

ЗНАЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.А. Дедкова, И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, Р.Е. Баталов, Е.В. Борисова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: afe79@mail.ru.

THE IMPORTANCE OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

A.A. Dedkova, I.V. Kologrivova, T.E. Suslova, R.E. Batalov, E.V. Borisova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Проведена оценка уровня С-реактивного белка (СРБ), сывороточного интерлейкина 1 β , фактор некроза опухолей- α у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и разными формами фибрилляции предсердий (ФП). Обследовано 113 человек, средний возраст – 49,6 $\pm$ 2,8 лет с основным диагнозом ИБС. Выявлена связь между уровнем провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС и количеством пароксизмов аритмии. Достоверно показано, что чем выше уровень ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови, тем чаще возникают эпизоды ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, провоспалительные цитокины, воспалительный процесс.

The objective of the study was to estimate the levels of C-reactive protein, serum interleukin 1 β , and tumor necrosis factor- α in patients with coronary heart disease (CHD) and different forms of atrial fibrillation (AF). The study surveyed a total of 113 patients aged 49.6 $\pm$ 2.8 years with a primary diagnosis of coronary artery disease. Data demonstrated a link between the levels of proinflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and the number of seizures and arrhythmias. The study reliably showed that the higher levels of TNF- α and IL-1 β in the serum are associated with the higher frequency of AF episodes.

Key words: atrial fibrillation, proinflammatory cytokines, inflammatory process.

Введение

Согласно современным представлениям, непосредственную роль в патогенезе некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как атеросклероз, сердечная недостаточность, сахарный диабет, играет системная воспалительная активность, о чем свидетельствует повышение содержания общепринятых маркеров воспаления в сыворотке крови [5–7]. На сегодняшний день участие воспалительного процесса в атерогенезе не вызывает сомнений и достоверно доказано на основании многочисленных исследований, в то время как роль воспаления в патогенезе ФП остается дискуссионной [1, 9–13].

В настоящее время ФП является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца (НРС) и составляет почти 30% от всех аритмий. Тем не менее, следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей [10]. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы. Все вышеуказанные факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует аритмия [1, 2]. Возможность развития изучаемого НРС под действием иммунновоспалительных реакций послужила толчком для проведения нашего исследования. Цель работы: оценить уровень СРБ, сывороточного интерлейки-

на 1 β , фактор некроза опухолей- α у пациентов с ИБС и разными формами ФП.

Материал и методы

Обследовано 113 человек (64 мужчины и 49 женщин) в возрасте от 26 до 55 лет (средний возраст – 49,6 $\pm$ 2,8 лет). Для создания более гомогенной группы пациентов в исследование включались больные с основным диагнозом ИБС, из них у 39 диагностирована пароксизмальная ФП (ПФП), у 26 – постоянная форма ФП, у 18 – ИБС без наличия указаний в анамнезе на ФП. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев.

Критериями исключения явились острые хронические воспалительные заболевания или их обострение в течение 2 недель до включения в исследование; тяжелая сердечная недостаточность $\geq$ III функционального класса (ФК) по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); острый коронарный синдром, перенесенный менее 2 мес. назад; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации; некорригированный тиреотоксикоз, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, которая забиралась из вены предплечья, отстаивалась до образования сгустка и центрифугировалась. Полученную сыворотку хранили при температуре –70 °C до определения изучаемых маркеров воспаления.

Определение концентрации интерлейкина-1 β

(ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы ООО “Протеиновый контур”, Санкт-Петербург). СРБ определяли высокочувствительным иммуноферментным методом с нижним порогом чувствительности 0,1 мг/л (“Biomerica”, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Использовали метод Шапиро–Вилкса, критерии Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, точный критерий Фишера; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$. Результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75-й процентиль).

Результаты

Сывороточный уровень СРБ у всех обследованных пациентов был в пределах базовой концентрации (табл. 1). Тем не менее, как при ПФП, так и при постоянной ФП уровень данного показателя был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, статистически значимой разницы с группой пациентов с ИБС без НРС выявлено не было.

Пациенты в нашем исследовании относились к категории легкой степени хронической сердечной недостаточности (ХСН) не более II ФК по NYHA и IIA по классификации Стражеско–Василенко, стабильному течению ИБС, поэтому, по всей видимости, не отмечено повышения уровня СРБ, описанного у лиц с данной патологией.

