



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

## Діагностичне значення маркерів запалення при когнітивних розладах у пацієнтів з фібриляцією передсердь

**Мета** — оцінити клініко-діагностичне значення концентрації С-реактивного білка (С-РБ), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі різних клінічних форм фібриляції передсердь (ФП).

**Матеріали і методи.** Обстежено 56 осіб з фібриляцією передсердь (середній вік —  $(54,2 \pm 4,8)$  року). Сформовано три групи пацієнтів: з постійною та персистентною (під час пароксизму) формою ФП і без аритмії на тлі ішемічної хвороби серця. В усіх пацієнтів визначали вміст С-РБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6. За допомогою нейропсихологічних методик виявлено когнітивні розлади у 42 пацієнтів та встановлено їх кореляційні зв'язки з результатами нейропсихологічного тестування.

**Результати.** Пароксизми ФП супроводжувалися значним підвищенням концентрації ФНП- $\alpha$ , С-РБ і ІЛ-6 порівняно з пацієнтами з постійною формою ФП і без аритмії. За результатами тесту Mini-Mental State Examination (MMSE) вірогідно нижчу кількість балів мали пацієнти з ФП порівняно з контрольною групою. У пацієнтів контрольної групи вірогідні кореляційні зв'язки між ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 виявлено з показниками MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять. За наявності когнітивних розладів кореляційні зв'язки встановлено між ФНП- $\alpha$  і результатами за MMSE та проби Шульте. Достовірні кореляційні зв'язки виявлено також між вмістом С-РБ і результатами за MMSE та проби Шульте.

**Висновки.** Підвищення вмісту маркерів запалення — незалежний предиктор виникнення когнітивних розладів у пацієнтів з ФП. Установлено кореляційні взаємозв'язки між когнітивними розладами та рівнем маркерів запалення.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, когнітивні розлади, цитокіни, С-реактивний білок.

Зростання частоти розладів когнітивних функцій унаслідок збільшення частки осіб похилого віку в популяції — одна з актуальних медико-соціальних проблем [3—5, 7]. У численних наукових працях підкреслюють, що фібриляція передсердь (ФП) — основний чинник ризику розвитку судинних когнітивних розладів (КР), який коригується.

Фібриляція передсердь — найчастіший вид надшлуночкової тахіаритмії (близько 30% випадків порушень ритму) [8]. ФП реєструють у 0,2—0,6% населення, причому з віком частота її зростає [1]. ФП досі є невирішеною проблемою для практичних лікарів і дослідників. Виникнення ФП у абсолютній

більшості випадків супроводжується зниженням якості життя хворих. При постійній її формі це обумовлено переважно зменшенням толерантності до фізичного навантаження внаслідок наростання явищ серцевої недостатності або зниження ефективності коронарного кровотоку. Особливе значення чинник підвищеної тривожності має у хворих з персистентною або пароксизмальною формою ФП унаслідок усвідомленого або підсвідомого очікування розвитку чергового пароксизму [9, 12].

Нині як у вітчизняній, так і у зарубіжній літературі, особливу увагу приділяють ролі прозапальних цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) у патогенезі та становленні ФП. Відомо, що запальний процес су-

© С. М. Стадник, 2013

проводжує зміни у багатьох органах та системах, розташованих далеко від вогнища запалення. Ці системні вияви є гострофазовою відповіддю як на негайні, так і на хронічні розлади. Під гострофазовою відповіддю розуміють неспецифічний фізіологічний та біохімічний дисбаланс, який призводить до ушкодження тканин і запальної інфільтрації. Зокрема відзначають вироблення великої кількості білків гострої фази та цитокінів. Гострофазові білки, наприклад С-реактивний білок (С-РБ), — це речовини, концентрація яких у плазмі крові змінюється під дією запальної агресії; цитокіни — білково-пептидні чинники, які продукують активовані клітини. Більшість цитокінів мають багато джерел і точок прикладання і виконують багато функцій. Цитокіни, які виділяються у відповідь на запальний процес, стимулюють секрецію білків гострої фази [11, 13].

