

РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ионин В.А.¹, Баранова Е. И.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад.
И.П.Павлова» Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.05.2016
и принята к печати 01.06.2015.

Резюме

Цель исследования — изучить уровни маркеров фиброза (альдостерона и галектина-3) в сыворотке крови и определить их значимость у пациентов с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 больных с ФП (28 с пароксизмальной и 22 с персистирующей формами). Группу контроля составили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Уровни галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови оценивались методом иммуноферментного анализа. Всем обследованным выполнены антропометрия, исследования липидного спектра и уровня гликемии натощак, ЭхоКГ. **Результаты.** Уровень альдостерона в сыворотке крови в группе МС с ФП был в 2 раза выше, чем у здоровых ($202,2 \pm 82,5$ и $98,4 \pm 51,8$ пг/мл; $p < 0,001$) и выше, чем в группе МС без ФП ($202,2 \pm 82,5$ и $150,3 \pm 72,2$ пг/мл; $p < 0,001$). Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных с МС в сочетании с ФП выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых ($0,72 [0,44;1,36]$, $0,44 [0,42;1,22]$ и $0,32 [0,28;0,42]$ нг/мл соответственно; $p < 0,01$). Установлена положительная корреляция между уровнями альдостерона и галектина-3 в сыворотке крови ($r = 0,509$, $p < 0,001$). Выявлены связи альдостерона и галектина-3 с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий. **Заключение.** Маркеры фиброза галектин-3 и альдостерон в сыворотке крови у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данной аритмии и выше, чем у здоровых. Установлены связи изучаемых маркеров фиброза и показателей ремоделирования предсердий. Альдостерон и галектин-3 в сыворотке крови ассоциированы с риском фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: галектин-3, альдостерон, метаболический синдром, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Ионин В.А., Баранова Е.И. Роль маркеров фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Трансляционная медицина. 2016; 3 (3): 17–25.

THE ROLE OF FIBROTIC MARKERS IN RISK STRATIFICATION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Ionin V. A.¹, Baranova E. I.^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Valeriy A. Ionin,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 02 May 2016; accepted 01 June 2016.

Abstract

Objective. To evaluate serum galectin 3, aldosterone in patients with metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) and to reveal the correlation of these markers of fibrosis with risk factors of AF. **Design and methods.** We examined 100 patients with MS (50 with paroxysmal or persistent AF and 50 without arrhythmia) and 50 healthy persons. Serum galectin 3 and aldosterone were measured by ELISA method, ECHO cardiography was performed. **Results.** Serum aldosterone concentration in MS and AF group was higher than in healthy controls ($202,2 \pm 82,5$ and $98,4 \pm 51,8$ pg/ml; $p < 0,001$) and higher than in the MS group without AF ($202,2 \pm 82,5$ and $150,3 \pm 72,2$ pg/ml; $p < 0,001$). Serum galectin 3 in patients with MS and AF was higher, than in patients with MS without arrhythmia and much more higher than galectin 3 in healthy persons (0,72 [0,44; 1,36], 0,44 [0,42; 1,22] and 0,32 [0,28; 0,42] ng/ml; $p < 0,01$). Positive correlation between serum aldosterone and serum galectin 3 was reveal ($r = 0,509$, $p < 0,001$). **Conclusion.** Markers of fibrosis serum galectin 3 and serum aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome was higher than in patients with the metabolic syndrome, without this arrhythmia and higher than in healthy persons. The correlation between serum aldosterone, serum galectin 3 and remodeling of left atrium was reveal. The markers of fibrosis (aldosteron, galectin 3) were associated with risk of AF in patients with MS.

Key words: galectin 3, aldosterone, marker of fibrosis, metabolic syndrome, atrial fibrillation

For citation: Ionin V.A., Baranova E.I. The role of fibrotic markers in risk stratification of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. Translyatsionnaya medicina = Translational Medicine. 2016; 3 (3): 17–25.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма (около 1,5 % взрослого населения) [1]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии. Имеются данные о том, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с ФП. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67 % [2]. Наиболее значимо ФП

ассоциирована с такими компонентами МС, как артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО). В основе развития ФП лежат различные патологические механизмы: гемодинамические нарушения, структурные изменения предсердий, электрическая неоднородность миокарда. Развитие фиброза миокарда относится к ключевым факторам формирования и прогрессирования ФП. Изучение маркеров фиброза миокарда, наблюдающегося при ФП и характеризующего структурную перестройку миокарда, представляет большой интерес, так как, возможно, позволит прогнозировать развитие ФП.

