

УДК 616.12-008.318+616.12-008.331.1-002
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.3644>

Аналіз активності системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця

О.Я. Марченко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити та порівняти показники інтенсивності системного запалення й активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця на тлі артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 147 пацієнтів, із них 103 особи мали порушення ритму серця. Пацієнти з аритміями були розподілені на три основні групи залежно від форми та типу аритмії. Групами контролю були пацієнти з артеріальною гіпертензією, але без досліджуваних аритмій та практично здорові люди. Активність системного запалення визначали за рівнем високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові; вираженість активності ренін-ангіотензинової системи – за активністю ангіотензинперетворювального ферменту. Пацієнтам проводили холтеровське монітування електрокардіограми для відстеження серцевого ритму та його варіабельності.

Результати. У пацієнтів із порушеннями ритму серця фіксували статистично вищі рівні С-реактивного протеїну як маркера системного запалення та ангіотензинперетворювального ферменту порівняно з пацієнтами груп контролю. Найвищі показники були в групі пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь. За результатами холтеровського монітування ЕКГ було зафіксовано значущу різницю між показником середньої частоти скорочень серця і стандартним відхиленням NN-інтервалів у пацієнтів з аритміями та тенденцію до збільшення максимальної частоти скорочень серця.

Висновки. У пацієнтів із фібриляцією та тріпотінням передсердь на тлі артеріальної гіпертензії порівняно з хворими з артеріальною гіпертензією без порушень ритму або здоровими людьми спостерігали вищу інтенсивність системного запалення і підвищену активність ренін-ангіотензинової системи та як наслідок – додаткову активацію симпатoadреналової системи.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, системне запалення, ренін-ангіотензинова система.

Традиційно у структурі смертності в Україні перше місце належить захворюванням серцево-судинної системи. За 2021 рік в Україні померло 714 263 особи, з них 430 013 – від хвороб системи кровообігу, що становило 60,20 % за даними Міністерства фінансів України без урахування

тимчасово окупованих територій (Криму, Севастополя, частини Донбасу) [1].

Порушення ритму серця є частим симптомом найбільш поширених хвороб серцево-судинної системи. За прогнозами вчених до 2060 року в Європі кількість людей, що страждатимуть на

Марченко Олена Ярославівна, мол. наук. співр. відділу клінічної аритмології та електрофізіології ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
ORCID ID: 0000-000-6577-1576
E-mail: olena.ilchyshyna25@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 13.09.2023 року

Marchenko Olena, Young Researcher at the Department of Clinical Arrhythmology and Electrophysiology NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» NAMS of Ukraine
ORCID ID: 0000-000-6577-1576
E-mail: olena.ilchyshyna25@gmail.com
Received 13.09.2023

фібриляцію передсердь (ФП), становитиме 17,9 млн [3]. Схожою за своїм перебігом, але зазвичай більш гемодинамічно несприятливою надшлуночковою аритмією є тріпотіння передсердь (ТП) [11]. Порушення ритму є симптомокомплексом, що розвивається на тлі основного захворювання, найпоширенішим з яких є артеріальна гіпертензія (АГ). Вважається що саме підвищення артеріального тиску сприяє ремоделюванню міокарда та утворенню аритмогенного субстрату у вигляді фіброзу [13]. Встановлено, що в пацієнтів з АГ ризик розвитку ФП в 1,42 раза вище, ніж у нормотензивних пацієнтів. Але в основі цього процесу лежать дуже тонкі нейрогуморальні механізми. Було показано, що АГ характеризується наявністю системного запалення низької градації, в основі чого лежить активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Відомо, що ангіотензин II (АТ-II) як медіатор РААС є потужним активатором ядерного фактора транскрипції NF- κ B у прозапальних клітинах крові, що супроводжується продукцією ними прозапальних цитокінів та активних форм кисню (АФК). Кінцевим маркером цих змін є підвищення концентрації в крові С-реактивного протеїну (С-РП).