Судинні КР розглядають як додементну форму при хронічній цереброваскулярній недостатності [2—4]. У науковій літературі недостатньо висвітлено особливості ранніх КР при ФП, що спонукає до пошуку специфічних неврологічних, нейропсихологічних та імунобіохімічних маркерів [10, 15], а також можливості лабораторної діагностики КР.

Видається доцільним установити взаємозв'язок неврологічної симптоматики не лише з показниками нейропсихологічного тестування, а й зі змінами активності маркерів запалення, які відіграють важливу роль у патогенезі як ФП, так і судинних КР. Хронічна ішемізація головного мозку, спричинена ФП, активує мікрогліальні клітини, що призводить до індукції місцевої запальної відповіді за участю цитокінів. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які беруть участь зокрема у зниженні імунологічної толерантності організму до тканин головного мозку, що спричиняє ушкодження нейрональної тканини [2, 13].

**Мета роботи** — оцінити клініко-діагностичне значення концентрації С-РБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі різних клінічних форм ФП.

### Матеріали і методи

У дослідження залучено 56 пацієнтів віком від 30 до 65 років (середній вік —  $(54,2 \pm 4,8)$  року) з ФП неклапанної етіології, яка розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця. У дослідження не вводили осіб, які перенесли транзиторні ішемічні атаки, мозковий інсульт або інфаркт міокарда, а також хворих з тяжкими соматичними захворюваннями.

Дослідження проводили у два етапи.

На першому етапі у пацієнтів з різними формами ФП визначали концентрацію маркерів запалення (С-РБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням стандартних тест-систем. Першу групу становили 26 пацієнтів з постійною формою ФП, другу — 30 пацієнтів з персистентною (під час пароксизму) фор-

мою ФП, третю (контрольну) — 18 пацієнтів без порушення ритму серця.

На другому етапі оцінювали когнітивні функції з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)), проби Шульте (середній час виконання тесту), визначення слухової пам'яті за методом R. Meili (1969), асоціативної пам'яті — за В. М. Блейхером (1976). Аналіз емоційного фону здійснювали за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії [5, 6]. У подальшому було сформовано дві групи: 42 пацієнти з КР на тлі ФП та 14 пацієнтів без КР. Групи були порівнянними за віком. Визначали концентрації маркерів запалення (С-РБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6). Вивчали кореляційні зв'язки між результатами нейропсихологічного тестування та вмістом маркерів запалення.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. Визначали середні арифметичні значення і похибки середнього ( $M \pm \delta$ ), а також коефіцієнт кореляції ранговим методом Спірмена. Розраховували ступінь вірогідності за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Достовірними вважали кореляційні зв'язки при значеннях  $r$  0,3—1,0 ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

Проведено порівняльну оцінку середньої концентрації ФНП- $\alpha$ , С-РБ, ІЛ-6 у пацієнтів з різними клінічними формами ФП та в контрольній групі (табл. 1).

Концентрація ФНП- $\alpha$  була найбільшою при ФП під час пароксизму, що у 7,5 разу вище за нормальні величини (до 50 пкг/мл), у 25 разів вище, ніж при постійній формі ФП, у 20 разів вище, ніж у групі контролю ( $p = 0,0001$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  істотно не відрізнявся у пацієнтів з постійною формою ФП та пацієнтів без аритмії ( $p > 0,05$ ).

Концентрація С-РБ у всіх обстежених не перевищувала 10,0 мг/л, що свідчить про відсутність гострого запалення, загострення хронічного захворювання, травми тощо. У пацієнтів з персистентною формою ФП під час пароксизму концентрація С-РБ була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з постійною формою ФП та пацієнтів контрольної групи. Цей показник у хворих з постійною формою ФП та у контрольній групі вірогідно не відрізнявся.

