
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФНО- α КАК МАРКЕРА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Э.М. Эседов

Кафедра госпитальной терапии № 3
Дагестанская государственная медицинская академия
площадь Ленина, 1, Махачкала, Респ. Дагестан, 367000

З.С. Рустамова

Кардиологическое отделение ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»
ул. Фруктовая, 12, Москва, Россия, 117638

С.Б. Фитилев, И.И. Шкрбнева, А.В. Возжаев

Кафедра общей и клинической фармакологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью выявить возможность применения на практике определения ФНО- α в качестве диагностического метода для установления времени возникновения пароксизма фибрилляции предсердий.

Обследовано 29 пациентов с диагнозом ИБС и АГ, осложненных пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Контрольную группу составили 33 здоровых добровольца без нарушений ритма, период наблюдения составил 4 недели. Определялись содержание в крови ФНО- α во время пароксизма мерцательной аритмии длительностью до двух суток и через четыре недели после восстановления и удержания синусового ритма на фоне стабильно проводимой антиангинальной, антигипертензивной и антиаритмической терапии. Выявлена прямая связь между временем возникновения, тяжестью течения пароксизма фибрилляции предсердий и содержанием ФНО- α в крови пациентов. Восстановление нормального уровня ФНО- α происходило к четвертой неделе после восстановления синусового ритма на фоне лечения. В контрольной группе у здоровых добровольцев без нарушений ритма уровни ФНО- α в начале обследования и через четыре недели оставались в пределах нормальных величин.

Предложено применение определения уровня ФНО- α в качестве маркера тяжести течения пароксизмальной мерцательной аритмии и ее прогноза.

Ключевые слова: ФНО- α , фибрилляция предсердий.

Фибрилляция предсердий является наиболее часто встречающейся формой нарушений ритма сердца. Присоединение к сердечно-сосудистому заболеванию мерцательной аритмии усугубляет его течение, приводит к развитию таких осложнений, как острый коронарный синдром, декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболии. Частота возникновения тяжелых инвалидизирующих инсультов на фоне пароксизмальной мерцательной аритмии остается высокой и имеет тенденцию к росту. Это определяет интерес к поискам новых методов своевременной диагностики нарушений ритма, что в дальнейшем определяет выбор тактики лечения фибрилляции предсердий.

В мировой медицинской литературе есть публикации, подтверждающие воспалительную теорию аритмогенеза [1]. Мы предположили существование зависимости между временем возникновения пароксизма фибрилляции предсердий

и уровнем ФНО- α в сыворотке крови: он будет тем выше, чем меньше времени прошло с момента возникновения пароксизма мерцания. В случае обнаружения такой связи возможно применение на практике определение ФНО- α в качестве маркера, определяющего тяжесть и предполагаемую давность возникновения пароксизма, что облегчит выбор тактики лечения. Предлагаемая методика в сочетании с проведением чрезпищеводной эхокардиографии (для исключения тромбоза ушка левого предсердия) позволит значительно снизить риск возникновения кардиогенных тромбозов.

Активация процессов прокоагуляции во время пароксизма мерцания определяет частоту тромбозов, которые приводят к стойкой потере нетрудоспособности. Определение степени активности воспаления путем установления уровня повышения ФНО- α как маркера острого воспалительного процесса легло в основу нашей работы. На практике установление факта повышения ФНО- α поможет определиться с тактикой лечения, минимизировать риск кардиогенных тромбозов, предотвратить возникновение инвалидизирующих инсультов, сохранить для общества трудоспособных членов, снизить затраты здравоохранения на дорогостоящие госпитализацию и реабилитационные мероприятия.

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось определение содержания ФНО- α в сыворотке крови пациентов во время пароксизма фибрилляции предсердий и после его купирования. Основываясь на полученных данных, нами предлагается метод определения времени возникновения пароксизма мерцательной аритмии.

Материалы и методы. В исследовании был проведен анализ двух групп пациентов, в одну (основную) были включены пациенты, страдающие пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии, в другую (контрольную) — здоровые добровольцы. Диагноз ИБС, помимо общепринятых расспроса и осмотра, подтверждался проведением нагрузочных проб, холтеровского мониторирования, диагноз артериальной гипертонии — проведением СМАД. Пациенты, включенные в исследование, длительно находились на стабильной антиангинальной и антигипертензивной терапии. Обе группы были однородны по полу и возрасту (табл. 1), а также по наличию сопутствующих заболеваний. Пациенты с сопутствующей патологией отбирались в стадии стойкой ремиссии. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании согласно положениям Хельсинкской декларации, одобренное Этическим комитетом ДГМА.