Содержание провоспалительных цитокинов отличалось в разных клинических группах и было наибольшим при ПФП (табл. 2). Следует отметить, что забор крови у пациентов с ПФП производился в межприступный период на фоне синусового ритма. Концентрация ИЛ-1 β изменялась наиболее значительно. При ПФП верхний квартиль концентрации ИЛ-1 β составил 391,6 пг/мл при верхней допустимой границе 50 пг/мл. В целом при ПФП значения концентрации данного цитокина значимо отличались от группы здоровых добровольцев ($p=0,005$). Концентрация ФНО- α при ПФП была также выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). При ПФП медиана превышала медиану в группе здоровых доноров в 3,8 раз. При постоянной ФП концентрация провоспалительных цитокинов отличалась от контрольной группы незначимо ($p=0,06$ и $p=0,26$ для ФНО- α и ИЛ-1 β соответственно). Содержание ИЛ-1 β превышало верхнюю границу допустимых значений лишь в 7,7% (у 2 из 26 пациентов), а содержание ФНО- α – в 15,4% случаев (у 4 из 26 пациентов). В соответствии с полученными результатами, при ПФП концентрация провоспалительных цитокинов была увеличена, в то время как при постоянной ФП ни

содержание ИЛ-1 β , ни ФНО- α не было повышенным. В группе пациентов с ИБС выявлялось увеличение содержания провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой, однако их уровень не превышал допустимые значения и был значимо ниже, чем у пациентов с ФП.

Для установления возможной взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сочетании с ПФП и количеством пароксизмов аритмии в месяц был выполнен корреляционный анализ по Спирмену, итогом которого явилось определение умеренной прямой корреляции между уровнем провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1 β и количеством пароксизмов ФП в месяц ($r=0,38$, $p=0,0164$ для ФНО- α и $r=0,32$, $p=0,05$ для ИЛ-1 β), рисунок 1.

Данных о статистически значимой взаимосвязи между маркерами воспаления в сыворотке крови и стажем аритмии у этого контингента пациентов не получено ($p > 0,2$), рисунок 2.

Обсуждение

Несмотря на широкое распространение ФП, механизмы, лежащие в основе этой аритмии и способствующие ее прогрессированию, остаются недостаточно изученными. Большое внимание уделяется исследованию электрофизиологических процессов, протекающих в предсердиях, в то время как клеточно-молекулярные механизмы, лежащие в основе указанного вида НРС, вызывают ряд вопросов [1, 3].

Для оценки роли компонентов воспаления в патогенезе ФП нами проведено определение высокочувствительным методом ИФА уровня СРБ в сыворотке крови у

Таблица 1

Концентрация С-реактивного белка у обследованных пациентов, Me (Q_1 – Q_3)

Обследованные группы	Концентрация С-реактивного белка, мг/л
Контрольная группа (n=30)	0,28 (0,13–0,45)
Пациенты с ИБС и ПФП (n=39)	1,10 (0,50–2,30) $p=0,00008$
Пациенты с ИБС и постоянной ФП (n=26)	0,86 (0,45–1,08) $p=0,012$
Пациенты с ИБС без аритмии (n=18)	0,42 (0,10–1,05) $p=0,39$

Примечание: Me – медиана; Q_1 – 25-й процентиль; Q_3 – 75-й процентиль; p – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; n – число обследованных.

Таблица 2

Концентрация провоспалительных цитокинов у обследованных пациентов, Me (Q_1 – Q_3)

Обследованные группы	Концентрация фактора некроза опухолей- α , пг/мл	Концентрация интерлейкина-1 β , пг/мл
Контрольная группа (n=30)	6,02 (3,02–17,62)	1,09 (0,001–20,08)
Пациенты с ИБС и ПФП (n=39)	23,1 (18,94–45,09) $p=0,005$	48,5 (23,87–391,6) $p=0,005$
Пациенты с ИБС и постоянной ФП (n=26)	19,41 (11,72–157,68) $p=0,06$	18,9 (6,73–416,3) $p=0,26$
Пациенты с ИБС без аритмии (n=18)	9,29 (5,20–19,44) $p=0,08$	5,99 (4,81–12,55) $p=0,056$

Примечание: Me – медиана; Q_1 – 25-й процентиль; Q_3 – 75-й процентиль; p – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; n – число обследованных.

