

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.313.2

////////////////////////////////////

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПЕРЕД РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РЕЦИДИВА ЧЕРЕЗ ШЕСТЬ МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Корнелюк О.М.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск,
республика Беларусь

Контактная информация:

Корнелюк Оксана Михайловна,
РНПЦ «Кардиология»,
ул. Р. Люксембург, д. 110, Минск,
республика Беларусь, 220036.
E-mail: kornella_oks@tut.by

Статья поступила в редакцию 20.05.2016
и принята к печати 01.06.2016.

////////////////////////////////////

Резюме

Уровень интерлейкина-6 до радиочастотной аблации легочных вен более 1,77 мкмоль/л увеличивает риск рецидива через шесть месяцев у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная аблация, интерлейкин-6, пороговое значение

Для цитирования: Корнелюк О.М. Повышение уровня интерлейкина-6 перед радиочастотной аблацией легочных вен увеличивает риск рецидива через шесть месяцев у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Трансляционная медицина. 2016; 3 (3): 67–72.

ELEVATED LEVEL OF INTERLEUKIN-6 BEFORE RADIOFREQUENCY ABLATION OF PULMONARY VEIN INCREASES THE RISK OF RELAPSE AFTER SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Karnialiuk A.M.

Scientific and Practical center of Cardiology, Minsk, Belarus

Corresponding author:

Oksana M. Karnialiuk,
Scientific and Practical center of Cardiology
110 R. Luxemburg str., Minsk, Belarus
220036.
E-mail: kornella_oks@tut.by

Received 20 May 2016; accepted 01 June 2016.

Abstract

The level of IL-6 more than 1.77 mmol / L before the radiofrequency ablation of pulmonary veins increases the risk of recurrence after six months in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, interleukin — 6, threshold

For citation: Kornelyuk O.M. Elevated level of interleukin-6 before radiofrequency ablation of pulmonary vein increases the risk of relapse after six months in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Translyatsionnaya medicina = Translational Medicine. 2016; 3 (3): 67–72

В последние годы в лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП) все большее распространение получают хирургические методы лечения с использованием эндоваскулярных технологий. Однако известно, что проведение процедуры радиочастотной абляции (РЧА) при ФП не влечет за собой стопроцентной гарантии отсутствия рецидивов. Рецидивы ФП или предсердных тахикардий после первичных процедур абляции ФП требуют повторных процедур у 20–40 % пациентов [1]. Поскольку ранние рецидивы ФП и/или развитие предсердной тахикардии встречаются довольно часто в течение первых двух или трех месяцев после абляции ФП и могут проходить спонтанно, существует общее мнение, что оценку эффекта и решение вопроса о повторной абляции следует проводить как минимум через 3 месяца после первичной процедуры [2, 3]. В то же время существуют исследования, доказывающие, что использование повторной процедуры РЧА в ранние сроки после первой неуспешной

процедуры превосходит эффект антиаритмической терапии (ААТ) [4]. В этом случае требуется проведение повторных абляций в пределах первых трех месяцев после первичной операции. В связи с этим выявление пациентов, у которых может рассматриваться вопрос раннего проведения повторной абляции, является актуальным.

Кроме того, выявление пациентов с повышенным риском рецидива ФП поможет уточнить необходимость длительного назначения антиаритмической терапии. Рекомендованная длительность ААТ после РЧА, составляет от 1 до 3 месяцев [5, 6]. Однако в исследовании EAST было установлено, что 90-дневное назначение препаратов I и III классов после РЧА уменьшает количество пароксизмов только в текущем периоде, однако не влияет на наличие отдаленных рецидивов [7]. Поэтому решение о дальнейшем приеме ААТ должно быть принято на основании оценки риска рецидива в отдаленном периоде.

За последние годы было проведено большое количество исследований по поиску факторов, влияющих на возможное развитие рецидива ФП, и большинство авторов пришли к выводу о том, что комплексное предоперационное обследование пациентов с ФП позволит выделить группы пациентов с заранее прогнозируемыми возвратами ФП.