Критериями включения являлись наличие ИБС и/или АГ, осложненные пароксизмальной мерцательной аритмией (в основную группу, состоящую из 29 пациентов). Критериями исключения являлись: хроническая ревматическая болезнь сердца, миокардит, инфекционный эндокардит, алкогольное поражение сердца, системные заболевания, онкологические заболевания.

У всех здоровых добровольцев (33 человека), включенных в исследование, показатели ФНО- α как в начале исследования, так и в конце (через четыре недели) не превышали нормальных показателей — менее 8 пг/мл.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

№ п/п	Возраст	Основная группа n = 29		Контрольная группа n = 33	
		М	Ж	М	Ж
1	31—40	2	3	2	1
2	41—50	6	7	4	3
3	51—60	6	3	6	5
4	61—70	1	1	5	5
5	71—80	0	0	1	1
Всего		15	14	18	15
%		51,7	48,3	54,5	45,5

Определение уровней цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α производилось во время пароксизма фибрилляции предсердий, для чего из кубитальной вены стерильным шприцом бралась кровь в количестве 5 мл, далее иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов АО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) определялось содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α согласно инструкции. Купирование пароксизма фибрилляции предсердий проводилось пероральным либо внутривенным введением антиаритмиком 1с класса пропafenоном, или пероральным либо внутривенным введением антиаритмика 3 класса амиодароном. Способ введения и дозы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Антиаритмические препараты, используемые для купирования пароксизма фибрилляции предсердий, способы введения и дозы

Параметры	Препараты			
	Пропafenон		Амиодарон	
Способ введения	перорально	внутривенно	перорально	внутривенно
Дозы препаратов	600 мг однократно	1,5—2 мг/кг за 20 мин.	4—6 таб. по 200 мг однократно	5—7 мг/кг за 60 мин.
Кол-во пациентов	10 (34,48%)	8 (27,59%)	7 (24,14%)	4 (13,79%)
Всего:	18		11	

После восстановления синусового ритма пациентам назначался один из антиаритмических препаратов в дополнение к проводимой терапии. Стандартное лечение ИБС и/или АГ дополнялось назначением амиодарона, пропafenона, этацизина или соталола в общепринятых дозах пациентам, включенным в основную группу. Распределение антиаритмических препаратов среди пациентов приведено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение назначения антиаритмических препаратов

Препарат, дозы	Класс	Кол-во пациентов
Амиодарон, 200—400 мг/сутки	III	4 (13,79%)
Пропafenон, 150—300 мг/сутки	1с	11 (37,93%)
Соталол, 80—160 мг/сутки	III	8 (27,59%)
Этацин, 100—150 мг/сутки	1с	6 (20,69%)

Контрольный забор крови для определения уровня содержания ФНО- α проводился в обеих группах через 4 недели при условии сохранения синусового ритма на фоне приема стандартной терапии с добавлением антиаритмического препарата.

Обсуждение и результаты. Полученные статистические данные были обработаны с применением программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение, коэффициент достоверности, для статистического сравнительного анализа данных двух групп использовались параметрические методы.

Для удобства проводимого исследования все пациенты, страдающие пароксизмами фибрилляции предсердий, были разделены на две подгруппы по степени тяжести протекания пароксизма. В первую подгруппу включали пациентов без нарушений гемодинамики, т.е. тех, у которых во время пароксизма фибрилляции предсердий не отмечалось подъема артериального давления, по данным ЭКГ регистрировалась нормосистолическая форма мерцания с чжс не более 100 ударов в минуту. Ко второй подгруппе были отнесены пациенты с нарушениями гемодинамики в виде тахисистолической формы мерцания (частота желудочковых сокращений более 100 в минуту), лабильного артериального давления (повышение его уровня выше адаптированного для конкретного пациента), общего плохого самочувствия. Такое деление пациентов носило рабочий характер и не претендовало на роль классификации.

Пациенты с осложненным течением пароксизма фибрилляции предсердий были госпитализированы в специализированные стационары города.