Виявлено підвищення концентрації ІЛ-6 при всіх формах ФП порівняно з контрольною групою, статистично значуще підвищення вмісту цього цитокіну у хворих з персистентною формою ФП порівняно з пацієнтами з постійною формою ( $p < 0,05$ ), рівень ІЛ-6 у хворих з постійною формою ФП порівняно з контрольною групою був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ).

Результати нейропсихологічного дослідження наведено в табл. 2.

За результатами тесту MMSE установлено вірогідно нижчу кількість балів у хворих з ФП порівняно з контрольною групою. Результати виконання завдання «вербальні асоціації» контрольною групою

Таблиця 1  
Вміст маркерів запалення

Група	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
I (постійна форма ФП)	14,64 ± 1,72*	8,21 ± 5,86*	23,41 ± 27,74*
II (персистентна форма ФП, під час пароксизму)	352,72 ± 162,64 <sup>#</sup>	9,88 ± 5,42 <sup>#</sup>	27,45 ± 26,52 <sup>#</sup>
III (контрольна група)	17,86 ± 13,62	8,86 ± 5,44	10,32 ± 29,86

\* Різниця щодо групи контролю статистично значуща ( $p < 0,05$ ).<sup>#</sup> Різниця щодо I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

були вірогідно кращими порівняно з пацієнтами з ФП. За результатами тесту на слухову пам'ять виявлено зниження цієї мнестичної модальності у пацієнтів, які страждають на ФП ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість виконання проби Шульте у хворих з постійною формою ФП та у контрольній групі була вірогідно меншою порівняно з пацієнтами з персистентною формою ФП, що свідчило про погіршення здатності до концентрації уваги, порушення всіх етапів переробки інформації в останніх. У групі пацієнтів з постійною формою ФП вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою спостерігали лише за тестом на слухову пам'ять.

На особливу увагу заслуговує вчасне виявлення депресії з переважанням апатичного або тривожного стану. Аналіз результатів оцінки за Госпітальною шкалою тривожності й депресії засвідчив вірогідне наростання тривожності у групах пацієнтів з ФП порівняно з контрольною групою. Проте верифікованих критеріїв наявності депресії у досліджуваних групах не було.

Залежно від наявності когнітивної дисфункції було сформовано дві групи: 42 пацієнти з ФП і КР та 14 хворих без КР. Усім пацієнтам проведено лабораторні дослідження (табл. 3).

У табл. 4 і 5 наведено результати кореляційного аналізу.

У пацієнтів без КР виявлено вірогідні кореляційні зв'язки між ФНП-α, ІЛ-6 та результатами MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять; за наявності КР — між ФНП-α і результатами MMSE, проби Шульте. Цікаво, що вірогідні кореляційні зв'язки існують також між вмістом С-РБ і результатами тестів Шульте та MMSE. Кореляційних зв'язків між такими показниками, як вербальні асоціації й слухова пам'ять, та ІЛ-6, немає у пацієнтів з КР, однак у них посилюється кореляція між С-РБ і результатами тестів на вербальні асоціації, слухову пам'ять та MMSE.

Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що ушкодження головного мозку при ФП спричиняє розвиток когнітивних порушень. Діагностика пов'язаних з віком КР ґрунтується на результатах нейропсихологічного тестування. Порушення пам'яті та інших когнітивних функцій у хворих з ФП часто розвиваються поступово, у зв'язку з цим велике значення мають діагностика і прогнозування перебігу когнітивної дисфункції на ранніх стадіях з використанням співвідношень між запальними маркерами, що може допомогти