Существует множество нейрогуморальных механизмов регуляции артериального давления (АД), среди которых ключевая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Хорошо известно, что компоненты РААС — ангиотензин II и альдостерон — участвуют в формировании АГ и прогрессировании поражения органов-мишеней. В последние годы установлено, что альдостерон не только стимулирует реабсорбцию натрия на уровне почечных канальцев, но и оказывает профиброгенный эффект, вызывая фиброз в сосудистой стенке и миокарде. До настоящего времени не вполне ясно, посредством каких механизмов альдостерон способствует развитию фиброза. Существует основанное на данных экспериментальных работ мнение о том, что важную роль в реализации провоспалительного и профиброгенного эффекта альдостерона на уровне сосудистой стенки и в миокарде у мышей играет галектин-3 — белок из семейства лектинов, играющий важную роль в развитии фиброза в сердце. В настоящее время в экспериментальных работах доказаны профиброгенные и провоспалительные эффекты галектина-3, реализующиеся через активацию макрофагов и фибробластов, что стимулирует синтез коллагена в сердце [3]. В 2014 году опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ФП уровень галектина-3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фрамингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8 %) зарегистрированы эпизоды ФП; повышенный риск развития ФП был ассоциирован с более высоким уровнем циркулирующего в крови галектина-3 [4].

Однако до настоящего времени нет работ, посвященных изучению взаимосвязи галектина-3 и альдостерона у пациентов с ФП и МС. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС представляется актуальным, так как это позволит выделять группы риска развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии. Исходя из этого, **целью** данного исследования было изучение уровней галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с МС, в том числе в сочетании с ФП для определения возможной роли этих маркеров фиброза в возникновении ФП при МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 150 человек в возрасте от 35 до 65 лет, при этом лиц моложе 60 лет было 80 %. Обследовано 50 пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (МС без ФП) и 50 больных метаболическим син-

дромом с пароксизмальной ($n = 28$) или персистирующей ($n = 22$) формами фибрилляции предсердий (МС с ФП). Группу сравнения составили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Из исследования были исключены пациенты с клинически значимой или выявленной по результату пробы с физической нагрузкой ИБС, ХСН II–IV функционального класса (NYHA), патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями исключения также стали ХБП, патология печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе.

В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA).

Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience» (Bender MedSystems GmbH, Австрия), минимальная концентрация определения — 0,12 нг/мл. Уровень альдостерона был определен в сыворотке крови, забор которой осуществлен в утренние часы (08:00–11:00) в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа набором «ELISA kit» (DBC Inc, Canada), минимальная концентрация определения — 15 пг/мл.

В результатах числовые переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильных интервалов. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при ненормальном распределении непараметрический U-тест Манна-Уитни. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона и Спирмена с учетом нормальности распределения показателей. Статистические анализы были проведены с помощью программного обеспечения «SPSS Statistics 17.0» (США).

Таблица 1. Показатели, характеризующие клинические, антропометрические и лабораторные данные пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и практически здоровых

	Здоровые (группа 1; n = 50)	МС без ФП (группа 2; n = 50)	МС с ФП (группа 3; n = 50)	p
Возраст, лет	52,1 ± 8,6	53,7 ± 7,6	53,7 ± 7,2	p _{1,2} > 0,05, p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} > 0,05
Пол, муж/жен	24/26	21/29	30/20	p _{1,2} > 0,05, p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} > 0,05
Окружность талии, см	81,9 ± 8,1	108,3 ± 11,5	107,4 ± 13,5	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
ИМТ, кг/м ²	23,4 ± 2,8	32,7 ± 5,6	31,2 ± 5,6	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,9	5,9 ± 1,1	5,8 ± 1,2	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
ТГ, ммоль/л	0,9 ± 0,3	2,3 ± 0,8	2,1 ± 1,2	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	96,0 ± 8,0	96,8 ± 9,4	96,0 ± 6,8	p _{1,2} > 0,05, p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} > 0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,6	5,9 ± 1,2	5,9 ± 1,4	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} > 0,05
Альдостерон, пг/мл	98,4±51,2	148,3±73,3	202,2±82,4	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,01
Галектин 3, нг/мл	0,32 [0,28;0,42]	0,44 [0,42;1,22]	0,72 [0,44;1,36]	p _{1,2} < 0,001, p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} = 0,013

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, МС — метаболический синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий.