С-РП є одним із найбільш досліджуваних гострофазових показників крові, які супроводжують запальні процеси в організмі. За даними численних досліджень, пацієнти з ФП мають вищий рівень С-РП, ніж люди з нормальним синусовим ритмом [12]. Пацієнти з постійною формою ФП також мають вищий рівень С-РП, ніж з хворі з пароксизмальною ФП. Також показано, що після кардіоверсії пацієнти з вищим рівнем С-РП мають більшу ймовірність рецидиву ФП, ніж пацієнти з нижчими концентраціями С-РП у сироватці крові [10, 11]. Пацієнти з нормальним синусовим ритмом і високим рівнем С-РП більш схильні до розвитку ФП. Ці дослідження підкреслюють зв'язок між системним запаленням і розвитком ФП, доводять провідну роль запалення у формуванні анатомічного субстрату для виникнення та підтримання епізоду ФП.

Активація РААС призводить до активації процесів формування сполучної тканини в міокарді, надмірного збудження симпатичної нервової системи, що і є тригером для запуску епізоду ФП та сприяє активації інших прозапальних факторів, зокрема дозріванню у лімфатичних вузлах Т-лімфоцитів з цитотоксичною активністю, відповідальних за ураження органів-мішеней при АГ [6]. Активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у плазмі крові підвищується при різних серцево-судинних захворюваннях. У моделі ФП у свиней виявляли збільшення активності АПФ і збільшення накопичення колагену типу I,

що свідчить про те, що нерегульована надмірна продукція АТ-II може сприяти фіброзу передсердь [19]. Але знову ж існують припущення про те, що ФП може підвищувати активність АПФ і збільшувати продукцію АТ-II як кінцевого медіатора РААС.

Існують дані, що активація РААС бере участь також і в розвитку фіброзу передсердь при АГ, хронічній серцевій недостатності, інфаркті міокарда, кардіоміопатії. АТ-II стимулює синтез колагену фібробластами в мишей в експерименті та пригнічує активність колагеназ. АТ-II запускає трансформацію звичайних передсердних фібробластів у міофібробласти, активує профібротичні механізми через АТ-1-рецептори в міофібробластах, так само як і синтез трансформінового фактора росту β -1, прозапальних цитокінів у передсердях та шлуночках [9].

Активація РААС призводить до електричних і структурних змін і, зрештою, до ремоделювання передсердь. Активація РААС в пацієнтів з АГ та захворюваннями серця призводить до підвищення тиску в лівому передсерді та лівому шлуночку. Розширення передсердь є результатом порушень роботи іонних каналів, які передують електрофізіологічним змінам, а саме укороченню рефрактерного періоду. Посилена активація РААС призводить до підвищеної концентрації в міокардіальній тканині АТ-II та зростання кількості рецепторів АПФ, які провокують запалення та фіброз, викликані такими цитокінами, як трансформіновий фактор росту β , та активують шляхи фосфорилування, які спричиняють вивільнення мітогенактивованих протеїнкіназ [7]. Механізми запуску ФП на тлі гіперактивації РААС були також докладно вивчені в експериментальних роботах на мишах, де окремо виділялася ця категорія піддослідних тварин [18].

На сьогодні основні принципи антиаритмічної терапії засновані на зміні електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів, тоді як вплив на анатомічний субстрат є одним із найважливіших засобів профілактики пароксизмів ФП [7, 19].

Мета роботи – визначити та порівняти показники інтенсивності системного запалення й активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму на тлі артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження загалом були залучені 147 пацієнтів, що обстежувалися на базі ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Усі пацієнти були залучені лише за власною згодою з підписанням спеціально створеного локального

Таблиця 1

Клінічні й антропометричні дані пацієнтів із порушеннями ритму

Показник	I група (n=35)	II група (n=38)	III група (n=30)
Чоловіки/жінки	19/16	19/19	20/10
Середній вік, роки	54,1±2,1	55,7±1,3	56,4±2,1
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,4±0,9	28,1±0,6	31,7±1,2
Середня тривалість АГ, роки	3,4±0,4	4,6±0,8	3,80±0,84
Тривалість останнього епізоду аритмії	7,2±0,9 год	1,8±0,41 міс	0,7±0,2 міс
ФК СН за NYHA	I–II	II	II–III

Кількісні показники наведено у вигляді $M \pm m$. Статистично значущої різниці показників між групами не виявлено. АГ – артеріальна гіпертензія; ФК СН – функціональний клас серцевої недостатності.

