

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.015>
УДК 616.12 – 008.313:612.017.



Бубешко Д.А., Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Фибрилляция предсердий и маркеры воспаления: фокус на интерлейкин-10

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бубешко Д.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста; Снежицкий В.А. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Подана: 10.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: vsnezzh@mail.ru

Резюме

Введение. Одной из широко изучаемых гипотез возникновения фибрилляции предсердий (ФП) является теория иммунного воспаления.

Цель. Оценить маркеры воспалительного процесса у пациентов с персистирующей ФП со сниженной и сохраненной функцией левого желудочка и установить прогностическую значимость полиморфизма C-592A гена интерлейкина (ИЛ-10) у данных групп пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), из которых группа 1 – 31 пациент с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%); группа 2 – 43 пациента с ФП и ФВ ЛЖ ≥50%; в группу 3 включен 31 пациент с ИБС и АГ без эпизодов ФП в анамнезе и ФВ ЛЖ ≥50%. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. У пациентов с ФП и систолической дисфункцией ЛЖ наблюдался более высокий уровень ИЛ-10, чем у пациентов с ФП и сохраненной функцией ЛЖ (6,98 (4,61; 8,74) пг/мл против 4,29 (3,42; 4,88) пг/мл, $p < 0,01$). Частота встречаемости AA-генотипа и A-аллеля полиморфизма C-592A гена ИЛ-10 у пациентов с ФП была выше, чем у пациентов с ИБС и АГ без ФП и по сравнению с группой относительно здоровых пациентов. Присутствие в генотипе A-аллеля связано с повышением риска развития неклапанной ФП в 1,34 раза (95% ДИ 1,14–1,56), а наличие AA-генотипа – в 1,48 раза (95% ДИ 1,3–1,71) у пациентов с ИБС и АГ.

Заключение. Определение уровня ИЛ-10 и полиморфизма C-592A гена ИЛ-10 может быть использовано для оценки риска развития ФП у пациентов с ИБС и АГ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, систолическая дисфункция левого желудочка, интерлейкин-10, полиморфизм C-592A

Bubeshka D., Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Atrial Fibrillation and Markers of Inflammation: Focus on Interleukin-10

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bubeshka D. – authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text; Snezhitskiy V. – verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Submitted: 10.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: vsnezh@mail.ru

Abstract

Introduction. One prevailing hypothesis for the occurrence of atrial fibrillation (AF) is the theory of immune inflammation.

Purpose. To evaluate the markers of the inflammatory process in patients with persistent AF with reduced and preserved left ventricular function and to establish the prognostic significance of the interleukin 10 (IL-10) C-592A gene polymorphism in these groups of patients.

Materials and methods. Were examined 107 patients with ischemic heart disease and hypertension, which were divided into 3 groups. Group 1 – 31 patients with atrial fibrillation (AF) and left ventricular (LV) systolic dysfunction (LV ejection fraction (EF) <50%). Group 2 – 43 patients with AF but without systolic heart failure (LVEF ≥50%). Group 3 includes 31 patients without history of AF and LVEF ≥50%. The control group includes 30 relatively healthy patients without cardiovascular diseases and AF.

Patients with AF and LV systolic dysfunction had level IL-10 higher than patients with AF and preserved LV systolic function (6.98 (4.61; 8.74) pg/ml versus 4.29 (3.42; 4.88) pg/ml, $p < 0.01$). It was revealed that in patients with AF the distribution of AA-genotype and A-allele of IL-10 C-592A gene polymorphism were higher than in the group of patients with ischemic heart disease and hypertension without AF history and higher than in the group of relatively healthy patients. The presence of A-allele was associated with an increased risk of AF 1.34 times (95% CI 1.14–1.56), while the presence of AA-genotype increased AF development in 1.48 times (95% CI 1.3–1.71) in patients with ischemic heart disease and hypertension.

Conclusion. Determination of the IL-10 level and of the IL-10 C-592A gene polymorphism can be use to evaluate the risk of AF in patients with coronary artery disease and hypertension.