В табл. 4 обобщены показатели уровней ФНО- α в сыворотке крови во время пароксизма мерцательной аритмии и через четыре недели у пациентов, включенных в основную группу.

Таблица 4

Показатели ФНО- α во время пароксизма фибрилляции предсердий и через 4 недели после восстановления ритма в основной группе

№ пациента	ФНО- α		Степень тяжести пароксизма МА (1 и 2 подгруппы)
	до 2-х дней	через 4 недели	
1	17,4	8,1	2
2	12,3	7,2	2
3	14,8	7,6	2
4	10,6	7,8	1
5	12,8	5,4	2
6	14,3	5,2	2
7	9,9	8,4	1
8	17,8	8,4	2
9	16,7	6,2	2
10	14,9	7,2	2
11	13,9	8,3	2
12	15,7	5,7	2
13	10,9	7,9	1
14	11,9	6,6	1
15	12,4	8,0	2
16	14,8	7,6	2
17	16,2	5,6	2
18	15,1	7,6	2

Окончание

№ пациента	ФНО-α		Степень тяжести пароксизма МА (1 и 2 подгруппы)
	до 2-х дней	через 4 недели	
19	9,7	4,1	1
20	9,8	6,9	1
21	10,2	7,2	1
22	9,8	7,4	1
23	10,2	7,4	1
24	12,9	8,12	2
25	10,8	6,2	1
26	9,9	7,9	1
27	11,3	6,5	1
28	17,5	7,2	2
29	18,2	6,7	2
Сумма	382,7	204,4	
$M \pm m$	$13,2 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,2$	
P	< 0,05		

Таблица 5

**Показатели ФНО-α во время пароксизма фибрилляции предсердий
и через 4 недели после восстановления синусового ритма
у пациентов первой подгруппы**

№ пациента	ФНО-α		Степень тяжести пароксизма МА легкая (1 подгруппа)
	До 2-х дней	Через 4 недели	
4	10,6	7,8	1
7	9,9	8,4	1
13	10,9	7,9	1
14	11,9	6,6	1
19	9,7	4,1	1
20	9,8	6,9	1
21	10,2	7,2	1
22	9,8	7,4	1
23	10,2	7,4	1
25	10,8	6,2	1
26	9,9	7,9	1
27	11,3	6,5	1
Сумма	125,0	84,3	—
$M \pm m$	$10,5 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$	—
P	< 0,05		—

Как видно из полученных данных, приведенных в табл. 5 и 6, показатели ФНО-α значительно превышали нормальные величины при пароксизмах мерцательной аритмии, возникших не позднее двух суток назад. Чем клинически тяжелее протекал пароксизм мерцательной аритмии (нестабильное артериальное давление, тахисистолическая форма мерцания), тем более высокие показатели демонстрировал ФНО-α. На фоне проводимой терапии при условии сохранения синусового ритма показатели ФНО-α приходили к нормальным показателям через четыре недели.

Концентрация ФНО-α в сыворотке крови у пациентов во время пароксизма мерцания значительно выше, чем у пациентов в контрольной группе, выявлена

прямая зависимость повышения уровня ФНО- α от тяжести и длительности пароксизма фибрилляции предсердий.

После восстановления синусового ритма пациенты находились под наблюдением в течение 4 недель. Повторные визиты включали в себя общеклиническое обследование и контрольный забор крови для определения показателей ФНО- α .

Таблица 6

Показатели ФНО- α во время пароксизма фибрилляции предсердий и через 4 недели после восстановления синусового ритма у пациентов второй подгруппы

№ пациента	ФНО- α		Степень тяжести пароксизма МА средней тяжести (2 подгруппа)
	До 2-х дней	Через 4 недели	
1	17,4	8,1	2
2	12,3	7,2	2
3	14,8	7,6	2
5	12,8	5,4	2
6	14,3	5,2	2
8	17,8	8,4	2
9	16,7	6,2	2
10	14,9	7,2	2
11	13,9	8,3	2
12	15,7	5,7	2
15	12,4	8,0	2
16	14,8	7,6	2
17	16,2	5,6	2
18	15,1	7,6	2
24	12,9	8,12	2
28	17,5	7,2	2
29	18,2	6,7	2
Сумма	257,7	120,1	—
$M \pm m$	15,1 \pm 0,4	7,0 \pm 0,2	—
P	< 0,05		—