документа. Перші три групи становили 103 пацієнти з порушеннями ритму серця та супутньою АГ: I група (n=35) – з пароксизмальною формою ФП, II група (n=38) – з персистентною формою ФП, III група (n=30) – з персистентною формою тріпотіння передсердь (ТП). Для порівняння було сформовано дві групи контролю: IV (n=23) – пацієнти з АГ, але без досліджуваних аритмій в анамнезі та V (n=21) – практично здорові особи. На момент залучення в дослідження всі ці пацієнти попередньо отримували антигіпертензивну терапію, мали переважно гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та підвищення артеріального тиску 2-го ступеня (середній рівень був зіставний). У дослідженні не брали участь пацієнти з вираженою структурною патологією серця та декомпенсацією супутніх хронічних захворювань, що могло б викривити клініко-лабораторні дані.

Рівень високочутливого С-РП визначали з використанням реагентів виробництва IBL international GmbH (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі ThunderBolt за допомогою системи програмного забезпечення Storm Software Suite (США).

Активність АПФ у плазмі крові визначали експрес-методом із використанням як субстрату ФАПГГ (Sigma, США), три(оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, ЕДТА (Мерк, Німеччина).

Порушення ритму та варіабельність ритму оцінювали з використанням системи холтерівського моніторування ЕКГ за допомогою системи добового моніторування на апараті «Кардіосенс» (ХАІ МЕДІКА), аналізували ЕКГ у трьох модифікованих відведеннях. Дослідження здійснювали за умов наявного синусового ритму в пацієнтів. Проводили аналіз варіабельності серцевого ритму.

Статистичне оброблення даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel, SPSS та Statistica. Перевіряли дані на параме-

тричну та непараметричну приналежність та залежно від цього вираховували середнє статистичне значення і стандартну похибку або медіану й інтерквартильний розмах.

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти всіх трьох досліджуваних груп з порушеннями ритму серця мали середню тривалість АГ 3,9 року, проте найбільшою була II група пацієнтів, які мали найтривалішу АГ (4,6 року) та найдовшу середню тривалість зареєстрованого епізоду аритмії – 1,8 місяця. Пацієнти III групи були клінічно тяжчими, що можна пояснити несприятливими гемодинамічними порушеннями при ТП (табл. 1).

Як видно з табл. 1, в I та III групах переважали чоловіки, в II кількість чоловіків та жінок була однаковою. У цій же групі була найдовшою тривалість існування підтвердженої АГ.

Основними діагнозами в групах були: стабільна ішемічна хвороба серця без стенокардитичних проявів (ІХС), ГХ, міокардіофіброз (ймовірно, постзапального генезу внаслідок перенесених різних форм міокардиту) та переважно ендокринна метаболічна кардіоміопатія, які визначали за даними загальноклінічного обстеження, результатами спеціальних лабораторних і клінічних досліджень.

Дані, наведені на рис. 1, свідчать про те, що в I групі основним діагнозом є переважно АГ, а в III – ІХС ($p < 0,5$), і клінічний статус цих пацієнтів був найтяжчим, що пояснювалося більш вираженими проявами серцевої недостатності.

Однією з ознак системного запалення є активація прозапальних клітин крові, насамперед моноцитів, що продукують прозапальні цитокіни. У групах пацієнтів із порушеннями ритму виявлено статистично значущо вищу кількість проза-



Рис. 1. Питома вага основного захворювання серед пацієнтів обстежених груп. МКМП – метаболічна кардіоміопатія.