Keywords: atrial fibrillation, left ventricular systolic dysfunction, interleukin-10, polymorphism C-592A

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма, встречающееся в кардиологической практике. Заболеваемость ФП неуклонно увеличивается с возрастом и встречается более чем у 9% пациентов старше 80 лет. Научное

сообщество предполагает, что к 2030 г. распространенность ФП может возрасти до 12,1 миллиона человек, что связано как с увеличением продолжительности жизни, так и с увеличением числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом и другими традиционными факторами риска ФП [1, 2].

Несмотря на достигнутый прогресс в понимании патофизиологии ФП, остается много нерешенных вопросов относительно причин развития аритмии. В конце XX века была показана важная роль эктопической активности муфт легочных вен и их триггерной активности в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей ФП [3]. Однако обнаружение очагов аритмогенеза в других отделах предсердий свидетельствует о существовании внешних факторов, инициирующих развитие ФП. Одной из широко изучаемых гипотез возникновения аритмогенных очагов в предсердиях является теория иммунного воспаления. За годы исследований получены как прямые, так и косвенные доказательства взаимосвязи воспалительных процессов и ФП. Интрацитоплазматическая локализация С-реактивного белка (СРБ), воспалительные инфильтраты, некроз и фиброз кардиомиоцитов наблюдались в образцах предсердной биопсии у пациентов с ФП, резистентной к антиаритмической терапии, в то время как ни в одном образце контрольной группы изменения обнаружены не были [4]. Подтверждением причастности воспаления к инициации ФП является развитие первого эпизода аритмии на фоне таких состояний, как миокардит, перикардит, острый инфаркт миокарда, острые респираторные инфекции и воспалительные заболевания кишечника [5]. Большинство заболеваний, являющихся известными факторами риска развития ФП (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет, синдром обструктивных апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких), также ассоциированы с хроническим воспалением [6]. Однако отсутствие выраженного эффекта противовоспалительной терапии и противоречивые данные о взаимосвязи воспалительных маркеров с идиопатической ФП подняли вопрос о том, является повышение маркеров воспаления первичным провоцирующим фактором или следствием ФП.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить маркеры воспалительного процесса у пациентов с персистирующей ФП со сниженной и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) и установить прогностическую значимость полиморфизма С-592А гена интерлейкина-10 (ИЛ-10) у данных групп пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике Гродненского государственного медицинского университета и всех участвующих учреждений здравоохранения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

На базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 107 пациентов (82 мужчины, 76,6%; средний возраст 59 (54; 65) лет) с ИБС и АГ, которые были разделены на 3 группы. Группа 1 – 31 пациент с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%) (25 мужчин, 80,6%;

средний возраст 59 (50; 63) лет). Группа 2 – 43 пациента с ФП без систолической сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) (35 мужчин, 81,4%; средний возраст 61 (55; 65) год). В группу 3 включен 31 пациент с ИБС и АГ без эпизодов ФП в анамнезе и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (22 мужчины, 70,9%; средний возраст 57 (50; 61) лет). Группа 4 была сформирована на базе УЗ «Поликлиника УВД г. Гродно», которую составили 30 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (21 мужчина, 70,0%; средний возраст 53 (52; 56) года).

В исследование не включались пациенты с пароксизмальной формой ФП, ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, острым или перенесенным инфарктом миокарда, гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (по результатам чрескожной коронароангиографии), миокардитом, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острыми воспалительными процессами любой локализации.

Определение концентрации высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Выделение геномной ДНК человека осуществлялось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ). Последующий анализ полиморфизма гена ИЛ-10 (C-592A, rs1800872) в выделенной ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Синтол», РФ. Амплификация ДНК проведена на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). На первоначальном этапе с помощью онлайн-калькулятора был проведен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Полученное при этом значение $p > 0,05$ говорит о выполнении условий данного равновесия и дает возможность интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков использовался критерий Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и уровня вч-СРБ между двумя группами пациентов с ФП – со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ – не выявлено статистически значимых различий. При сравнении уровня ИЛ-6 у пациентов с ФП и группой 3 (без анамнеза ФП) различия получены только между пациентами группы 1 и группы 3. При анализе уровня ИЛ-10 оказалось, что пациенты группы 1 имели более высокие значения в сравнении с пациентами группы 2 и группы 3. При этом статистически значимых различий между группой 2 и группой 3 не выявлено (табл. 1).

