

УДК 616.12-008.313-039.31-07:577.112

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ МАРКЕР ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

З. С. Вашакідзе

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проанализированы клинико-anamnesticheskie и биохимические данные у больных с пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляции предсердий. Выявлено отличие по содержанию С-реактивного белка при разных формах ФП, а также по длительности анамнеза заболевания и продолжительности приступа. Высокий уровень СРБ является маркером неблагоприятного прогноза и связан с развитием осложнений в виде срыва синусового ритма и со снижением систолической функции сердца.

С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК ЯК ПРОЗАПАЛЬНИЙ МАРКЕР ПРИ ФІБРИЛЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

З. С. Вашакідзе

Проаналізовано клініко-анамнестичні та біохімічні дані у хворих із пароксизмальною/персистуючою формою фібриляції передсердь. Виявлено відмінність за вмістом С-реактивного білка при різних формах ФП, а також за тривалістю анамнезу захворювання і нападу. Високий рівень СРБ є маркером несприятливого прогнозу і пов'язується з розвитком ускладнень у вигляді зриву синусового ритму і зі зниженням систолічної функції серця.

C-REACTIVE PROTEIN AS A PROINFLAMMATORY MARKER FOR ATRIAL FIBRILLATION

Z. S. Vashakidze

We analyzed the clinical-anamnesic and biochemical data in patients with paroxysmal/persistent form of atrial fibrillation. Spotted difference in content of C-reactive protein in various forms of AF as well as the duration of the history of the disease and the duration of the attack. Temple CRP is a marker of poor prognosis and contacts to the development of complications in the form of disruption of sinus rhythm and with a decrease in systolic heart function.

В последние годы внимание исследователей привлекла гипотеза о роли воспалительного компонента в генезе фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2, 7]. Предположительно, воспалительный процесс инициирует «предсердный миокардит» с соответствующими электрофизиологическими и структурными изменениями, которые и вызывают манифестацию пароксизма фибрилляции предсердий. Активированные моноциты и макрофаги стимулируют выработку цитокинов и внутриклеточных полипептидов (интерлейкины 1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , галектины и др.), которые запускают воспалительный каскад и выработку острофазовых белков. Одним из универсальных и широко изучаемых острофазовых показателей является С-реактивный белок (СРБ) [5]. Считают, что повышенная продукция СРБ при ФП является

маркером воспалительной инфильтрации кардиомиоцитов, их некроза и развития фиброза в предсердиях. При определении концентрации СРБ можно получить данные о нестабильности клинического течения заболевания и выраженности воспалительных процессов в миокарде предсердий [9].

В последнее время определение базового уровня высокочувствительного СРБ считается важным маркером сердечно-сосудистого риска и независимым предиктором внезапной сердечной смерти как среди практически здоровых лиц, так и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. По своей природе С-реактивный белок является белком острой фазы воспаления. Он синтезируется в печени, главным индуктором его синтеза является интерлейкин 6, другие провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 и фактор

некроза опухоли- α косвенно участвуют в регуляции синтеза СРБ.

Несколько больших многоцентровых исследований продемонстрировали взаимосвязь между повышенным уровнем СРБ и риском развития сердечно-сосудистых событий. Chung и соавторы одни из первых обнаружили линейную зависимость между уровнем С-реактивного белка и риском развития ФП [4]. В проведенном авторами исследовании исходный уровень СРБ был более чем в 2 раза выше, чем у обследованных контрольной группы без ФП. В дальнейшем установили, что у пациентов с персистирующей формой аритмии исходный уровень СРБ выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой [6]. Также есть данные, что повышенный уровень данного показателя у пациентов с синусовым ритмом является предиктором развития пароксизмов ФП в будущем [4].