Таблиця 2  
Результати нейропсихологічного тестування

Тест	MMSE	Вербальні асоціації	Слухова пам'ять	Тест Шульте
I (постійна форма ФП)	27,4 ± 1,5	31,2 ± 4,1	9,8 ± 1,1*	45,4 ± 8,6
II (персистентна форма ФП, під час пароксизму)	25,2 ± 1,3*	25,6 ± 4,8 <sup>#</sup>	9,6 ± 3,9*	54,2 ± 6,3 <sup>#</sup>
III (контрольна група)	28,6 ± 0,3	35,2 ± 3,6	14,4 ± 2,6	45,2 ± 3,4

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).<sup>#</sup> Різниця щодо I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).Таблиця 3  
Вміст маркерів запалення у хворих з КР та без КР

Група	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
З КР (n = 42)	54,8 ± 1,8*	9,92 ± 5,44	25,2 ± 2,4*
Без КР (n = 14)	14,3 ± 0,4	8,72 ± 4,36	10,7 ± 1,6

\* Різниця щодо групи без КР статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4  
Кореляційні зв'язки між результатами  
нейропсихологічного тестування та маркерами  
запалення у пацієнтів без КР

	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
MMSE	0,53*	0,43	-0,18
Вербальні асоціації	0,26	0,21	0,45*
Слухова пам'ять	-0,36	0,28	0,68*
Тест Шульте	0,48	0,22	0,16

\* Достовірність кореляції ( $p < 0,05$ ).

індивідуалізувати терапевтичну тактику в цієї категорії пацієнтів.

Оскільки можливості лікування та реабілітації хворих з деменцією нині є обмеженими, перспективний напрям становить вивчення додементних форм КР, при яких терапевтичні заходи можуть бути найефективнішими.

### Висновки

Наявність КР у пацієнтів з ФП без гострих цереброваскулярних епізодів в анамнезі на відміну від пацієнтів без КР асоційована з вищим вмістом прозапальних маркерів (ФНП-α та ІЛ-6) та класичного маркера запалення — С-РБ. Це свідчить про участь запальних реакцій у патогенезі когнітивної дисфункції на тлі ФП.

Таблиця 5  
Кореляційні зв'язки між результатами  
нейропсихологічного тестування та маркерами  
запалення у хворих з КР

	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
MMSE	0,76*	0,62*	-0,56
Вербальні асоціації	0,54	0,32	0,24
Слухова пам'ять	-0,48	0,35	0,16
Тест Шульте	0,66*	0,38*	-0,52

\* Достовірність кореляції ( $p < 0,05$ ).

Підвищення вмісту маркерів запалення — незалежний предиктор виникнення КР у пацієнтів з ФП. Рівень маркерів запалення має прямий кореляційний зв'язок з наявністю ФП. Установлено кореляційні взаємозв'язки між показниками КР і рівнем маркерів запалення.

У комплекс клініко-діагностичного обстеження пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі ФП необхідно ввести визначення рівня прозапальних цитокінів (ФНП-α та ІЛ-6) і С-РБ для прогностичної оцінки розвитку КР, що має вирішальне значення для вибору індивідуальної терапевтичної тактики.

Отримані дані можуть бути підставою для доповнення схем медикаментозної терапії когнітивної дисфункції на тлі ФП лікувальними засобами, які мають протизапальну та імунотропну дію.

### Література

1. Гуревич М. А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиол. — 2001. — № 7. — С. 14—18.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 149—153.
4. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 71 с.
5. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: ГеотарМед, 2003. — 150 с.
6. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. — М.: Изд-во МГУ, 1973. — 217 с.
7. Старчина Ю. А., Парфенов В. А., Чазова И. Е. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Инсульт. — 2005. — Вып. 15. — С. 39—44.
8. Alan S., Hylek E., Phillips K. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibril-