Для анализа взаимосвязи полиморфизма C-592A гена ИЛ-10 с наличием систолической дисфункции ЛЖ нами изучена частота распределения генотипов и аллелей указанного маркера среди пациентов каждой группы в отдельности (табл. 2, 3).

Таблица 1
Характеристика биомаркеров воспаления
Table 1
Characteristics of inflammatory biomarkers

Параметры	Группа 1 (n=31)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=31)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
вч-СРБ, мг/л	8,24 (5,93; 11,13)	9,15 (4,86; 10,91)	7,68 (4,63; 9,88)	нд	нд	нд
ИЛ-1 β , пг/мл	2,3 (1,07; 3,08)	2,39 (0,9; 3,82)	3,64 (1,71; 4,42)	нд	нд	нд
ИЛ-6, пг/мл	3,03 (1,85; 3,81)	2,69 (1,52; 3,78)	1,82 (1,29; 3,33)	нд	p<0,01	нд
ФНО- α , пг/мл	0,12 (0,09; 0,14)	0,11 (0,1; 0,13)	0,12 (0,1; 0,14)	нд	нд	нд
ИЛ-10, пг/мл	6,98 (4,61; 8,74)	4,29 (3,42; 4,88)	4,32 (3,67; 4,85)	p<0,01	p<0,01	нд

Таблица 2
Распределение генотипов C-592A полиморфизма гена ИЛ-10
Table 2
The distribution of genotypes of IL-10 C-592A gene polymorphism

Генотип	Частота (абс./%)							
	Группа 1 (ФП + ФВ <50%)		Группа 2 (ФП + ФВ $\geq$ 50%)		Группа 3 (без ФП)		Группа 4 (без сердечно-сосудистой патологии)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СС	17*#	54,8	21*#	48,8	24	77,4	26	70,3
СА	9	29,1	17	39,6	7	22,6	11	29,7
АА	5*#	16,1	5*#	11,6	0	0	0	0
Всего	31	100,0	43	100,0	31	100,0	37	100,0

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с группой 3 (p<0,05); # статистически значимые различия при сравнении с группой 4 (p<0,05).

Таблица 3
Распределение аллелей C-592A полиморфизма гена ИЛ-10
Table 3
The distribution of alleles of IL-10 C-592A gene polymorphism

Аллель	Частота (абс./%)							
	Группа 1 (ФП + ФВ <50%)		Группа 2 (ФП + ФВ $\geq$ 50%)		Группа 3 (без ФП)		Группа 4 (без сердечно-сосудистой патологии)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
С	43*#	69,4	59*#	68,6	55	88,7	63	85,1
А	19*#	30,6	27*#	31,4	7	11,3	11	14,9
Всего	62	100,0	86	100,0	62	100,0	74	100,0

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с группой 3 (p<0,05); # статистически значимые различия при сравнении с группой 4 (p<0,05).

В связи с тем, что статистически значимых различий по распределению генотипов и аллелей между группой 1 и группой 2 получено не было, для дальнейшего анализа нами объединены данные пациенты в «группу пациентов с ФП».

При изучении частоты распределения генотипов среди пациентов каждой из групп в зависимости от нозологии установлено, что у лиц с ФП значимо чаще встречался генотип АА по сравнению с пациентами группы 3 и группы 4, у которых данного генотипа выявлено не было. В группах 3 и 4 чаще встречался генотип СС (77,4% и 70,3% соответственно) по сравнению с пациентами группы с ФП (51,4%) ($p<0,05$). При этом различий в распределении частот генотипов между пациентами группы 3 и группы 4 не получено (табл. 4).

При анализе распределения аллелей по данному полиморфному варианту гена ИЛ-10 установлено, что в группе пациентов с ФП значимо чаще встречалась аллель А, чем у пациентов групп 3 и 4 ($p<0,01$). Группа 3 и группа 4 по распределению аллелей были между собой сопоставимы (табл. 5).

При оценке относительного риска (ОР) развития неклапанной ФП у пациентов с ИБС и АГ установлено, что присутствие аллели А в генотипе связано с возрастанием риска развития ФП у пациентов с ИБС и АГ в 1,34 раза (95% ДИ 1,14–1,56), а наличие гомозиготного АА-генотипа – в 1,48 раза (95% ДИ 1,30–1,71).