Длительное время считали, что клинически значимым является повышение концентрации С-реактивного белка выше 5 мг/л, при значениях ниже этой величины предполагали отсутствие системного воспалительного ответа. Затем было показано, что значения концентрации СРБ, превышающие 3 мг/л, являются неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с риском сосудистых осложнений у практически здоровых людей и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим были разработаны ультрачувствительные тест-системы и наборы реактивов, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов

с иммобилизацией антител на частицах латекса. Эти методы имеют приблизительно в 10 раз больше аналитическую чувствительность, по сравнению с традиционными, и позволяют регистрировать минимальные колебания концентрации С-реактивного белка в крови, даже в пределах «традиционных» референтных величин.

С разработкой ультрачувствительных тест-систем связано появление в клинической практике термина «базовый уровень СРБ» — концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, стабильно выявляемой у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня С-реактивного белка используют методы высокочувствительного анализа. Величина базового уровня С-реактивного белка имеет важное практическое значение, так как непосредственно связана с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений — инфаркта миокарда и инсульта. При концентрации СРБ в крови ниже 1 мг/л риск развития сосудистых осложнений минимальный; 1,1-1,9 мг/л — низкий; 2,0-2,9 мг/л — умеренный; более 3 мг/л — высокий. Показано, что повышение С-реактивного белка в интервале концентраций >10 мг/л и близких к верхней границе нормы значений свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений [7, 8].

Цель работы — определение связи между клинико-анамнестическими данными, исходным уровнем С-реактивного белка и

Таблица 1

**Клинико-анамнестические показатели и уровень содержания СРБ
у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП**

Показатели в целом по группе	Ср. уровень или % (n=93)	Ср. уровень СРБ, (мг/л)
АГ	62 (66,67)	8,26 $\pm$ 0,95
АГ 3ст.	22 (23,66)	11,30 $\pm$ 1,43
ИБС	27 (29,03)	6,81 $\pm$ 1,24
Инфаркт миокарда в анамнезе	13 (13,98)	4,26 $\pm$ 1,69
Инсульт в анамнезе	9 (9,68)	6,08 $\pm$ 2,51
СД	13 (13,98)	3,84 $\pm$ 1,09
СН (по NYHA)	34 (36,56)	10,26 $\pm$ 1,38
СН IIIФК	15 (16,13)	13,43 $\pm$ 1,84
Пароксизмальная ФП	23 (24,73)	5,22 $\pm$ 1,14
Персистирующая ФП	58 (62,37)	9,04 $\pm$ 1,05

Таблица 2

Сравнительные данные групп с различным уровнем СРБ

Показатели	Все пациенты (n=93)	СРБ <1 мг/л (n=17)	СРБ от 1 до 3 мг/л (n=25)	СРБ от 3 до 10 мг/л (n=18)	СРБ >10 мг/л (n=33)	p-value
Пароксизмальная ФП	23 (24,73%)	5 (21,73%)	8 (34,78%)	5 (31,73%)	5 (21,73%)	p<0,04*
Персистирующая ФП	58 (62,37%)	9 (15,52%)	12 (20,69%)	10 (17,24%)	27 (46,55%)	
Мужчины	64 (68,82%)	11 (17,19%)	21 (32,81%)	14 (21,88%)	18 (28,13%)	p<0,442
Женщины	29 (31,18%)	6 (20,69%)	4 (13,79%)	4 (13,79%)	15 (51,72%)	
ФП с ИБС	27 (29,03%)	2 (18,52%)	8 (29,63%)	4 (14,81%)	13 (37,04%)	p<0,044*
ФП без ИБС	66 (70,97%)	12 (18,18%)	17 (25,76%)	17 (25,76%)	22 (33,33%)	
ФП с СН	29 (31,18%)	2 (6,90%)	4 (13,79%)	8 (27,59%)	15 (51,72%)	p<0,015*
ФП без СН	64 (68,82%)	15 (23,44%)	21 (32,81%)	10 (15,63%)	18 (28,13%)	
СН 1 ст.	10 (10,75%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	p<0,007*
СН 2 ст.	5 (5,38%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
СН 3 ст.	14 (15,05%)	0 (0%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)	11 (78,57%)	
СН с сохраненной систолической функцией	17 (18,28%)	2 (11,76%)	2 (11,76%)	5 (29,41%)	8 (47,06%)	p<0,035*
Систолический вариант СН	12 (18,28%)	0 (0%)	2 (16,67%)	3 (25,0%)	7 (78,33%)	
АГ	62 (66,67%)	10 (16,13%)	13 (20,97%)	14 (22,58%)	25 (40,32%)	p<0,034*
Без АГ	31 (33,33%)	7 (22,58%)	11 (35,48%)	4 (12,90%)	9 (29,03%)	
Гр. с благоприятным прогнозом	40 (43,01%)	13 (32,5%)	9 (22,50%)	7 (17,50%)	11 (27,50%)	p<0,009*
Гр. с неблагоприятным прогнозом	53 (56,99%)	4 (7,55%)	16 (30,19%)	13 (24,53%)	20 (37,74%)	
ФП с СД	13 (13,98%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	10 (76,92%)	—	p<1,0
ФП без СД	13 (13,98%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	10 (76,92%)	—	