Результаты

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении здоровых и пациентов с МС установлены различия по массе тела, окружности талии, окружности бедер, индексу массы тела, липидному профилю и уровню глюкозы плазмы крови. В группах МС с ФП и без данного нарушения ритма значимых различий по вышеперечисленным показателям не установлено.

Уровень галектина-3 у больных с МС и ФП был более, чем в 2 раза выше в сравнении со здоровыми и выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма. У пациентов с МС без ФП галектин-3 был в 1,5 раза выше, чем у здоровых. Уровень альдостерона в сыворотке крови в группе МС с ФП был также в 2 раза выше, чем у здоровых и выше, чем в группе МС без ФП. В группе МС без ФП альдостерон в сыворотке крови в 1,5 раза превышал уровень его в группе контроля (табл. 1).

Таблица 2. Уровень галектина 3 у пациентов с разным числом компонентов метаболического синдрома

	3 компонента группа 1 (n = 20)	4 компонента группа 2 (n = 20)	5 компонентов группа 3 (n = 10)	p
МС без ФП	0,42 [0,32; 0,42]	0,54 [0,44; 1,37]	2,01 [0,52; 4,59]	$p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,05$
МС с ФП	0,53 [0,44; 0,82]	0,63 [0,44; 1,39]	2,87 [1,14; 6,94]	$p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,01$, $p_{2,3} < 0,001$

Примечание: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, демонстрирующий связь между изучаемыми показателями и вероятностью фибрилляции предсердий

Факторы	ОШ	95 % ДИ	p
Объем левого предсердия, мл	1,07	1,05–1,1	< 0,001
Объем правого предсердия, мл	1,06	1,04–1,1	< 0,001
Окружность талии, см	1,05	1,03–1,08	< 0,001
Альдостерон, пг/мл	1,01	1,008–1,02	< 0,001
Галектин-3, нг/мл	1,27	1,02–1,6	0,03

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

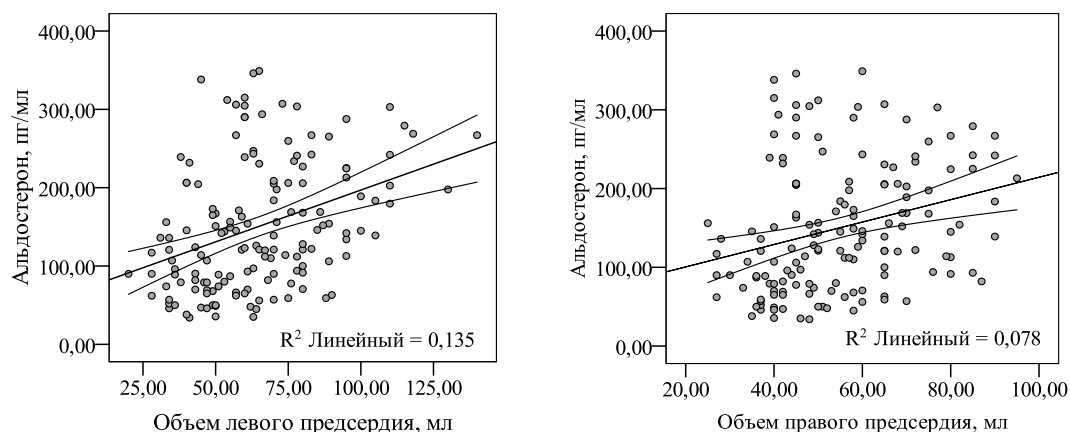
В работе выявлено, что содержание уровня галектина-3 варьирует в зависимости от числа компонентов МС, как в группе с ФП, так и без данного нарушения ритма. У пациентов с МС и ФП наиболее высокий уровень галектина-3 выявлен у больных с пятью компонентами МС; этот показатель более чем в 5 раз превышал уровень галектина-3 у пациентов с тремя компонентами МС (2,87 [1,14; 6,94], 0,53 [0,44; 0,82] нг/мл соответственно; $p < 0,001$). Данная закономерность сохраняется и у больных МС без ФП (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа изучены взаимосвязи уровня галектина-3 с основными компонентами МС и показателями, характеризующими размеры и объемы предсердий. Выявлена положительная корреляция между галектином-3 и окружностью талии ($r = 0,571$, $p < 0,001$), уровнем триглицеридов и гликемии натощак ($r = 0,412$; $r = 0,38$ соответственно, $p < 0,001$), отрицательная корреляция с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,434$, $p < 0,001$). Уровень галектина-3 коррелирует с систолическим и диастолическим АД ($r = 0,513$; $r = 0,39$ соответственно, $p < 0,001$). При оценке корреляции