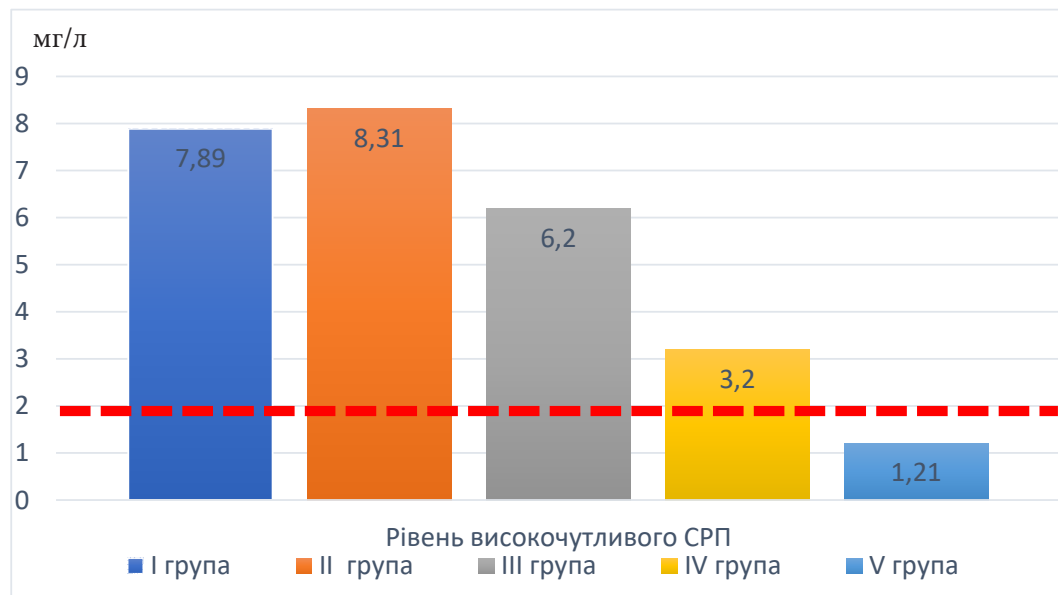


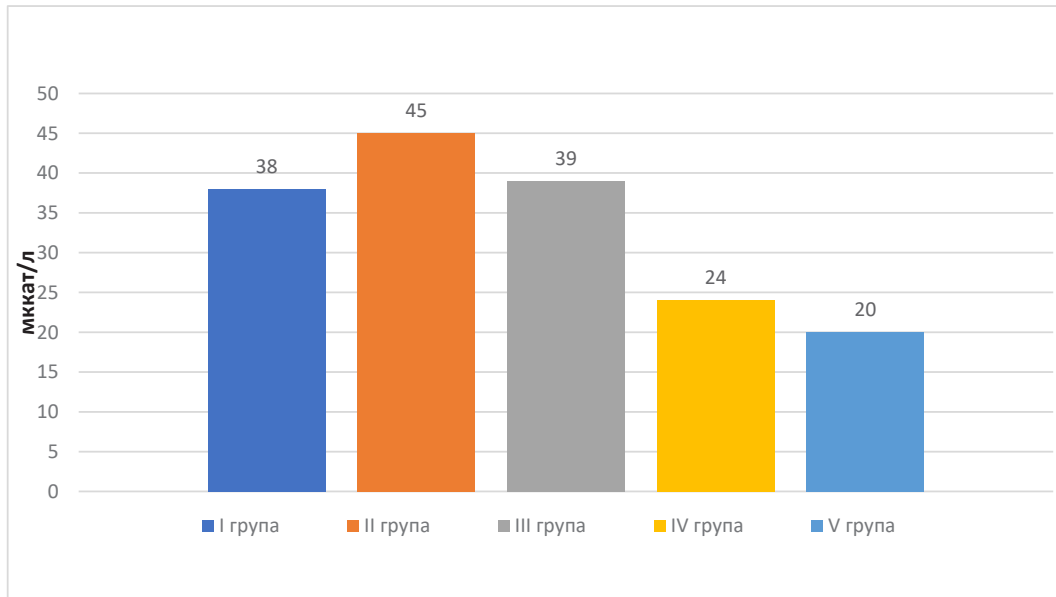
Рис. 2. Порівняння рівнів високочутливого С-реактивного протеїну в досліджуваних пацієнтів.

пальної проміжної субпопуляції моноцитів та знижений рівень патрульної субпопуляції моноцитів, які контролюють імунну реакцію. Ці дані описані нами в попередній роботі [14]. Активація моноцитів з продукцією ними прозапальних цитокінів призводить до підвищення концентрації С-РП у плазмі, що за даними літератури є ознакою активації системного запалення різної градації.

Ступінь вираження системного запалення визначали за рівнем високочутливого С-РП, який є показником інтенсивності системного запалення (рис. 2).