Примечание: $p^* \leq 0,05$

клиническим течением пароксизмальной/персистирующей ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 93 человека с пароксизмальной и персистирующей формой мерцательной аритмии (64 мужчины (68,82 %) и 29 женщин (31,18 %), средний возраст — $59,88 \pm 1,21$ лет. Всем больным проводили клиническое обследование, биохимический анализ крови для определения уровня высокочувствительного СРБ в сыворотке крови методом иммуно-ферментного анализа. Определение уровня СРБ производили с использованием набора фирмы DRG International Inc, USA. Все пациенты были повторно обследованы после 6 мес. исследования (табл. 1).

Критериями исключения были клапанные пороки сердца, острый коронарный синдром, нарушение функции щитовидной железы, онкологические заболевания, сердечная недостаточность IV класса (по NYHA). Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали базисную терапию (гипотензивные препараты, антиаритмики, антикоагулянты, при наличии показаний — статины).

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm s$), для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимым при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня СРБ при ФП показало, что содержание показателя колеблется от 0,08 до 25,12 мг/л, что в среднем составляет $7,16 \pm 0,78$ мг/л (табл. 1). При этом средний уровень СРБ у женщин был $8,06 \pm 1,51$ мг/л, у мужчин — $6,76 \pm 0,90$ мг/л, ($p < 0,442$). При анализе уровня показателей, в зависимости от возраста, достоверные различия не установлены: у больных < 60 лет уровень СРБ был $6,96 \pm 1,17$ мг/л, у больных > 60 лет — $7,34 \pm 1,05$ мг/л, ($p < 0,806$).

Нами проведен более детальный анализ уровня СРБ у больных с ФП (табл. 1).

Установлено, что длительность анамнеза ФП достоверно влияет на уровень СРБ. Мы получили статистически достоверное различие уровня показателя между группой больных с анамнезом ФП < 1 и от 1-го до 5-ти лет ($p < 0,004$; $4,07 \pm 1,25$ мг/л и $9,70 \pm 1,65$ мг/л соответственно). У лиц без клинического проявления СН уровень СРБ — $6,27 \pm 0,88$ мг/л, а при СН — $10,26 \pm 1,38$ мг/л ($p < 0,015$). Отмечена зависимость уровня СРБ от варианта СН. У больных с сохраненной ФП уровень показателя составил $5,96 \pm 0,72$ мг/л, в то время как при сниженной систолической функции составил $9,09 \pm 1,71$ мг/л, ($p < 0,035$).

В нашем исследовании, в зависимости от уровня СРБ, больных условно разделили на 4 группы: первая группа с уровнем показателя менее 1 мг/л, вторая группа с уровнем СРБ от 1 до 3 мг/л, 3 группа с уровнем СРБ от 3 до 10 мг/л и 4 группа больных с уровнем СРБ более 10 мг/л (табл. 2).