В проведенном нами исследовании не получено различий в уровне основных провоспалительных цитокинов и вч-СРБ между пациентами с ФП и пациентами

Таблица 4
Распределение генотипов C-592A полиморфизма гена ИЛ-10 в зависимости от нозологии
Table 4
The distribution of genotypes of IL-10 C-592A gene polymorphism depend on nosology

Генотип	Частота (абс./%)		
	ФП на фоне ИБС и АГ (группа 1 + группа 2)	ИБС и/или АГ без ФП (группа 3)	Лица без сердечно-сосудистой патологии (группа 4)
СС	38 (51,4%)*#	24 (77,4%)	26 (70,3%)
СА	26 (35,1%)	7 (22,6%)	11 (29,7%)
АА	10 (13,5%)*#	0 (0%)	0 (0%)
Всего	74 (100%)	31 (100%)	37 (100%)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с группой 3 ($p<0,05$); # статистически значимые различия при сравнении с группой 4 ($p<0,05$).

Таблица 5
Распределение аллелей C-592A полиморфизма гена ИЛ-10 в зависимости от нозологии
Table 5
The distribution of alleles of IL-10 C-592A gene polymorphism depend on nosology

Аллель	Частота (абс./%)		
	ФП на фоне ИБС и АГ (группа 1 + группа 2)	ИБС и/или АГ без ФП (группа 3)	Лица без сердечно-сосудистой патологии (группа 4)
С	102 (68,9%)*#	55 (88,7%)	63 (85,1%)
А	46 (31,1%)*#	7 (11,3%)	11 (14,9%)
Всего	148 (100%)	62 (100%)	74 (100%)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с группой 3 ($p<0,01$); # статистически значимые различия при сравнении с группой 4 ($p<0,01$).

без эпизодов ФП в анамнезе. Только при присоединении к ФП систолической дисфункции ЛЖ наблюдается более высокий уровень ИЛ-6 по сравнению с группой пациентов без ФП, при этом не выходящий за референсные значения. Отсутствие различий можно объяснить тем, что пациенты всех групп имели сходную фоновую патологию – ИБС и АГ, в развитии которой иммуновоспалительные процессы играют далеко не последнюю роль. К тому же в исследование были включены пациенты с персистирующей ФП (медиана 3 (2; 6) месяца), а, по-видимому, пик повышения концентрации ИЛ-6 приходится именно на момент начала пароксизма. Впервые связь между высокими уровнями ИЛ-6, СРБ в плазме и развитием ФП была продемонстрирована у пациентов после кардиохирургического вмешательства, при этом частота возникновения аритмии совпадала с максимальной активацией системного воспалительного процесса на 2–3-и сутки после вмешательства. В ряде исследований именно у пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдается повышение уровня ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , в то время как при персистирующей форме уровень биомаркеров оставался в пределах нормы [7, 8].

Интересен тот факт, что, несмотря на отсутствие различий в уровнях основных провоспалительных маркеров, у пациентов с ФП и сниженной систолической функцией ЛЖ наблюдалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что, вероятно, является не причиной, а следствием ее развития.

Участие ИЛ-10 в патофизиологии ССЗ не установлено. В клинических исследованиях получены неоднозначные результаты. Определено, что более высокие уровни ИЛ-10 в сыворотке крови были связаны с лучшими клиническими результатами относительно кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и со стабильной стенокардией [9, 10]. В других работах высокий базовый уровень ИЛ-10 при ОКС был предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных исходов в течение однолетнего периода наблюдения (даже после корректировки на известные маркеры неблагоприятных исходов, такие как СРБ и ИЛ-6) [10]. В проспективном исследовании [12] с 5-летним сроком наблюдения повышенный базовый уровень в плазме ИЛ-10 являлся сильным и независимым прогностическим маркером долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОКС, который сохранял свою предсказательную ценность после поправки на уровни вч-СРБ и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В исследовании, посвященном оценке риска развития ССЗ у пациентов без предварительных кардиоваскулярных событий, более высокий исходный уровень ИЛ-10 также сочетался с неблагоприятным прогнозом [13].