В связи с этим актуальным является вопрос о поиске дополнительных факторов, в частности, повышения в крови уровня различных лабораторных показателей, для выявления этой категории больных.

Цель исследования — выявление лабораторных предикторов рецидива у пациентов с пароксизмальной ФП через 6 месяцев после радиочастотной абляции легочных вен (РЧА ЛВ) по результатам исходного обследования.

Материал и методы

В исследование было включено 36 человек (25 мужчин и 11 женщин) с пароксизмальной ФП, подлежащих РЧА ЛВ. Средний возраст составил 51 [45,5; 57,5] год; длительность аритмического анамнеза — 38,5 [25,5; 80] месяцев; количество пароксизмов за 30 дней до РЧА ЛВ — 7 [4,5; 17,5]; нагрузка ФП за 1 месяц 27 [7; 53,5] часов. В зависимости от наличия рецидива через 6 месяцев после РЧА пациенты разделены на 2 группы: 1-я — с рецидивом (16 человек), 2-я — без него (20 человек).

До выполнения процедуры РЧА ЛВ пациенты обследовались по протоколу: ЭКГ-12, ЭхоЭКГ, су-

точное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), биохимический анализ крови.

Перечень анализируемых лабораторных показателей включал в себя: определение липидного спектра, рго-BNP, интерлейкина-6 (ИЛ-6), гомоцистеина, С-реактивного белка (СРБ).

Оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна-Уитни. Для определения пороговых значений статистически значимых показателей был использован ROC-анализ.

Результаты

Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности аритмического анамнеза, количеству пароксизмов и нагрузке ФП за месяц до РЧА, а также наличию сопутствующей патологии. Данные приведены в табл. 1.

При анализе исходных лабораторных данных (табл. 2) установлено, что среди показателей липидного спектра, уровня рго-BNP, а также гомоцистеина достоверных различий не наблюдалось. Следует отметить, что в группе пациентов без рецидива уровень СРБ был несколько ниже, чем в группе рецидива. В то же время у пациентов без рецидива уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) был достоверно ниже, чем в группе с наличием ФП ($p = 0,034$).

При дополнительном анализе для ИЛ-6 был определено пороговое значение 1,77 мкмоль/л (чувствительность 87,5 %, специфичность 60 %), AUC = 0,8 [0,55; 0,95], $p < 0,01$ (рисунок 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых лиц

Характеристика пациентов		Первая группа, рецидив (n = 16), Me [LQ/UQ]	Вторая группа, без рецидива (n = 20), Me [LQ/UQ]	p*
Средний возраст		49,5 [38; 54]	54 [47,5; 58,5]	0,11
Пол	муж.	12	13	0,21
	жен.	4	7	0,36
Анамнез ФП до операции (мес.)		36[18,5; 102]	40[29,5; 62,5]	0,78
Количество пароксизмов в течение месяца перед операцией		8 [5; 20]	6[4; 15]	0,4
Нагрузка ФП за месяц до РЧА (час)		32,5[16,4; 53,5]	20,5[5,5; 59]	0,33
Сопутствующее заболевание	АГ 1-2	7 (43,75%)	15 (75%)	0,65
	Дислипидемия	12 (75%)	16 (80%)	0,1

*оценка сопоставимости групп производилась с использованием критерия χ^2 и критерия Манна-Уитни

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (рецидив) Ме [LQ/UQ]	Группа 2 (без рецидива) Ме [LQ/UQ]	p *
ОХ	5,65 [5,4;6,85]	5,35 [4,45;5,9]	0,18
ТГ	1,52 [1;3,31]	1,35 [0,93;1,73]	0,57
КА	3,15 [2,22;4,35]	3,2 [2,6;3,8]	0,88
HDL	1,46 [1,03;1,78]	1,23 [0,91;1,62]	0,61
LDL-c	4 [3,7;4,67]	3,71 [2,95;4,43]	0,43
Pro-BNP	67,85 [41;99]	75 [64;79]	0,96
СРБ	2 [0,8;2,7]	1,2 [0,8;1,9]	0,32
гомоц.	10,57 [8,94;11,74]	10,13 [9,59; 11,22]	0,76
ИЛ6	4,76 [2,27;6,76]	1,76 [1,57;2,7]	0,034 *

*оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна-Уитни

ОХ — общий холестерин

ТГ — триглицериды

КА — коэффициент атерогенности

СРБ — с-реактивный белок

гомоц. — гомоцистеин

ИЛ6 — интерлейкин-6

Обсуждение результатов

В ряде исследований уже изучались такие биохимические показатели как гомоцистеин, BNP, маркеры воспаления, в частности СРБ. Согласно Eleni Hatzinikolaou-Kotsakou и соавт., повышение уровня С-реактивного белка увеличивает вероятность возникновения рецидива ФП после РЧА [8]. В нашем исследовании уровень дооперационного СРБ в группе рецидива был несколько выше, однако различия не были статистически достоверными.

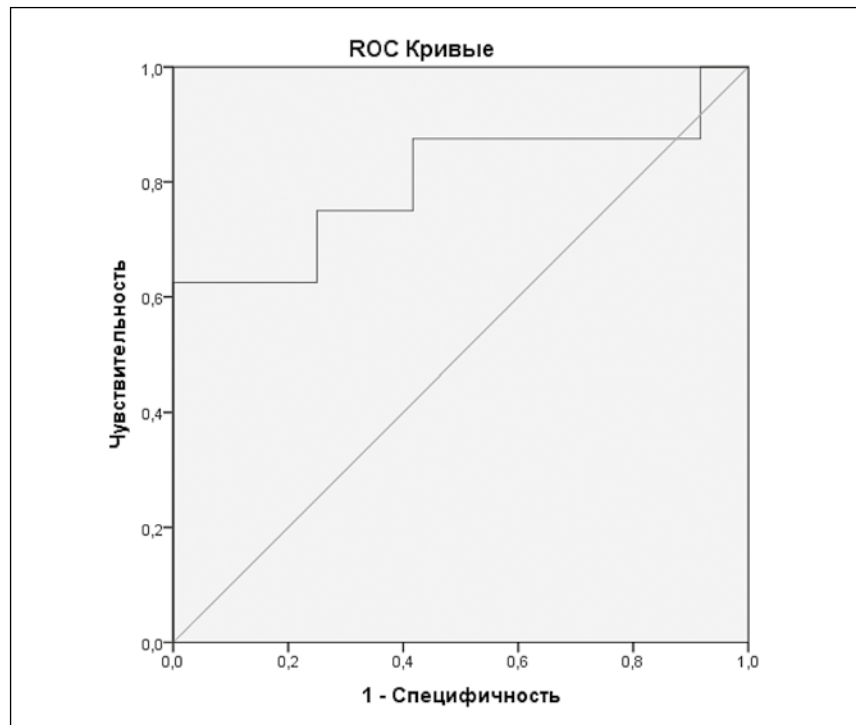
Существуют данные, согласно которым pro-BNP является независимым предиктором рецидива ФП после РЧА через 6 месяцев после операции [9]. По данным же других исследований, в которых также изучался уровень натрийуретического пептида у больных с ФП и здоровых, установлено, что его повышение неспецифично для больных с изолированной ФП, а более специфично для группы пациентов с ФП в сочетании с дисфункцией ЛЖ. [10]. Согласно нашим данным, по такому показателю, как pro-BNP, достоверных различий выявлено не было.

Hijazi и соавт. установили, что уровень СРБ и ИЛ-6 коррелирует с нагрузкой ФП, снижением эффекта кардиоверсии, смертностью и тромбоэмболическими осложнениями [11]. По данным Leftheriotis et al., повышение уровня маркеров воспаления является предиктором рецидива аритмии в течение года после кардиоверсии [12]. В исследовании «Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion» также подтверждается гипотеза о том, что базовое значения ИЛ-6 с медианой 1,96 является прогностически значимым критерием отсутствия рецидива после кардиоверсии [13].