исследуемого маркера фиброза и размеров предсердий также установлена положительная корреляция между галектином-3 и объемом левого предсердия ($r = 0,452$, $p < 0,001$), галектином-3 и объемом правого предсердия ($r = 0,401$, $p < 0,001$).

В работе установлена положительная связь альдостерона и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: размер левого предсердия ($r = 0,348$, $p < 0,001$), объем и индекс объема левого предсердия ($r = 0,367$ и $r = 0,324$ соответственно; $p < 0,001$), объем и индекс объема правого предсердия ($r = 0,279$ и $r = 0,227$ соответственно; $p < 0,01$). Выявлена положительная корреляция альдостерона с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,313$, $p < 0,001$). Линейный регрессионный анализ также подтвердил влияние уровня альдостерона на объем левого предсердия ($\beta = 0,367$, $p < 0,001$) и объем правого предсердия ($\beta = 0,279$, $p = 0,001$) (рис. 1). При проведении корреляционного анализа была установлена сильная положительная связь уровня альдостерона и галектина-3, определенных в сыворотке крови у всех обследованных ($r = 0,509$, $p < 0,001$). Линейный регрессионный анализ также

Рисунок 1. Линейный регрессионный анализ взаимосвязи уровня альдостерона в сыворотке крови и объемов левого и правого предсердий



подтвердил влияние альдостерона на галектин 3 в сыворотке крови ($\beta = 0,321$, $p < 0,001$).

Для оценки связи изучаемых факторов и ФП у пациентов с МС выполнен бинomialный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной было наличие ФП у обследованных. В число ковариантов включены следующие факторы: объемы левого и правого предсердий, ОТ, галектин-3 и альдостерон. По данным проведенного анализа установлено, что повышали вероятность наличия ФП у пациентов с МС не только традиционные предикторы возникновения данного нарушения ритма — объем ЛП, объем ПП, окружность талии — но и изучаемые маркеры фиброза альдостерон и галектин-3 (табл. 3).

Группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не различались по возрасту, антропометрическим данным и длительности аритмии. При анализе данных, полученных при ЭхоКГ, было установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по размерам предсердий, а также фракции выброса левого желудочка. Вместе с тем, было установлено различие уровня галектина-3 в зависимости от формы ФП: у пациентов с персистирующей формой ФП галектин-3 был выше, чем у больных с пароксизмальной формой. Альдостерон в сыворотке крови у больных с персистирующей формой ФП был также выше, чем у больных с пароксизмальной формой (табл. 4). При сравнении уровня галектина-3 у пациентов с различной частотой пароксизмов ФП выявлено, что этот маркер фиброза значимо выше у больных с более частыми эпизодами ФП, чем у пациентов с редкими пароксизмами (табл. 5). Выявлена корреляция между уровнем галектина-3 и длительностью анамнеза ФП ($r = 0,301$, $p < 0,01$).