9. Boss Ch.J., Anderson R. A., Lip G. Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? // Eur. Heart. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 136—149.
10. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 15. — P. 0135—0142.
11. Engelman M., Svedsen J.H. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2005. — Vol. 20 (26). — P. 2083—2092.
12. O'Connell J. E., Gray C. S., French J. M., Robertson I. H. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 386—389.
13. Schwanzel-Fukuda M., Abraham S., Crossin K. L. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice // J. Comp. Neurol. — 1992. — Vol. 1 (321). — P. 1—18.
14. Sideris A. N., Sideris A. N., Letsas K. Inflammation and atrial fibrillation // Hospital Chronicles. — 2006. — P. 128—134.
15. Starr J. M., Whalley I. J., Inch S., Shering P. A. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. — Vol. 41. — P. 153—156.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

## Диагностическое значение маркеров воспаления при когнитивных расстройствах у пациентов с фибрилляцией предсердий

**Цель** — оценить клинико-диагностическое значение концентрации С-реактивного белка (С-РБ), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с когнитивной дисфункцией на фоне разных клинических форм фибрилляции предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** Обследованы 56 лиц с ФП (средний возраст —  $(54,2 \pm 4,8)$  года). Сформированы три группы пациентов: с постоянной и персистирующей (во время пароксизма) формой ФП и без аритмии на фоне ишемической болезни сердца. У всех пациентов определяли содержание С-РБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. С помощью нейропсихологических методик выявлены когнитивные расстройства у 42 пациентов, у которых определяли уровень маркеров воспаления и их корреляционные связи с результатами нейропсихологического тестирования.

**Результаты.** Пароксизмы ФП сопровождалась значительным повышением концентрации ФНО- $\alpha$ , С-РБ и ИЛ-6 по сравнению с пациентами с постоянной формой ФП и пациентами без аритмии. По результатам теста Mini-Mental State Examination выявили достоверно меньшее количество баллов у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы достоверные корреляционные связи между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 зафиксированы с результатами MMSE, теста на вербальные ассоциации и слуховую память. При наличии КР корреляционные связи выявлены между ФНО- $\alpha$  и результатами MMSE, пробы Шульте. Достоверные корреляционные связи существуют также между содержанием С-РБ и результатами тестов Шульте и MMSE.

**Выводы.** Повышение содержания маркеров воспаления — независимый предиктор возникновения КР у пациентов с ФП. Установлены корреляционные взаимосвязи между показателями КР и уровнем маркеров воспаления.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, цитокины, С-реактивный белок.

S. N. STADNIK

Military Medical Clinical Centre of Western region, Lviv

## Diagnostic value of inflammatory markers in cognitive disorders in patients with atrial fibrillation

**Objective** — definition of clinical diagnostic value of classical inflammation marker C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) — in patients with cognitive dysfunction in different clinical forms of atrial fibrillation (AF).

**Methods and subjects.** 56 people with AF were examined (the mean age of  $54.2 \pm 4.8$  years). Three groups were organized: patients with permanent form of AF, patients with persistent (during a paroxysm) form of AF and without arrhythmia in patients with coronary heart disease. All patients were determined the content of CRP, TNF $\alpha$  and IL-6. By means of neuropsychological methods cognitive disorders were found in 42 patients who presented the levels of inflammatory markers and their correlation with the results of neuropsychological testing.

**Results.** Frequent AF paroxysms were accompanied by a significant increase in the concentration of TNF $\alpha$ , CRP and IL-6, compared with patients with permanent AF and patients without arrhythmia. Based on the results of the test, the Mini-Mental State Examination revealed significantly lower scores in patients with AF compared the control group. Patients in the control group had evidenced correlations between TNF $\alpha$  and IL-6. It was identified with the MMSE test for verbal associations, and hearing memory. Schulte punch also submit correlation between the TNF $\alpha$  and the MMSE. Reliable correlations also exist between the content of CRP and the results of tests Schulte and MMSE.

**Conclusions.** Increase of inflammatory markers is an independent predictor of cognitive disorders in patients with AF. The reinforcement of correlation between the AF and the levels of inflammatory markers has been established.

**Key words:** atrial fibrillation, cognitive disorders, cytokines, C-reactive protein.