p): in vivo comparison of alternative methods including physiologic implications // J Am Soc Echocardiogr 2002; 15(4): 339-348.

ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА НА ГЕМОДИНАМИКУ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.С.Мазур, Е.Н.Егорова, Т.А.Кинах, В.В.Мазур

С целью изучения изменений состояния гемодинамики, уровня в крови эндотоксина и факторов системного воспаления после восстановления синусового ритма (СР) у больных персистирующей идиопатической фибрилляцией предсердий (ИФП) обследовано 25 пациентов (мужчин - 16, женщин - 9) в возрасте от 39 до 57 лет (медиана возраста - 45 лет). До кардиоверсии и через 1-7 дней после восстановления СР всем пациентам проводили эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и определение в плазме крови уровня аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), эндотоксина, ФНО- α , СРБ, интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10). После восстановления СР уровень NT-proBNP в среднем снизился на 426,4 (299,7-553,1) пг/мл, то есть на 54%, дистанция ТШХ увеличилась на 45 (30-61) м или на 10%. Исчезновение проявлений сердечной недостаточности после восстановления СР у больных ИФП сопровождалось снижением уровня эндотоксина в крови на 0,082 (0,060-0,104) ЕД/мл (на 29%), СРБ - на 2,40 (2,03-2,77) мг/л (46%), ФНО- α - на 2,06 (1,33-2,80) пг/мл (34%), ИЛ-6 - на 2,15 (1,67-2,63) пг/мл (35%). При этом содержание в крови ИЛ-10, обладающего противовоспалительным действием, возросло на 1,77 (0,68-2,69) пг/мл или на 10%. Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между уровнем NT-proBNP и уровнем эндотоксина в крови: $r_{xy} = 0,81$ (0,69-0,89), $p < 0,001$. Уровень эндотоксина, в свою очередь, коррелировал с уровнем ФНО- α ($r_{xy} = 0,45$ (0,20-0,65), $p < 0,001$), СРБ ($r_{xy} = 0,65$ (0,45-0,78), $p < 0,001$) и ИЛ-10 ($r_{xy} = -0,39$ (0,13-0,60) $p < 0,005$). Таким образом, восстановление СР у больных ИФП не ведет к улучшению функционального состояния левого желудочка, но сопровождается исчезновением субклинических признаков сердечной недостаточности, уменьшением эндотоксинемии и снижением активности системного воспаления.

EFFECT OF THE SINUS RHYTHM RECOVERY ON HEMODYNAMICS AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC ATRIAL FIBRILLATION

E.S. Mazur, E.N. Egorova, T.A. Kinakh, V.V. Mazur

To study hemodynamic changes, endotoxin blood concentration, and the systemic inflammation factors after the sinus rhythm recovery in patients with persistent idiopathic atrial fibrillation (AF), 25 patients (16 men and 9 women) aged 39-57 years (median: 45 years) were examined. Echocardiography, 6 minute walk test (6' WT) were performed and serum N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT proBNP), endotoxin, TNF α , C-reactive protein, as well as interleukins 6 and 10 (IL 6 and IL 10, respectively) were assessed before the cardioversion and 1-7 days following the sinus rhythm recovery. After the sinus rhythm recovery, NT proBNP fell, on the average, by 426.4 pg/ml (299.7-553.1 pg/ml), i.e. by 54%. The 6' WT distance increased on the average by 45 m (30-61 m), i.e. by 10%. Relief of heart failure symptoms after the sinus rhythm recovery in the patients with idiopathic AF was accompanied by a decrease in the blood endotoxin by 0.082 EU/ml (0.060-0.10 EU/ml), i.e. by 29%; C-reactive protein, by 2.40 mg/l (2.03-2.77 mg/l), i.e. by 46%; TNF α , by 2.06 pg/ml (1.33-2.80 pg/ml), i.e. by 34%; IL 6, by 2.15 pg/ml (1.67-2.63 pg/ml), i.e. by 35%. The level of IL 10, which has an anti-inflammatory effect, rose by 1.77 pg/ml (0.68-2.69 pg/ml), i.e. by 10%. The correlation analysis revealed strong positive correlation between the NT proBNP level and the blood endotoxin concentration [$r_{xy}=0.81$ (0.69-0.89), $p<0.01$]. The endotoxin level, in its turn, correlated with the TNF α level [$r_{xy}=0.45$ (0.20-0.65), $p<0.001$], C reactive protein [$r_{xy}=0.65$ (0.45-0.78), $p<0.001$], and IL 10 [$r_{xy}=-0.39$ (0.13-0.60), $p<0.005$]. Thus, the sinus rhythm recovery in the idiopathic AF patients does not lead to the improvement of the left ventricle function, but is accompanied by elimination of sub-clinical signs of heart failure, decrease in endotoxemia, and decrease in the activity of systemic inflammation.