Полученные данные позволяют сделать вывод об особой роли ФНО- α в возникновении и течении пароксизма мерцания. Определение показателя острого сосудистого повреждения, на которое указывает ФНО- α , может быть чувствительным маркером патологического состояния. Повышение ФНО- α происходит в первые часы возникновения пароксизма мерцания предсердий, провоспалительные цитокины запускают ряд реакций, приводящих к повреждению кардиомиоцитов. Известно, что индукторами образования в/ч С-РБ являются интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, ФНО- α [5—7]. Поэтому определение ФНО- α , предшествующего появлению в крови в/ч С-РБ, может иметь более ценное клиническое значение [13].

Выявление высоких показателей ФНО- α говорит о недавно возникшем пароксизме и уже сразу предполагает определенную лечебную тактику: проведение немедленной кардиоверсии или, при нормальных его показателях — отсроченную, с назначением антикоагулянтной терапии [11].

Повышенный уровень ФНО- α в сыворотке крови больных с фибрилляцией предсердий может использоваться как один из параметров для оценки прогноза заболевания. Чем выше уровень повышения ФНО- α в момент пароксизма мерца-

ния, тем выше вероятность формирования стойкой прокоагуляции, тем выше риск возникновения кардиоэмболических осложнений. Внедрение в повседневную практику несложного теста определения ФНО-α позволит не только выбрать правильную тактику лечения, предотвратить тромбоэмболические осложнения, но и сократить немедицинские затраты, сохраняя трудоспособность пациентов.

Несомненное участие ФНО-α в развитии пароксизма фибрилляции предсердий может быть использовано в практической медицине. В кардиологическую практику прочно вошли диагностические методы с использованием маркеров заболеваний, например, для повреждения миокарда при остром инфаркте — тропонин [3], при хронической сердечной недостаточности — натрийуретический пептид [4; 8—10].

Выводы

1. Установлено участие ФНО-α в развитии пароксизмальной фибрилляции предсердий.
2. Показатели содержания ФНО-α в сыворотке крови зависят от степени тяжести протекания пароксизма.
3. Высокое содержание ФНО-α говорит о недавно (до двух суток) возникшем пароксизме фибрилляции предсердий.
4. Опираясь на полученные показатели ФНО-α, можно с определенной долей уверенности определяться с выбором тактики лечения: фармакологическая кардиоверсия либо ЭИТ при значительно повышенных показателях ФНО-α. Содержание ФНО-α в пределах нормальных величин позволит начать лечение с антикоагулянтной терапии, остановиться на тактике пульс-контроль.
5. Определение содержания ФНО-α может нести информацию о неблагоприятном прогнозе в плане высокого риска кардиоэмболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Адамян К.А., Григорян С.В., Азаронетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2008. № 54. С. 34—41.
- [2] Барбараи О.Л., Зыков М.В., Капиталап В.В., Осокина А.В., Бернс С.А., Каретникова В.Н., Барбараи Л.С. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология. 2011. № 3. С. 24—30.
- [4] Закирова Н.Э., Мухаметрахимова А.Р., Закирова А.Н. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. 2005. С. 62—65.
- [5] Моисеев В., Павликова Е.П., Мерай И.А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений // Врач. 2003. № 3. С. 3—7.
- [6] Новикова Д.С., Бекбосынова М.С., Лоладзе Н.В., Антидзе Т.Я., Домогатский С.П., Голицын С.П., Насонов Е.Л. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий // Кардиология. 2004. № 5. С. 63—66.
- [7] Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2003. С. 43—48.
- [8] Azzawi M., Hasleton P. Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease // Cardiovasc. Res. 1999. Vol. 10. P. 217—225.

- [9] *Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al.* Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 2525—2527.
- [10] *Levine B., Kalman J., Mayer I. et al.* Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* 1990. Vol. 223. P. 236—241.
- [11] *Torre-Amione G., Stetson S.S., Farmer J.A.* Clinical implications of tumor necrosis factor α antagonist in patients with congestive heart failure // *Ann. Rheum. Dis.* 1999. Vol. 58 (Suppl. 1). P. 1103—1105.
- [12] *Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D.* Tumor necrosis factor-alpha and the failing heart pathophysiology and therapeutic implications // *Basic Res. Cardiology*. 2004. Vol. 99. No 1. P. 18—28.
- [13] *Marino M.W., Dunn A. et al.* Characterization of tumor necrosis factor — deficient mice. 1997, 94;8093—8098.
- [14] *Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension // *JAMA*. 2003. 290(22):2945—2951.