Исследования, посвященные изучению вышеупомянутых показателей у пациентов после РЧА ФП немногочисленны, а их данные часто противоречат друг другу. Так, например, по данным Henningsen KM et al. повышенный уровень ИЛ-6 и CRP до аблации является независимыми прогностическими факторами рецидива ФП [14]. Однако по данным метаанализа, проведенного Liu et al, уровень СРБ с точки зрения прогностической ценности рецидива у пациентов с ФП является гетерогенными и требует дальнейшего изучения [12]. По результатам нашего исследования исходный уровень СРБ в группе без рецидива ФП был несколько ниже, чем у пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА, однако эти различия не являлись достоверными ($p = 0,32$).

В то же время мы подтвердили заключение исследования Henningsen et al о том, что у пациентов с исходно более высоким уровнем ИЛ-6 возрастает риск рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ ($p = 0,034$). Кроме того, в рамках нашего исследования было определено пороговое значение интер-

Рисунок 1. ROC-кривая для уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня ИЛ-6



лейкина-6 в 1,77 мкмоль/л по которому возможно ожидать повышенную вероятность развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ (чувствительность 87,5 %, специфичность 60 %).

Выявление у пациентов повышения уровня ИЛ-6 более 1,77 поможет выявить категорию лиц с прогнозируемым повышенным риском возврата ФП, у которых потребуются более длительное назначение антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

Выводы

1. Повышение уровня интерлейкина-6 выше 1,77 мкмоль/л у пациентов с ФП до проведения РЧА ЛВ является независимым предиктором развития рецидива через 6 месяцев после процедуры (чувствительность 87,5 %, специфичность 60 %), $AUC = 0,8 [0,54; 0,94]$, $p < 0,01$.

2. Пациентам с исходным уровнем интерлейкина-6 более 1,77 мкмоль/л требуется более длительное наблюдение и увеличение длительности антиаритмической поддержки свыше рекомендованных 3 месяцев.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявила об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, Schirdewahn P, Dorszewski A, Piorkowski C, Gerds-Li JH, Kottkamp H. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm*. 2004;1(6):676-683.
2. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Køber L, Hilden J, Svendsen JH. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J*. 2006; 152(3): 537. e1-8.
3. Rostock T, Rotter M, Sanders P, Takahashi Y, Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, Sacher F, Clémenty J, Haïssaguerre M. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(1):27-34.
4. Pokushalov E, Romanov A, De Melis M, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of drug therapy versus reablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6(4): 754-760.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2147.
6. Calkins H, et al. Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial

Fibrillation. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012; 9(4):632-696.e21.

7. Kaitani K, et al, EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(7):610-618.

8. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Floros D, Papanas N, Chalikias G, Maltezos E, Hatseras DI. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):659-661.

9. den Uijl DW, Delgado V, Tops LF, Ng AC, Boersma E, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, van der Laarse A, Bax JJ. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Am Heart J*. 2011;161(1):197-203.

10. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1256-1262.

11. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1475-1480.

12. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, Parissis JT, Panou FK, Andreadou IT, Venetsanou KS, Iliodromitis EK, Kremastinos DT. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):361-369.

13. Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, Krabbe KS, Pedersen BK, Svendsen JH. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(3):425-432.

14. Henningsen KM, Nilsson B, Bruunsgaard H, Chen X, Pedersen BK, Svendsen JH. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(5):285-291.

15. 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;49(15):1642-1648.

Информация об авторе

Корнелюк Оксана Михайловна — младший научный сотрудник, лаборатория кардиологической реабилитации, РНПЦ «Кардиология».

Author information

Oksana M. Karnialiuk, Young Researcher, Laboratory of cardiological rehabilitation, Scientific and Practical center of Cardiology.