Установлены достоверные отличия в зависимости от формы ФП: частота персистирующей ФП достоверно выше у больных с более высоким содержанием базисного уровня СРБ. Сравнительный анализ отличий между группами также показал, что в группу с минимальным содержанием СРБ вошли пациенты, у которых частота сердечно-сосудистых событий в анамнезе была достоверно меньше.

В зависимости от течения заболевания, больные условно были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с благоприятным течением заболевания, а во вторую группу вошли больные с неблагоприятным прогнозом. Представляют интерес данные, свидетельствующие о прогностическом значении уровня СРБ. В группе больных с благоприятным прогнозом уровень СРБ за 6 мес. исследования снизился на 63 % ($p < 0,004$), а при неблагоприятном прогнозе — всего на 9,84 %, ($p < 0,595$). Следует отметить, что у больных с благоприятным прогнозом достоверно чаще минимальный уровень СРБ, тогда как при неблагоприятном прогнозе уровень показателя достоверно выше у большинства больных.

ВЫВОДЫ

1. По концентрации СРБ пациенты с пароксизмальным и персистирующим течением ФП достоверно отличаются. У больных с более высоким содержанием базисного

уровня СРБ достоверно часто встречается персистирующая форма аритмии. При продолжении приступа ФП более 7 дней уровень СРБ у больных достоверно увеличивается.

2. У больных с длительностью анамнеза ФП более 5-ти лет отмечается более высокое содержание провоспалительного маркера.
3. При ФП у пациентов с минимальным уровнем СРБ частота сердечно-сосудистых событий в анамнезе была достоверно меньше. Наличие у больных с ФП АГ, ИБС и СН сопровождается достоверно более высоким содержанием СРБ.
4. При более тяжелом течении АГ и СН у больных с ФП уровень СРБ достоверно

повышается. При высоких концентрациях данного показателя прогноз заболевания считается неблагоприятным, так как повышение концентрации связано с развитием осложнений в виде срыва ритма и снижения систолической функции сердца.

Определение СРБ у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП имеет достоверное прогностическое значение, так как высокое содержание данного показателя ассоциировано с возникновением новых срывов синусового ритма, клиническими осложнениями и более тяжелым течением сопутствующих фоновых заболеваний, что подтверждает *перспективность* данного метода исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г. В. Мерцательная аритмия: современное состояние проблемы / Г. В. Дзяк, С. П. Локшин // Междунар. мед. журн. — 2007. — № 6. — С. 27–32.
2. Сичов О. С. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) / О. С. Сичов, Г. М. Солов'ян, О. В. Срібна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 37–42.
3. Сеидова Г. Б. С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца у женщин в пре- и постменопаузе // Вестн. аритмол. — 2006. — № 41. — С. 47–50.
4. Chung M. K. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M. K. Chung, D. O. Martin [et al.] // Circulation. — 2001. — № 104. — P. 2886–2891.
5. Conen D. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women / D. Conen, P. M. Ridker, B. M. Everett [et al.]. // Eur. Heart J. — 2010. — № 31. — P. 1730–1736.
6. Efremidis M. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation / M. Efremidis, I. P. Alexanian, D. Oikonomou // Can. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 25, № 4. — P. 119–124.
7. Issac T. T. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. / T. T. Issac, H. Dokainish, N. Lakkis // J. Am. Cardiol. — 2007. — № 50 — P. 2021–2028.
8. Korantzopoulos P. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / P. Korantzopoulos, K. Kalantzi, K. Siogas [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2008. — Vol. 31. — P. 1272–1276.
9. Milting H. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices / H. Milting, P. Ellinghaus, M. Seewald [et al.]. // J. Heart Lung Transplant. — 2008. — № 27. — P. 589–596.