Клинические характеристики пациентов с ФП были повторно проанализированы через $16,7 \pm$

7,9 месяцев после первого обследования. Большая часть пациентов (80 %) имели симптомное течение ФП (индекс EHRA II–IV классов). Мы провели оценку эффективности медикаментозной антиаритмической терапии. Установлено, что среди антиаритмических препаратов, которые принимали пациенты, были амиодарон (30 %), бета-адреноблокаторы (38 %), пропafenон (18 %), соталол (12 %). Эффективной эффективности антиаритмической терапии считалась в том случае, когда не было зарегистрировано пароксизмов ФП и/или отсутствовали симптомы аритмии в течение периода наблюдения. Среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП у 48 % больных антиаритмическая терапия была недостаточно эффективна. При этом установлено, что исходный уровень маркера фиброза галектина-3 у пациентов с неэффективной эффективностью антиаритмической терапии ($n = 24$) был в 2,6 раза выше, чем у больных с эффективной терапией ($n = 26$), не имевших симптомов и/или зарегистрированных эпизодов фибрилляции предсердий за период наблюдения ($1,31 [0,75;2,49]$ и $0,50 [0,41;0,72]$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$).

С помощью ROC-анализа построена кривая с площадью под кривой $AUC = 0,823 \pm 0,062$ (95 % ДИ 0,702–0,944, $p < 0,001$), для прогнозирования отсутствия эффективности медикаментозной эффективности антиаритмической терапии в зависимости от уровня галектина-3 в сыворотке крови. Выявленное по данным ROC-кривой пороговое значение уровня галектина-3, которое составило 0,77 нг/мл, разделяло больных с ФП и МС в зависимости от эффективности антиаритмической терапии и характеризовалось максимальной суммой чувствительности (75 %) и специфичности (81 %). При помощи четырехпольной таблицы с использованием критерия Фишера установлено, что уровень

Таблица 4. Структурно-функциональные параметры сердца, антропометрические и лабораторные показатели у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

	Пароксизмальная (n = 28)	Персистирующая (n = 22)	p
Возраст, лет	52,1 ± 7,2	55,3 ± 6,8	p = 0,062
Пол, мужской/женский	19/9	11/11	p = 0,081
Окружность талии, см	108,4 ± 11,3	105,1 ± 13,5	p = 0,358
ИМТ, кг/м ²	32,1 ± 5,7	31,1 ± 6,2	p = 0,537
Длительность ФП, лет	2,1 ± 0,5	2,9 ± 0,6	p = 0,289
СКФ, мл/мин/1,73м ²	95,1 ± 6,2	96,3 ± 7,5	p = 0,406
Альдостерон, пг/мл	170,4 ± 77,2	242,3 ± 72,1	p = 0,002
Галектин 3, нг/мл	0,54 [0,41;1,31]	1,02 [0,52;3,14]	p = 0,027
Диаметр левого предсердия, мм	44,3 ± 3,6	44,1 ± 4,6	p = 0,447
Объем левого предсердия, мл	80,3 ± 17,1	84,2 ± 22,1	p = 0,484
Объем правого предсердия, мл	64,8 ± 14,6	64,1 ± 15,3	p = 0,862
ФВ ЛЖ (Simpson), %	62,3 ± 6,6	60,3 ± 4,8	p = 0,175

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 5. Уровень галектина-3 в зависимости от частоты пароксизмов фибрилляции предсердий

	1–2 раза в 12 месяцев (группа 1, n = 19)	1–2 раза в 6 месяцев (группа 2, n = 16)	1–2 раза в месяц (группа 3, n = 15)	p
Галектин 3, нг/мл	0,53 [0,41; 0,72]	0,52 [0,44; 2,5]	1,31 [0,92; 4,21]	p _{1,3} < 0,001, p _{2,3} = 0,01 p _{1,2} > 0,05

галектина-3 в сыворотке крови выше 0,77 нг/мл у больных с ФП и МС, повышает риск отсутствия эффекта от эффективности антиаритмической терапии в 3,6 раза (ОР = 3,6, 95 % ДИ 1,6–7,9, p = 0,002).

Обсуждение

Одна из самых часто встречающихся и устойчивых аритмий в современной популяции — фибрилляция предсердий, патогенез которой, безусловно, процесс многофакторный. В настоящее время известно множество механизмов, являющихся причиной развития данного нарушения ритма: гемодинамические, структурные, электрофизиологические

и молекулярные [5]. АГ, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ во сне — наиболее частые причины структурных и гемодинамических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ФП [6]. Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП [7]. До последнего времени методы инструментальной диагностики не позволяли уточнить риск развития фиброза миокарда и оценить его выраженность. Из современных визуализирующих методик обследования только с помощью МРТ можно идентифицировать

фиброз миокарда. Благодаря этому методу установлено, что миокардиальный фиброз предсердий у больных с ФП выражен больше, чем у здоровых обследованных [8]. Однако использование данного метода в рутинной клинической практике практически невозможно из-за высокой стоимости. Исходя из этого, изучение молекулярных механизмов и взаимосвязанных патогенетических процессов развития фиброза ткани миокарда в перспективе может стать ключом к пониманию риска возникновения и прогрессирования ФП, в том числе у пациентов с МС.