Як видно з рис. 2, у хворих з порушеннями ритму серця спостерігали ознаки активного сис-

темного запального процесу. Рівень високочутливого С-РП був значно підвищеним (у 6,7 раза) і становив $(8,31 \pm 0,42)$ проти $(1,25 \pm 0,01)$ мг/л у нормі ($p < 0,001$). У групі з персистентною формою ФП вміст С-РП був вищий, ніж у групі з пароксизмальною формою ФП, на 8,5 %, хоча різниця між групами була статистично незначущою. Незважаючи на те, що пацієнти III групи мали найбільший індекс маси тіла ($31,7 \text{ кг/м}^2$), рівень С-РП у цій групі становив 6,2 мг/мл та був нижчий, ніж у I та II (7,89 та 8,31 мг/л відповідно), ця різниця не є статистично значущою. Проведення додаткового кореляційного аналізу теж свідчило про відсутність лінійної залежності між показни-

Рис. 3. Активність ангіотензинперетворювального ферменту в досліджуваних групах ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем С-реактивного протеїну

I група	II група	III група	IV група	V група
31 (88 %)	30 (78 %)	25 (83 %)	3 (13 %)	1 (4,7 %)
	86 (83 %)		4 (9 %)	

ками індексу маси тіла та рівнем С-РП (коефіцієнт кореляції $r=0,1$, $p=0,42$).

Активність АПФ у плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп показано на *рис. 3*.

Активність АПФ у плазмі крові досліджуваних хворих була статистично значущо підвищеною, оскільки рівень АПФ становив ($45,10 \pm 2,26$) мккат/л і перевищував нормативне значення на 180 %. У групах пацієнтів з порушеннями ритму показник концентрації АПФ був суттєво вищим, у II групі майже вдвічі, ніж в осіб контрольних груп.

Усі досліджувані пацієнти з порушеннями ритму та без аритмій були поділені на групи залежно від підвищених та нормальних значень високочутливого С-РП та активності АПФ. Загальна кількість пацієнтів з аритміями – 103; без порушень ритму – 44.

Як видно з *табл. 2*, у 86 (83 %) пацієнтів із порушеннями ритму спостерігали істотне підвищення рівня С-РП. У I групі був 31 (88 %) пацієнт з підвищеним С-РП, у II – 30 (78 %), у III – 25 (83 %) пацієнтів. А серед пацієнтів з АГ без порушень ритму та відносно здорових осіб пацієнтів було лише 4 (9 %) пацієнти з підвищеним рівнем висо-

кочутливого С-РП. При порівнянні показників цих груп виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,0005$). У I групі із середнім індексом маси тіла $26,4 \text{ кг/м}^2$ підвищений рівень С-РП був у 88 % пацієнтів, що також може свідчити про те, що активація системного запалення пов'язана не лише зі збільшенням маси тіла, підтвердженням чого є відсутність кореляційного зв'язку між цими показниками.

Також порівнювали групи пацієнтів залежно від рівня АПФ (*табл. 3*).

При оцінюванні активності АПФ у більшій частині пацієнтів з досліджуваними аритміями спостерігали його підвищення: у 82 проти 27 % серед пацієнтів груп порівняння. Це були 85 пацієнтів зі 103 та 12 пацієнтів із 44 ($p < 0,05$).

Основні дані пацієнтів I–III груп, зареєстровані за допомогою холтерівського моніторингування ЕКГ (моніторингування проводили в момент наявності синусового ритму, оскільки всім пацієнтам під час перебування в стаціонарі протягом перших 3–5 днів госпіталізації відновлювали ритм), представлені в *табл. 4*. Моніторингування виконували на 3-тю добу після кардіоверсії, коли пацієнт частково розширював руховий режим.

Таблиця 3

Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем ангіотензинперетворювального ферменту

I група	II група	III група	IV група	V група
30 (85 %)	31 (81 %)	24 (80 %)	10 (43 %)	2 (9,5 %)
	85 (82 %)		12 (27 %)	

Таблиця 4

Показники холтерівського моніторування ЕКГ у групах пацієнтів із порушеннями ритму серця

Показник	I група	II група	III група	IV група	V група
Тип запуску аритмії	Адренергічний	Адренергічний	Адренергічний	–	–
SDNN, мс	106,0±4,2	112,0±5,1	104,0±4,6	122,0±3,8	134,0±3,6
Середня ЧСС за 1 хв	76,0±8,8	76,00±4,99	81,0±4,5	72,0±3,8	69,0±6,7
Максимальна ЧСС за 1 хв	106,0±7,9	97,00±6,27	104,0±8,3	118,0±4,1	124,0±7,2

SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 5

Порівняння даних холтерівського моніторування ЕКГ пацієнтів залежно від рівня С-реактивного протеїну

Показник	С-РП підвищений	С-РП норма	p
ЧСС середня за 1 хв	80 [76,8–83,2]	74,3 [72,1–79,2]	0,042
ЧСС максимальна за 1 хв	109 [99–117]	106 [96,4–112,1]	0,08
SDNN, мс	112 [106,2–122,0]	104 [98,2–106,8]	0,048

С-РП – С-реактивний протеїн; ЧСС – частота скорочень серця; SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів.

Таблиця 6

Порівняння даних холтерівського моніторування ЕКГ залежно від активності ангіотензинперетворювального ферменту

Показник	АПФ підвищений	АПФ норма	p
ЧСС середня за 1 хв	82 [78,5–87,1]	73,1 [71,7–78,4]	0,048
ЧСС максимальна за 1 хв	111 [98,3–119,5]	104 [95,8–114,3]	0,054
SDNN, мс	115 [108,4–124,2]	101 [97,1–108,8]	0,035

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; ЧСС – частота скорочень серця; SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів.

Як видно з *табл. 4*, в усіх пацієнтів із порушеннями ритму серця спостерігали гіперактивацію симпатoadреналової системи, оскільки є зниження показника SDNN. У всіх трьох групах пацієнтів переважав саме адренергічний тип запуску ФП. Лише один пацієнт з пароксизмальною формою ФП у I групі мав вагусний тип виникнення епізодів аритмії, але це не відобразилося на статистичній значущості даних.

Цікавим для нас стало порівняння цих показників залежно від рівнів С-РП та активності АПФ (*табл. 5*).

Виявлено статистично значущу відмінність показників середньої ЧСС за даними добового холтерівського моніторування ЕКГ, яке проводили на час наявності синусового ритму, серед пацієнтів з ФП та ТП з підвищеним рівнем високочутливого С-РП порівняно з тими, в кого цей показник був у межах норми ($p=0,042$). При оцінюванні варіабельності серцевого ритму SDNN також був вищим у частини пацієнтів із підвищеним С-РП ($p=0,048$).

Відмінність між основними показниками холтерівського моніторування ЕКГ була зареєстрована

і серед пацієнтів з підвищеним та нормальним рівнем активності АПФ (табл. 6).

Також статистично значущу різницю між показниками середньої ЧСС та SDNN і тенденцію до збільшення максимальної ЧСС було виявлено при аналізі даних холтерівського моніторингу ЕКГ та їх порівнянні в пацієнтів з підвищеною активністю АПФ у сироватці крові та тих, в кого цей показник був у межах норми.

ОБГОВОРЕННЯ

Активация РААС має електрофізіологічні впливи, що можуть запускати аритмію і безпосередньо викликати структурне ремоделювання передсердь, сприяючи виникненню ФП [15]. У закордонній літературі можна зустріти термін «ангіотензин II індукована фібриляція передсердь» [17].

На підставі багатьох рандомізованих досліджень (LIFE, VALUE, RALES, EPHEBUS) був введений термін «ап-стрім» («проти течії») терапія та виокремлені неантиаритмічні препарати з антиаритмічною дією. До них, зокрема, належать інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину II, які увійшли в щоденну практику лікаря як засоби з найефективнішим антигіпертензивним ефектом [5]. Механізм їх дії полягає саме в блокуванні системи РААС, що, крім антигіпертензивного ефекту, сповільнює утворення фіброзу в міокарді та попереджає і зменшує прогресування процесу ремоделювання як шлуночків, так і передсердь [18]. Результати дослідження свідчать про те, що в пацієнтів з порушеннями ритму серця, попри стандартну антигіпертензивну терапію та отримання (90 % пацієнтів) блокаторів РААС, відзначали більш виражену активацію РААС, ніж у відносно здорових осіб та пацієнтів з АГ. Більш виражена активація РААС у пацієнтів з аритміями може свідчити про розвиток морфологічного субстрату для формування аритмій.