Мало известно о роли ИЛ-10 в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). ИЛ-10 снижает продукцию ФНО- α мононуклеарными клетками, ингибирует активность матриксных металлопротеиназ, и, соответственно, увеличение продукции ИЛ-10 должно способствовать более эффективному контролю воспалительных реакций и оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [14]. В клинических исследованиях есть данные о снижении уровня ИЛ-10 при ХСН и ремоделировании ЛЖ у пациентов с инфарктом миокарда [15, 16], что может свидетельствовать о недостаточной активации противовоспалительного звена иммунной системы. В исследовании С. Stumpf и соавт. [17] у пациентов с ХСН разной этиологии выявлены более низкие значения ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Так, уровень ИЛ-10 у пациентов с симптомной ХСН

составлял $2,3 \pm 1,9$ пг/мл в сравнении с $5,2 \pm 2,3$ пг/мл у лиц контрольной группы ($p < 0,01$). При этом степень снижения уровня ИЛ-10 коррелировала с тяжестью функционального класса ХСН. Интересные результаты получены в исследовании L. Gullestad и соавт. [18], в котором при внутривенном введении иммуноглобулинов пациентам с ХСН и ФВ $< 40\%$ через 6 месяцев наблюдалось заметное повышение уровня ИЛ-10 в плазме крови по сравнению с исходным значением ($3,1 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,5$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$), увеличение ФВ ЛЖ (26 ± 2 до $31 \pm 3\%$; $p < 0,01$) и снижение уровня NT-proBNP (2215 ± 364 до 1691 ± 336 пг/мл; $p < 0,01$).

С другой стороны, имеются сообщения о возрастании уровня ИЛ-10 у пациентов с ХСН. Так, в исследовании O. Amir и соавт. [19] одновременное повышение уровня ФНО- α и ИЛ-10 у пациента с ХСН сочеталось с более высокими значениями NT-proBNP, тропонина, матриксной металлопротеиназы-9 и в регрессионном анализе предсказывало увеличение смертности более чем в 3 раза (ОШ 3,67; 95% ДИ 1,14–11,78). В исследовании С.А. Серик и соавт. [20] пациенты с ХСН характеризовались повышенным уровнем ИЛ-10 относительно группы здоровых пациентов. При этом пациенты с ХСН ФК 3–4 имели более высокие значения цитокина по сравнению с пациентами с ФК 1–2 ($5,54 \pm 0,83$ пг/мл против $2,81 \pm 0,38$ пг/мл; $p < 0,01$).

Данных по изменению уровня ИЛ-10 у пациентов с ФП практически нет. В исследовании «случай – контроль» [21] пациенты с персистирующей и постоянной формой ФП характеризовались более высоким уровнем цитокина по сравнению с пароксизмальной ФП и по сравнению с пациентами группы контроля. Влияние ИЛ-10 на клинические исходы у пациентов с ФП остается неизученным.

Некоторые гипотезы были выдвинуты для объяснения расхождений, наблюдаемых во всех вышеописанных исследованиях. Во-первых, высокие уровни ИЛ-10 могут отражать компенсаторный или регуляторный механизм в ответ на повышение маркеров системного воспаления, поэтому оценивать ИЛ-10 нужно совместно с провоспалительными цитокинами. Во-вторых, нельзя исключить отдельную, независимую негативную роль ИЛ-10 на сердечно-сосудистую систему. Полученные результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-10 не ассоциирован с наличием у пациента ФП, а является маркером снижения систолической функции ЛЖ. Пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ характеризуются увеличением среднесуточной ЧСС даже на фоне приема бета-адреноблокаторов, что может указывать на повышение у них активности симпатoadреналовой системы. Имеются данные о влиянии адреналина на активацию продукции ИЛ-10, возможно, через увеличение внутриклеточного уровня циклической АМФ-зависимой протеинкиназы, соответственно, повышение уровня катехоламинов может сопровождаться и повышением уровня ИЛ-10 [22].