REFERENCES

- [1] *Adamyan K.A., Grigoryan S.V., Azaropetyan L.G.* Role of latent inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Bulletin of Arrhythmology*. 2008. № 54. P. 34—41.
- [2] *Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V. et al.* Predictive value of various markers of inflammation in myocardial segment elevation myocardial ST // *Cardiology*. 2011. № 3. P. 24—30.
- [3] *Zakirova N.E., Mukhametrakhimova A.R., Zakirova A.N.* Systolic left ventricular function and activity of pro-inflammatory cytokines in acute myocardial infarction. 2005. P. 62—65.
- [4] *Moiseev V.S., Pavlikova E.P., Meray I.A.* The role of inflammation in atherogenesis and the development of cardiovascular complications // *Doctor*. 2003. № 3. P. 3—7.
- [5] *Novikova D.S., Bekbosynova M.S., Loladze N.V. et al.* C-reactive protein and interleukin-6 in patients with ventricular arrhythmias of the heart: possible role of inflammation in the development of ventricular arrhythmias // *Cardiology*. 2004. № 5. P. 63—66.
- [6] *Pavlikova E.P., Meray I.A.* Clinical significance of interleukin-6 and tumor necrosis factor α in coronary heart disease // *Cardiology*. 2003. P. 43—48.
- [7] *Azzawi M., Hasleton P.* Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 10. P. 217—225.
- [8] *Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al.* Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 2525—2527.
- [9] *Levine B., Kalman J., Mayer I. et al.* Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* 1990. Vol. 223. P. 236—241.
- [10] *Torre-Amione G., Stetson SS, Farmer JA* Clinical implications of tumor necrosis factor α antagonist in patients with congestive heart failure // *Ann. Rheum. Dis.* 1999. Vol. 58 (Suppl. 1). P. 1103—1106.
- [11] *Von Haehling S., Jankowska EA, Anker SD* Tumor necrosis factor-alpha and the failing heart pathophysiology and therapeutic implications // *Basic Res. Cardiology*. 2004. Vol. 99(1). P. 18—28.
- [12] *Marino M.W., Dunn A. et al.* Characterization of tumor necrosis factor — deficient mice. In 1997, 94:8093—8098.
- [13] *Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003 290(22):2945—2951.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TNF- α ASSESSMENT AS INFLAMMATION MARKER IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

E.M. Esedov

Dagestan State Medical Academy
Department of hospital therapy № 3
Lenin's sq., 1, Makhachkala, Dagestan Republic, 367000

Z.S. Rustamova

Cardiology department, GBHI «City polyclinic №2 DZM».
Fruktovaya str., 12, Moscow, Russia, 117638

S.B. Fitilev, I.I. Shkrebniova, A.V. Vozzhaev

Peoples' Friendship University of Russia
Department of general and clinical pharmacology
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Study goal: to assess levels of TNF- α in blood serum of patients with atrial fibrillation during paroxysm and after the episode. To find possible practical application of measuring TNF- α serum levels as a diagnostic method to detect the onset of paroxysm.

Methods: 29 patients with IHD and arterial hypertension complicated by rhythm disturbances (paroxysmal atrial fibrillation) were examined. Control group included 33 healthy volunteers. Observation period lasted four weeks. Blood levels of TNF- α were measured during paroxysm with duration up to two days and four weeks after sinus rhythm been restored and remained under control on background of constant anti-anginal, anti-hypertensive and anti-arrhythmic therapy.

Results: Direct correlation between the onset time, the severity of paroxysm and the level of serum TNF- α was established. Return to normal levels of TNF- α was observed by the fourth week after restoration of sinus rhythm on background of treatment. In control group TNF- α levels at baseline and four weeks after remained within normal values.

Conclusions: Data confirming active involvement of TNF- α in development of inflammation and initiation of apoptosis during paroxysm that results in aggravation of cardiovascular diseases was obtained. Application of the method of assessing TNF- α serum levels as severity and prognostic marker of paroxysmal atrial fibrillation was proposed.

Key words: TNF- α , atrial fibrillation.