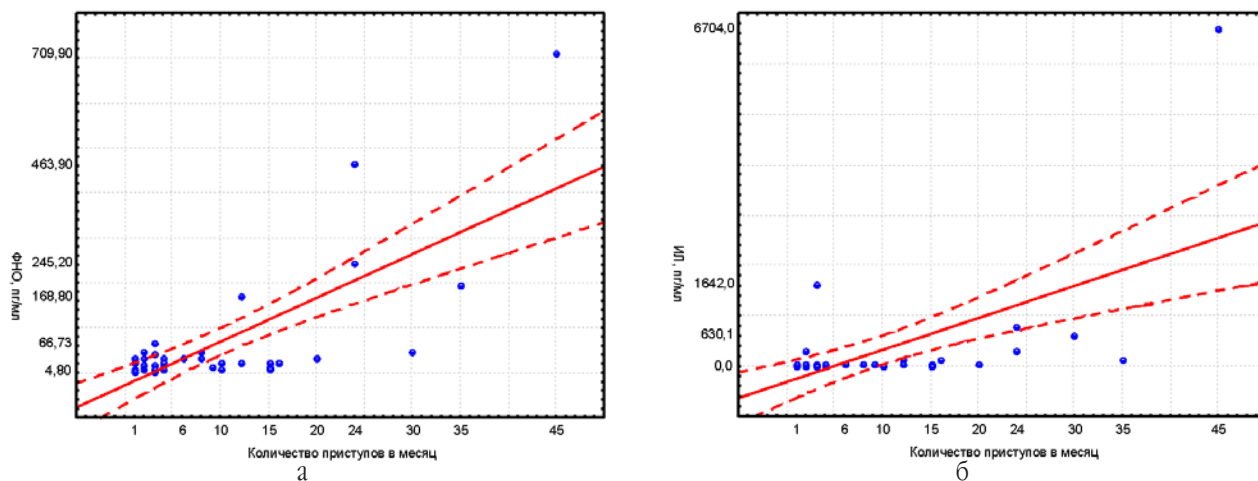


Рис. 1. Взаимосвязь между провоспалительными цитокинами и количеством пароксизмов ФП в месяц (n=39): а) – взаимосвязь ФНО-α и количества пароксизмов ФП в месяц ($r=0,38$, $p=0,0164$); б) – взаимосвязь ИЛ-1β и количества пароксизмов ФП в месяц ($r=0,32$, $p=0,05$)

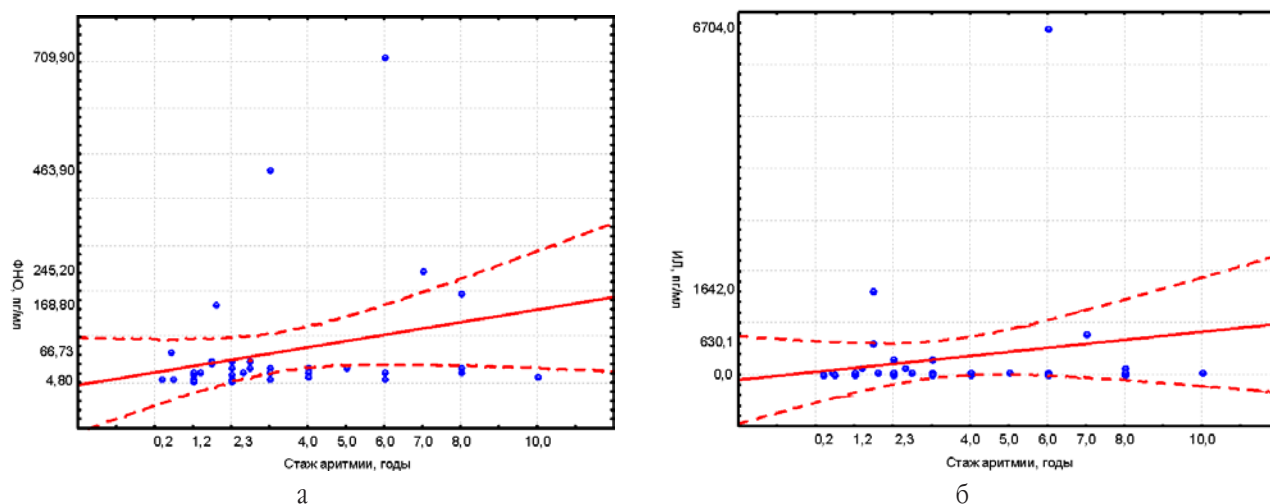


Рис. 2. Корреляционный анализ между провоспалительными цитокинами и стажем ФП (n=39): а) ФНО-α и стаж аритмии ($r=0,19$, $p=0,2370$); б) ИЛ-1β и стаж аритмии ($r=0,11$, $p=0,5196$)

пациентов с разными формами ФП, а также лиц из группы контроля и группы сравнения. Этот показатель является признанным и наиболее чувствительным индикатором воспаления [1].