В данном исследовании более подробно изучена роль альдостерона — одного из главных маркеров фиброза сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных работах ранее было установлено, что альдостерон через активацию макрофагов способствует продукции активных веществ, в том числе галектина-3, который, в свою очередь, повышает синтез коллагена фибробластами и приводит к развитию фиброза миокарда [9]. В результате анализа полученных данных нами было установлено, что альдостерон в сыворотке крови, также как и галектин-3, у больных с МС в сочетании с ФП выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма, и значительно выше, чем у здоровых обследованных. Примечательно, что у пациентов с МС даже при отсутствии ФП уровень альдостерона в сыворотке крови был в 1,5 раза выше, чем у здоровых. Линейный регрессионный анализ позволил установить влияние альдостерона на объемы левого и правого предсердий. Данный факт может быть обусловлен не только повышением артериального давления, свойственного пациентам с высоким уровнем альдостерона в сыворотке крови, но и, возможно, связан со структурным ремоделированием и фиброзом миокарда предсердий. Стоит отметить, что в работе по данным корреляционно-регрессионного анализа установлена положительная связь альдостерона и галектина-3 в сыворотке крови. Результаты, полученные в исследовании, имеют патогенетическое объяснение, так как ранее в эксперименте Yen-Hung Lin с соавторами в моделях *in vitro* и *in vivo* обнаружили PI3K/Akt — сигнальный путь индукции фиброза альдостероном через галектин 3 [10]. Маркер фиброза галектин-3, вероятно, способен влиять на структуру миокарда предсердий, так как в исследовании по данным корреляционно-регрессионного анализа выявлены положительные связи галектина-3 с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий: размером и объемом левого предсердия, а также с объемом правого предсердия. Мы полагаем, что галектин-3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекуляр-

но-клеточном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий, что подтверждается в работе, опубликованной M.U. Yalcin с соавторами (2015) [11]. Авторы выявили корреляцию между уровнем галектина-3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза миокарда левого предсердия, выявленная с помощью МРТ ($r = 0,696$, $p < 0,001$).

Следует подчеркнуть, что маркеры фиброза (альдостерон, галектин-3) не только у больных с ФП, но и с МС без данной аритмии были выше, чем у практически здоровых. Полученные данные позволяют предположить, что повышенный уровень альдостерона и тесно взаимодействующий с ним галектин-3 являются не только маркерами фиброза миокарда, но и, возможно, служат предикторами возникновения ФП у больных с МС. Определение уровней маркеров фиброза в клинической практике может быть использовано для уточнения риска развития данной аритмии у пациентов с МС и в качестве потенциальной мишени для фармакологической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. Clin. Cardiol. 2008; 31(2): 55-62.
2. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J. 2010; 159(5): 159-164.
3. De Boer RA et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011; 43(1): 60-68.
4. Jennifer EH et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. Am. Heart J. 2014; 167:729-734.
5. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2008; 1(1):62-73.
6. Menezes AR, Lavie CJ, Di Nicolantonio JJ. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4): 394-409.
7. Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep. 2014; 16(8): 518.
8. Beinart R et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium. Heart Rhythm. 2013; 10(9): 1325-1331.
9. Weber KT et al. Aldosteronism in heart failure: a proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. Search for biomarkers and potential drug targets. Curr Drug Targets. 2003; 4(6): 505-516.

10. Yen-Hung L et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro and in vivo: from cells to humans. PLoS One. 2014; 9(9): e95254.

11. Yalcin MU et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015; 26(6): 635-640.

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович — кардиолог, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Елена Ивановна — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. НИЛ Метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Author information

Valeriy A. Ionin, Cardiologist, MD, PhD, assistant of Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Elena I. Baranova, MD, Professor, Department of therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, head of Laboratory of Metabolic syndrome of the Institute of endocrinology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre.