

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ФАКТОР РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

C-REACTIVE PROTEIN AS ATRIAL FIBRILLATION RISK FACTOR

**A. Redka
T. Chernych**

Summary. Atrial fibrillation (AF) accounts for 30% of all rhythm disturbances. It is known that nervous and endocrine systems change their properties due to myocardium electrical instability. Certain data indicate that immune system factors can be the cause of cardiac rhythm disturbance. In order to search information the authors used such data bases as Pubmed, eLibrary, dissercat. Retrieval requests were atrial fibrillation and C-reactive protein (CRP), atrial fibrillation and inflammation.

C-reactive protein (CRP) can be considered a sensitive laboratory marker of tissue inflammation and damage. It is strongly related to IL-6 plasma level. IL-6 as a proinflammatory cytokine plays the key role in activation and maintenance of inflammation.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, autoimmune inflammation, cytokines.

Редька Андрей Викторович

Аспирант, Воронежский государственный
медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
ikdron2006@yandex.ru

Черных Татьяна Михайловна

Д.м.н., профессор, Воронежский государственный
медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Аннотация. Фибрилляция предсердий (ФП) составляет 30% среди всех нарушений ритма. Известно, что в ответ на электрическую нестабильность миокарда, нервная и эндокринная системы изменяют свои свойства. Поэтому появились данные, свидетельствующие о том, что факторы иммунной системы могут выступать в качестве первопричины нарушений ритма сердца.

Для поиска информации по данной теме использовались базы данных Pubmed, eLibrary, dissercat. Поисковыми запросами были фибрилляция предсердий и СРБ; фибрилляция предсердий и воспаление; atrial fibrillation and C-reactive protein; atrial fibrillation and inflammation.

СРБ можно считать чувствительным лабораторным маркером воспаления и повреждения тканей. Он напрямую зависит от уровня ИЛ-6 в плазме, который являясь провоспалительным цитокином, играет ключевую роль в активации и поддержании воспаления.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, аутоиммунное воспаление, цитокины.

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) составляет 30% среди всех нарушений ритма. Однако, несмотря на высокую распространенность, ФП остается не решенной проблемой[1]. В качестве факторов приводящих к развитию ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) и организма в целом. Эти нарушения могут вызывать структурное ремоделирование предсердий, вследствие чего возникает и прогрессирует ФП[2].

В последнее время все большее внимание уделяется концепции, иммуновоспалительной активации в организме[3–6].

Патогенеза воспаления происходит по одному сценарию и не зависит от этиологии фактора его вызвавшего[7].

Материалы и методы

Для поиска информации по данной теме использовались базы данных Pubmed, eLibrary, dissercat. Поисковыми запросами были фибрилляция предсердий и СРБ; фибрилляция предсердий и воспаление; atrial fibrillation and C-reactive protein; atrial fibrillation and inflammation.

Результаты и обсуждение

Нарушения ритма сердца возникают под влиянием различных патологических состояний, в результате которых активизируются нейрогуморальные механизмы гомеостаза. Поскольку нервная и эндокринная системы выступают в связке и взаимно дополняют друг друга, при их перестройке запускается иммунная система, которая в свою очередь может влиять на нейрогуморальную систему.

Известно, что в ответ на электрическую нестабильность миокарда, нервная и эндокринная системы изме-

няют свои свойства. Поэтому появились данные, свидетельствующие о том, что факторы иммунной системы могут выступать в качестве первопричины нарушений ритма сердца[2].

C-реактивный белок (СРБ), относящийся к семейству протеинов острой фазы воспаления, широко используется для определения активности воспаления[8,9].

У здоровых людей СРБ определяется в следовых концентрациях. Под влиянием провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО) α , печень синтезирует и секретирует СРБ. При воспалении, вызванном повреждением тканей различными факторами, концентрация СРБ возрастает многократно. Кроме того, даже при отсутствии других клинических проявлений повышенный уровень СРБ может отражать воспалительный процесс в стенке сосудов[10–13].

Так, при повреждении ткани, пик концентрации СРБ отмечается к 24–96 часам, а начинает повышаться уже через 4–6 часов. Период полувыведения СРБ составляет около 19 часов и не связан с уровнем его в крови. Концентрация СРБ напрямую зависит от активности его синтеза и не коррелирует с клиренсом. Таким образом, СРБ можно считать чувствительным лабораторным маркером воспаления и повреждения тканей. Он напрямую зависит от уровня ИЛ-6 в плазме, который являясь провоспалительным цитокином, играет ключевую роль в активации и поддержании воспаления[9,14,15].