Активация РААС сприяє додатковій активації симпатoadреналової системи, що збільшує ймовірність виникнення чергового епізоду аритмій. Цей та зворотний механізми були описані в роботі S.R. Goldsmith у пацієнтів із серцевою недостатністю [4]. Автор довів, що препарати, які блокують β -адренергічні рецептори, зменшують утворення АТ-II і антагонізують ефекти АТ-II та альдостерону, покращуючи прогноз перебігу цього патологічного стану. І навпаки, застосування інгібіторів РААС призводить до пригнічення активності симпатичної нервової системи.

Цей же механізм досліджували японські вчені у фокусі АГ. К. Tsuda стверджував, що ренін-ангіотензинова система мозку може бути пов'язана з активністю симпатичних нервів при підвищенні артеріального тиску. Вивільнення нейромедіаторів із симпатичних нервових закінчень може регулюватися пресинаптичними рецепторами, розташованими на нервових закінченнях. Зміни активності симпатичної нервової системи при гіпертензії можуть бути частково наслідком активації РААС [16].

Досліджено взаємозалежність між вираженістю аритмії у вигляді її форми та підвищеним рівнем С-РП. Доведено, що С-РП є незалежним предиктором інсульту в пацієнтів із ФП [2].

Відомо, що С-РП – це гострофазовий реактант, який традиційно використовується для виявлення запалення і визначення рівня його активності, саме тому виникла ідея проаналізувати його рівень у пацієнтів з ФП. Саме тому в дизайні більшості досліджень важливою умовою була наявність ізольованої ФП порівняно зі здоровими групами. Всебічно вивчено зв'язок між рівнем С-РП та ускладненнями після проведення кардіологічних оперативних втручань і ризиком розвитку ФП, рецидивів ФП після ізоляції легеневої вен, розвитку та важкості перебігу інсульту, розвитку кровотеч на тлі прийому антикоагулянтів [13].

Наші дані підтверджують суттєву роль системного запалення як одного з провідних патогенетичних механізмів розвитку аритмій. З іншого боку, ФП може також індукувати локальне запалення передсердь і підвищення рівня С-РП та цитокінів, що може бути причиною розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення регулювання судинного тону, які спостерігають при АГ [12].

АТ-II як кінцевий медіатор активації РААС посилює загибель клітин передсердь, що призводить до ФП. Крім того, РААС сприяє активації оксидантного стресу як у міокарді, так і в судинах при ФП, що теж призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресування АГ.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, оскільки результати більшості досліджень, які підтверджують наші дані, отримані на азіатській популяції, їх не можна абсолютно екстраполювати на українську популяцію, але з іншого боку, вони свідчать про універсальність знайдених патогенетичних механізмів. По-друге, дослідження проводили на базі одного центру, що, ймовірно, не відображає загальнопопуляційну ситуацію. По-третє, з дослідження не вилучали пацієнтів із можливими генетичними особливостями, оскільки таке дообстеження не виконувалося.

ВИСНОВКИ

1. Рівень високочутливого С-реактивного протеїну як маркера системного запалення в групах пацієнтів з аритміями вищий порівняно з таким у хворих на артеріальну гіпертензію без порушень ритму (83 % проти 9 %, $p < 0,005$), що свідчить про більшу інтенсивність системного запалення в пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь.

2. Активність ангіотензинперетворювального ферменту в сироватці крові перевищувала нормальне значення у 82 % пацієнтів з аритміями, тоді як у пацієнтів без порушень ритму підвищення цього показника відзначали тільки у 27 % пацієнтів

($p < 0,05$), що може свідчити про активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих із порушеннями ритму серця.

3. За даними холтерівського моніторингу ЕКГ, в пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь з підвищеними рівнями високочутливого С-реактивного протеїну та активністю ангіотензинперетворювального ферменту виявлено статистично значущу відмінність між показниками середньої частоти скорочень серця та стандартного відхилення NN-інтервалів, що свідчить про активацію симпатoadреналої системи при порушеннях ритму на тлі активації системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Derzhavna sluzhba statystyky/ <http://www.ukrstat.gov.ua/>. Ukrainian.
- Bo Yu, Ping Yang, Xuebi Xu, Lufei Shao. C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. Bioscience Reports. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181135. <https://doi.org/10.1042/BSR20181135>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021 Feb;16(2):217-21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2004 Jul;1(2):45-50. <https://doi.org/10.1007/s11897-004-0024-5>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G, Dilaveris P, Fauchier L, Filippatos G, Kalman J, Meir M, Lane D, Lebeau JP, Lettino M, Lip G, Pinto F, Thomas GN, Valgimigli M, Gelder I, Putte B, Watkins C. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 1 Feb;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Jaberansari MT, Baxter GF, Muller CA, Latouf SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium. J Amer Coll Cardiol. 2001 1 June;37(7):1996-2001. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01232-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01232-3)
- Koniari I, Artopoulou E, Mplani V, Mulita F, Alexopoulou E, Chourdakis E, Abo-Elseoud M, Tsigkas G, Panagiotopoulos I, Kounis N, Velissaris D. Atrial fibrillation in heart failure patients: An update on renin-angiotensin-aldosterone system pathway blockade as a therapeutic and prevention target. Cardiol J. 2023;30(2):312-26. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0061>
- Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. J Amer Heart Ass. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011006>
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Recent Advances Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension. 2017;70:854-61. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08934>
- Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Apr 17;49(15):1642-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.042>
- Cainzos-Achirica M, Miedema MD, et al. The Prognostic Value of High Sensitivity C-Reactive Protein in a Multi-Ethnic Population After More Than 10 Years of Follow-Up: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Int J Cardiol. 2018 Aug 1;264:158-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.027>
- Nso N, Bookani KR, Metzl M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. J Arrhythm. 2020 Dec 23;37(1):1-10. <https://doi.org/10.1002/joa3.12473>
- Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. Circulation Res. 2018;122(2):352-68. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311402>
- Talaieva T, Sychov O, Marchenko O, Tretyak I, et al. Subpopulations of lymphocytes and monocytes in blood of patients with atrial fibrillation or atrial flutter associated with hypertension. Cell and Organ Transplantation. 2022;10(2):74-9. <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.141>
- Tetsuji Shinohara, Naohiko Takahashi. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Bleeding Events in Atrial Fibrillation Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants. Circulation J. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0061>

16. Tsuda K. Renin-Angiotensin system and sympathetic neurotransmitter release in the central nervous system of hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:474870. <https://doi.org/10.1155/2012/474870>
17. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, et al. Mice with Cardiac-Restricted Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Have Atrial Enlargement, Cardiac Arrhythmia, and Sudden Death. *Amer J Pathology*. 165(3):1019-32. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63363-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63363-9)
18. Xue-Dong Wang, Jing Liu, Yu-Chen Zhang, et al. Correlation between the elevated uric acid levels and circulating renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diagnosis and Therapy*. 2021 Feb;11(1):50-5. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-830>
19. Zhixiang Yu, Dong Zhang, Qiuhé Ji, et al. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents and cures atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 7;100(18):e25559. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025559>

Analysis of the systemic inflammation and the renin-angiotensin system activity in patients with arrhythmias

O.Ya. Marchenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim –to compare the systemic inflammation activity and the state of renin-angiotensin system in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation and flutter that are associated to arterial hypertension and their effect on sympathetic nervous system activation.

Materials and methods. 147 patients were involved into the study. 103 of them had rhythm disorders. Patients with arrhythmias were divided into three main groups depending on the form and type of arrhythmia. Control groups included patients with arterial hypertension, but without studied arrhythmias, and practically healthy people. The activity of systemic inflammation was determined by the level of highly sensitive C-reactive protein in blood serum. Expression of the renin-angiotensin system activity – according to the angiotensin-converting enzyme activity. Patients underwent Holter electrocardiogram monitoring to register the heart rhythm and its variability.

Results. Among patients with rhythm disorders, statistically higher levels of CRP and ACE were recorded compared to patients of control groups. The highest rates were in the group of patients with a persistent form of atrial fibrillation. According to the results of the Holter ECG, a significant mathematical difference was recorded between the average heart rate and SDNN in patients with arrhythmias and a tendency to increase the maximum heart rate.

Conclusions. It was detected that in patients with atrial fibrillation and flutter on the background of arterial hypertension, compared to patients with hypertension without rhythm disturbances or healthy people, there is a higher intensity of systemic inflammation and increased activity of the renin-angiotensin system and, as a result, activation of the sympathoadrenal system.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, systemic inflammation, renin-angiotensin system.