По нашим данным, повышения уровня СРБ выше допустимых значений не получено, однако в группах пациентов с ФП уровень СРБ был значимо выше по сравнению с группой контроля, причем при ПФП он был наиболее высоким. Весьма долго диагностическое значение СРБ соотносили с показателями, превышающими 5 мг/л. Использование высокочувствительных методов определения СРБ увеличило чувствительность в 10 раз. Современные высокочувствительные методы позволяют определять концентрации СРБ, которые раньше считались «нормальными», сейчас такие концентрации называют базовыми. Базовая концентрация СРБ – это тот его уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболе-

вания. При базовой концентрации меньше 1 мг/л риск сосудистых осложнений минимальный, при 1,1–1,9 мг/л – низкий, при 2,0–2,9 мг/л – умеренный, более 3 мг/л – высокий.

Однако исследование уровня СРБ в сыворотке крови не является специфичным маркером воспаления и не может указывать на воспалительный процесс, протекающий непосредственно в сердечной мышце. Более показательным является определение содержания провоспалительных цитокинов, для которых при определенных патологических состояниях продемонстрирована вероятность продукции непосредственно в сердце [3, 7].

В группе пациентов с ИБС нами выявлено повышенное содержание провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой, однако их уровень не превышал допустимые значения и был значимо ниже, чем в группах пациентов с аритмией. У лиц с ФП концентрация ИЛ-1β изменялась наиболее значительно. В целом при ПФП значение указанного цитокина статистически

значимо отличалось от группы здоровых добровольцев ($p=0,005$). Концентрация ФНО- α при ПФП также была значимо выше по сравнению с группой контроля ($p=0,005$). При постоянной ФП уровень провоспалительных цитокинов отличался от контрольной группы не достоверно ($p=0,06$ и $p=0,26$ для ФНО- α и ИЛ-1 β соответственно), таблица 4.

Выявлена связь между уровнем провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС и ПФП и количеством пароксизмов аритмии. Достоверно показано, что чем выше уровень ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови, тем чаще возникают эпизоды ФП. При постоянной ФП концентрация провоспалительных цитокинов отличалась от контрольной группы не значимо. В группе пациентов с ИБС выявлено увеличение содержания провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой, однако их уровень не превышал допустимые показатели и был значительно ниже, чем у пациентов с ФП.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об участии компонентов воспаления в патогенезе ФП, что помогает существенно расширить научные представления о механизмах возникновения и поддержания изучаемой аритмии. Полученные сведения могут быть использованы с целью оптимизации диагностики ФП, а также являться основанием для разработки новых подходов к лечению пациентов с данной патологией.

Выводы

1. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП в период сохранения синусового ритма может указывать на непосредственное участие процессов субклинического воспаления в патогенезе изучаемой аритмии.
2. Прямая зависимость между сывороточным уровнем провоспалительных цитокинов и частотой пароксизмов ФП у пациентов с ИБС демонстрирует неотъемлемую роль воспалительных реакций в патогенезе данного вида НРС.

Литература

1. Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарпетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2008. – № 54. – С. 34–41.
2. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.
3. Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 60. – С. 49–53.
4. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. – СПб.: Элби-СПб., 2005. – 288 с.
5. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. и др. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.
6. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Consilium Medicum [Электронный ресурс]. – 2000. – Т. 1, № 4. – URL: <http://www.consilium-medicum.com> (дата обращения 17.02.2015).
7. Насонов Е.Л. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы [Электронный ресурс] // Рус. мед. журнал. – 2007. – URL: <http://www.rmj.ru> (дата обращения 17.02.2015).
8. Сапожниченко Л.В. Роль воспаления у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Укр. тер. журнал. – 2007. – № 2. – С. 32–35.
9. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий // Врач. – 2007. – № 1(16). – С. 49–53.
10. Тарасова О.А. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, их прогностическая значимость: дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 168 с.
11. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 18–23.
12. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 136–149.
13. Psychari S.N., Apostouli T.S., Sinos L. et al. Relation of C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 764–767.

Поступила 20.02.2015

Сведения об авторах

Дедкова Анна Александровна, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: afe79@mail.ru.

Кологривова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

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

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

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

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

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

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

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

Борисова Елена Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии

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

E-mail: evb08@mail.ru.