Исследователи, изучавшие влияние высоких значений СРБ на развитие сердечно-сосудистых осложнений у 2557 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), показали, что за 8 летний период наблюдений, концентрация СРБ выше 2,4 мг/л связывалась повышением риска возникновения сосудистых катастроф в два раза, в сравнении с людьми, у которых СРБ не превышало 1 мг/л ($p \leq 0,001$)[10]. Кроме того, высокая концентрация СРБ была фактором риска возникновения сердечной недостаточности и снижением продолжительности жизни пожилых людей[16,17]. Так оценивая 10-летней выживаемости у людей старше 75 лет Stranberg T.E., Tilvis R.S. обнаружили, что концентрация СРБ была ниже у тех кто остался жить по сравнению с умершими, (3,16 мг/л) и(5,22 мг/л) соответственно[18].

Исследование NHAMES III, в котором участвовало 8850 человек в возрасте старше 40 лет, показало, что повышение концентрации СРБ (более 5,5 мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта[19].

Chung M.K. et al. 2001 показали зависимость высокого значения СРБ и возникновения внезапной смерти или персистирующей ФП[20].

Проспективное исследование MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease 1984–1992) показало, что высокое значение СРБ имеет непосредственное влияние на риск развития в будущем коронарной болезни сердца у людей среднего возраста мужского пола[21].

Программа Caerphilly Prospective Heart Disease Study в которую было включено 1395 мужчин в возрасте 45–59 лет выявила зависимость высокого СРБ и риска возникновения ИБС, а так же смертностью от сердечно-сосудистых осложнений учитывая классические факторы риска[22].

Полагаясь на вышеописанные данные, можно сделать вывод, что патогенетическое влияние СРБ сочетается с действием других воспалительных цитокинов и в первую очередь с ИЛ-6.

Данные, полученные из эпидемиологических исследований,[23–25] позволяют сделать вывод о наличии связи между концентрацией СРБ и наличием ФП, а так же риском ее развития. Кроме того, наибольшее повышение концентрации СРБ встречается у пациентов с персистирующей ФП, в сравнении с пароксизмальной ее формой.

Роль СРБ в оценке риска рецидива ФП после электрической кардиоверсии была изучена в исследовании, включавшем 102 пациента с персистирующей ФП неревматического генеза и успешной ЭКВ. Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от концентрации СРБ. Все 4 группы не имели различий по таким характеристикам как: пол, возраст, фракция выброса (ФВ) и размер левого предсердия (ЛП). Наблюдение проводили течение 1 года. В результате, за первые 3 месяца наблюдений, рецидив ФП возник только у 4% пациентов группы с концентрацией СРБ менее 1,9 мг/л против 33% в остальных группах, а по истечению 1 года 28% и 60% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что низкая концентрация СРБ ассоциируется с поддержанием синусового ритма у больных ФП неревматической генеза, подвергшихся ЭКВ[26].

В наблюдательном исследовании, в котором приняло участие 5806 пациентов, длившемся в течение 7,8 лет оценивался уровень СРБ как предиктора возникновения ФП. Изначально ФП присутствовала у 315 (5%) пациентов. В результаты исследования показали, что высокое значение СРБ у больных, ассоциировалось с развитием ФП, в сравнении с пациентами с низким уровнем СРБ 7,4% и 3,7% соответственно. Исходя из этого, авторы предположили, что уровень СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и с высоким риском ее возникновения[27].

Данные мировой литературы показывают, что в 20–50% случаев ФП сопутствует хирургическим вмешательствам на сердце (в зависимости от возраста пациента и типа операции) при этом уровень СРБ может быть значительно повышен. Abdelhadi RH et al. в своем исследовании показали, что после операций на сердце, пиковый уровень СРБ и возникновение ФП совпадают во времени и наблюдаются на 2 сутки после оперативного вмешательства. Кроме того, авторы предположили, что повышенный уровень СРБ свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который, в свою очередь, приводит к структурному ремоделированию предсердий, особенно при персистирующей форме ФП[28].

Dernellis J, Panaretou M. (2005) в своей работе показали зависимость между уровнем СРБ и пароксизмальной ФП, а также между безуспешностью кардиоверсии[29]. Аналогичные результаты получили Grigoryan SV et al. (2010). В их работе повышенный уровень СРБ, так же ассоциировался пароксизмальной формой ФП по сравнению с персистирующей и постоянной формами[30].

В своем исследовании Lee KWJ, et al. провели кардиоверсию 111 пациентам, страдающим ФП. Все пациенты предварительно находились на антиаритмической терапии. В течение 76 сут. у 75 больных произошел рецидив ФП. Содержание СРБ значительно отличалась между теми у кого возник рецидив, и пациентами без рецидива 3,95 mg/l vs 1,81 mg/l ($p=0,002$) соответственно. Эти данные говорят о влиянии воспаления на механизмы возникновения ФП, у пациентов с неэффективной антиаритмической терапией. Таким образом уровень СРБ можно считать независимым предиктором новых случаев ФП после кардиоверсии у пациентов находящихся на антиаритмической терапии. Кроме этого авторы считают, что процессы воспаления оказывает

существенную роль в появлении, поддержании и сохранении ФП[31,32].

Сапожниченко в своей работе исследовал значение СРБ у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и подтвердил связь между повышенным уровнем СРБ и наличием постоянной формы фибрилляции предсердий. Однако не ясно, является ли воспаление следствием или причиной сохранения фибрилляции предсердий[33].

Данные, полученные из метаанализа сравнения значений СРБ и появлением или рецидивом ФП, свидетельствуют, что при уровне СРБ ($>0,6$ мг/дл) склонность появления ФП в 5,91 выше, чем если бы этот показатель находился ниже этого значения. Более того авторы предположили, что значение СРБ можно использовать для прогноза возвращения ФП после кардиоверсии[34].

Другого мнения придерживаются Alegret J.M. et al. Они считают, что уровень СРБ повышается в результате нарушения ритма, и не влияет на риск возникновения ФП[35].

ВЫВОДЫ

Идея о влиянии воспаления на возникновение и течение ФП не является новой, что подтверждается многочисленными исследованиями и наблюдениями. Однако, противоречивость полученных данных по этому вопросу, по всей вероятности, возникла в результате неоднородности пациентов по типу течения ФП, сопутствующей патологии и тд. Как бы то ни было, данных позволяющих сделать окончательный вывод о влиянии маркеров воспаления на ФП недостаточно, поэтому необходимо продолжать дальнейшие изыскания в этой области.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Тарасова О. А. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость: дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 168 с.
2. Адамян К.Г., Григорян С. В., Азарпетян Л. Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 54: 34–41.
3. Азарпетян Л.Г., Будагян Л. Г., Григорян С. В. и др. Прогностическая значимость некоторых маркеров воспаления при различных клинических формах мерцательной аритмии. Научные труды VII Конгресса кардиологов Армении 2009; 104–7.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С. Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Ж Сердечная недостаточность 2001; 2, 3: 33–9.
5. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108 (24): 3006–10.
6. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. Circulation 2004; 110: 560–7.
7. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Heart 2005; 91: 1303–5.
8. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N Engl J Med 1999, 340, 448–454.
9. Насонов Е.Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология 2002; 7: 53–62.
10. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 22, 321(7255): 199–204.

11. Ockene LS, Mathews CD, Rifai N, et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444–50.
12. Pepys M.B, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
13. Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–21.
14. Issac TT, Dokanish H, Lakkis NM. C-reactive protein and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 11: 443–5.
15. Schonbek U, Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-CJA Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* 2004; 109: 18–26.
16. Stranberg T.E., Tilvis R. S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 2000, 20, 1057–1060.
17. Agmon Y., Khandheria B., Meissner I. et al. Serum C-reactive protein levels are associated with the presence and severity of atherosclerosis of the thoracic aorta; a population-based transesophageal echocardiographic study // *Circulation* 2000, 102, II, 43.
18. Stranberg T.E., Tilvis R. S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 2000, 20, 1057–1060.
19. Ford E.S., Giles W. H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052–1056.
20. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation* 2001, 104, 2886–2891.
21. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts 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, 99, 237–242.
22. Mendall M.A., Strachman D. P., Butland B. K. et al. C reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular risk factors in man // *Eur Heart J* 2000, 21, 1584–1590.
23. Engelman MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 20(26): 2083–92.
24. Engelman MD, Svedsen JH. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention: reply. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2208–9.
25. Engelman MD, Ogaard CG, Niemann L, et al. Increased levels of multiple markers of inflammation in patients with persistent atrial fibrillation. *Scan Cardiovasc J* 2005; 39: 36.
26. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421–4.
27. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24): 3006–10.
28. Abdelhadi RH, Chung MK, Wagoner D. R., New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation (Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves CRP and it is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–8.
29. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 12–4.
30. Grigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan L G, et al. Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulde, ESC Congress Stockholm- Sweden 27 August — 1 September 2010, 31.
31. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006; 174: 461–6.
32. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303–5.
33. Сапожниченко Л. В. Роль воспаления у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Укр. тер. журнал.* — 2007. — № 2. — С. 32–35.
34. Yo CH, Lee SH, Chang SS et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 20: 4.
35. Alegret JM, Aragonès GI. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 324–31.