Кроме того, полиморфизм в промоторной части гена может изменять активность экспрессии цитокина и, соответственно, обуславливать индивидуальное повышение плазменной концентрации и особенности иммунного ответа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные процессы, несомненно, связаны с ФП. Степень этой взаимосвязи нуждается в детальном изучении не только с точки зрения изменения уровня биомаркеров воспаления в крови, но и изучения молекулярно-генетических факторов, предрасполагающих к этому. По результатам нашего исследования полиморфизм

С-592А гена ИЛ-10 оказывает влияние на уровень цитокина в плазме. Носители С-аллеля характеризуются более высоким уровнем ИЛ-10, который в свою очередь ассоциирован с наличием у пациента систолической дисфункции левого желудочка на фоне ФП. Полиморфизм С-592А гена ИЛ-10 не продемонстрировал своей прогностической ценности в отношении систолической дисфункции ЛЖ, но может быть использован как предиктор развития ФП. Лица с ИБС и АГ, являющиеся носителями мутантной аллели А и генотипа АА, имеют больший риск развития неклапанной ФП в 1,34 раза (95% ДИ 1,14–1,56) и в 1,48 раза (95% ДИ 1,30–1,71) соответственно.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M. et al. Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2013;28(2):247–53. doi: 10.1007/s11606-012-2220-4.
2. Zhao L.Q., Liu S.W. Atrial fibrillation in essential hypertension: an issue of concern. *J Cardiovasc Med.* 2014;15(2):100–6. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283640ff7.
3. Andrade J., Khairy P., Dobrev D. et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453–68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
4. Meyre P.B., Sticherling C., Spies F. et al. C-reactive protein for prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):427. doi: 10.1186/s12872-020-01711-x.
5. Kristensen S.L., Lindhardtsen J., Ahlehoj O. et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stage of inflammatory bowel disease: A nationwide study. *Europace.* 2014;16(4):477–84. doi: 10.1093/europace/eut312.
6. Korantzopoulos P., Letsas K.P., Tse G. et al. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm.* 2018;34(4):394–401. doi: 10.1002/joa3.12077.
7. Pellegrino P.L., Brunetti N.D., Gennaro L. et al. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. *Intern Emerg Med.* 2013;8(2):123–8. doi: 10.1007/s11739-011-0557-z.
8. Snezhickij V.A., Bubeshka D.A. The role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Kardiologiya v Belarusi.* 2015;4(41):129–138. (In Russian)
9. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. CAPTURE Study Investigators Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107(16):2109–14. doi: 10.1161/01.CIR.0000065232.57371.25.
10. Zhang D., Song X., Chen Y. et al. Prognostic performance of interleukin-10 in patients with chest pain and mild to moderate coronary artery lesions – an 8-year follow-up study. *J Geriatr Cardiol.* 2016; 13(3):244–51. doi: 10.11909/j.jissn.1671-5411.2016.03.012.
11. Mälarstig A., Eriksson P., Hamsten A. et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2008;94(6):724–729. doi: 10.1136/hrt.2007.119271.
12. Cavusoglu E., Marmur J.D., Hojjati M.R. et al. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome *Am J Med.* 2011;124(8):724–30. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.040.
13. Welsh P., Murray H.M., Ford I. et al. Circulating Interleukin-10 and Risk of Cardiovascular Events: a Prospective Study in the Elderly at Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(10):2338–44. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231795.
14. Xu S., Zhang J., Liu J. et al. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol.* 2021. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107475.
15. Kaur K., Sharma A.K., Singal P.K. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291 (1):106–113. doi: 10.1152/ajpheart.01327.2005.
16. Pasqui A.L., Renzo M.D., Maffei S et al. Pro/Anti-inflammatory cytokine imbalance in postischemic left ventricular remodeling. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:1–8. doi: 10.1155/2010/974694.
17. Stumpf C., Lehner C., Yilmaz A. et al. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin. Sci.* 2003;105(1):45–50. doi: 10.1042/CS20020359.
18. Gullestad L., Aass H., Fjeld J.G. et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;103(2):220–5. doi: 10.1161/01.cir.103.2.220.
19. Amir O., Rogowski O., David M. et al. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha *Isr Med Assoc J.* 2010;12(3):158–62.
20. Serik S.A., Chenchik T.A., Serdobinskaya-Kanivec E.N. et al. Interleukin-10 and anti-inflammatory cytokine balance in heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukr terapevt zhurn.* 2012;33(33):58–63. (In Russian)
21. Li J., Solus J., Chen Q. et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7:438–444. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009.
22. Van der Poll T., Coyle S.M., Barbosa K. et al. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia *J Clin Invest.* 1996; 97(3):713–719. doi: 10.1172/JCI118469.