

Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

Барашкова Е. И., Ионин В. А., Баранова Е. И.

Цель. Оценить влияние концентраций в крови биомаркеров воспаления и фиброза, параметров ожирения и показателей, характеризующих ремоделирование сердца, на риск рецидива фибрилляции предсердий (ФП) в течение 6 мес. после плановой электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены пациенты с ФП и МС (n=60) и с ФП без МС (n=41), которым выполнялась плановая ЭИТ. Проспективное наблюдение проводилось в течение 6 мес.

Результаты. Частота рецидива аритмии в течение 6 мес. после ЭИТ у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем без МС (34/60 и 9/41, p=0,003). Среди эхокардиографических показателей объем и индекс объема левого предсердия, толщина эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) ассоциированы с возобновлением аритмии у пациентов с МС и ФП. Концентрации в крови галектина-3 (17,4 (12,8-19,6) и 13,3 (5,1-14,9), p=0,0001), фактора роста соединительной ткани (163,1 (134,1-232,2) и 156,7 (104,7-189,1), p=0,002), фактора дифференцировки роста 15 (2343,9 (1206,1-3254,2) и 986,1 (812,5-1775,5), p=0,0001) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (3,8 (2,3-7,3) и 2,3 (1,3-3,4), p=0001) у пациентов с МС с рецидивом аритмии выше, чем без аритмии. По данным ROC-анализа ТЭЖ, концентрация галектина-3 и ИЛ-6 в крови в наибольшей степени позволяли прогнозировать рецидив ФП при МС, установлены пороговые значения предикторов: ТЭЖ >6,1 мм, ИЛ-6 >2,8 пг/мл, галектина-3 >15,9 нг/мл. **Заключение.** У пациентов с ФП в сочетании с МС частота сохранения синусового ритма после эффективной ЭИТ в течение 6 мес. ниже, чем у пациентов без МС. ТЭЖ, высокие концентрации галектина-3 и ИЛ-6 ассоциированы с рецидивом ФП у пациентов с МС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, электроимпульсная терапия, галектин-3, интерлейкин-6.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Барашкова Е.И.* — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Ионин В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lisafya22@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОП — отношение рисков, ОТ — окружность талии, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТЭЖ — толщина эпикардальной жировой ткани, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

Рукопись получена 25.03.2024

Рецензия получена 07.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Барашкова Е.И., Ионин В.А., Баранова Е.И. Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5857. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5857. EDN LWGRMQ

Fibrosis and inflammation biomarkers and the risk of arrhythmia recurrence after elective electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome

Barashkova E. I., Ionin V. A., Baranova E. I.

Aim. To evaluate the effect of blood concentrations of inflammation and fibrosis biomarkers, obesity parameters, and cardiac remodeling parameters on the risk of recurrent atrial fibrillation (AF) within 6 months after elective electrical cardioversion (ECV) in patients with metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. The study included patients with AF and MS (n=60) and with AF without MS (n=41), who underwent elective ECV. Prospective follow-up was carried out within 6 months.

Results. Arrhythmia recurrence rate within 6 months after ECV in patients with AF in combination with MS was higher than without MS (34/60 and 9/41, p=0,003). Among echocardiographic parameters, left atrial volume and volume index, and epicardial adipose tissue (EAT) thickness were associated with arrhythmia recurrence in patients with MS and AF. Blood concentrations of galectin-3 (17,4 (12,8-19,6) and 13,3 (5,1-14,9), p=0,0001), connective tissue growth factor (163,1 (134,1-232,2) and 156,7 (104,7-189,1), p=0,002), growth differentiation factor 15 (2343,9 (1206,1-3254,2) and 986,1 (812,5-1775,5), p=0,0001) and interleukin-6 (IL-6) (3,8 (2,3-7,3) and 2,3 (1,3-3,4), p=0001) in patients with MS with recurrent arrhythmia is higher than without arrhythmia. According to the ROC analysis of EAT thickness, the blood concentration of galectin-3 and IL-6 was most predictive of

recurrent AF in MS. There were following threshold values of the predictors: EAT thickness >6,1 mm, IL-6 >2,8 pg/ml, galectin-3 >15,9 ng/ml.

Conclusion. In patients with AF combined with MS, the prevalence of sinus rhythm maintenance 6 month after effective ECV lower than in patients without MS. EAT thickness, high concentrations of galectin-3 and IL-6 are associated with relapse of AF in patients with MS.

Keywords: atrial fibrillation, metabolic syndrome, electrical cardioversion, galectin-3, interleukin-6.

Relationships and Activities: none.

Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Barashkova E. I.* ORCID: 0000-0002-7888-4374, Ionin V. A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: lisafya22@gmail.com

Received: 25.03.2024 Revision Received: 07.05.2024 Accepted: 08.05.2024

cardioversion in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5857. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5857. EDN LWGRMQ

For citation: Barashkova E. I., Ionin V. A., Baranova E. I. Fibrosis and inflammation biomarkers and the risk of arrhythmia recurrence after elective electrical

Ключевые моменты

- Наличие метаболического синдрома повышает риск рецидива фибрилляции предсердий после плановой электрической кардиоверсии.
- Среди показателей, характеризующих ожирение, большая толщина эпикардального жира является наиболее значимым предиктором отсутствия стойкого удержания синусового ритма после кардиоверсии.
- Установлены пороговые значения галектина-3 и интерлейкина-6, позволяющие прогнозировать рецидив аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом в течение 6 мес.

Key messages

- Metabolic syndrome increases the risk of recurrent atrial fibrillation after elective electrical cardioversion.
- Among the indicators characterizing obesity, high epicardial fat thickness is the most significant predictor of failure to maintain sinus rhythm after cardioversion.
- Threshold values for galectin-3 and interleukin-6 have been established to predict atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome within 6 months.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой устойчивой аритмией и встречается у 2-4% взрослых [1]. Увеличение распространённости ФП связано со старением населения и повышением бремени сердечной недостаточности (СН) и метаболических факторов риска, имеющих прочную патогенетическую связь с данной аритмией [2].

В основе возникновения ФП лежит триггерная активность, инициирующая распространение возвратных волн в уязвимом предсердном субстрате. Под воздействием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска возникают гистопатологические изменения в предсердиях, которые характеризуются воспалением и фиброзом, что создаёт аритмогенный субстрат. По мере прогрессирования ФП возникает электрическое и структурное ремоделирование, которое способствует сохранению и прогрессированию аритмии, при этом по мере прогрессирования субстрата аритмии роль инициирующего триггера снижается.

Кроме того, ФП нередко ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, что также вносит вклад в формирование аритмогенного субстрата и поддержание аритмии [3]. Метаболический синдром (МС) и его компоненты увеличивают риск возникновения ФП [4], способствуя электрическому и структурному ремоделированию сердца, формированию порочного круга развития аритмии и прогрессированию ФП [5]. В настоящее время активно изучается роль биомаркеров воспаления и фиброза в патогенезе ФП у пациентов с МС [6].

В соответствии со стратегией "АВС", ведение пациентов с ФП должно включать лечение, направленное на предупреждение тромбоэмболических осложнений, коррекцию патологии, ассоциированной с ФП, и терапию, целью которой является оптимальный контроль симптомов. Последнее предполагает выбор между тактикой контроля частоты сокращений желудочков и тактикой контроля ритма [1]. Установлено, что стратегия контроля синусового ритма снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем стратегия контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП, диагностированной в течение 1 года. Контроль ритма снижает риск инсульта и госпитализации по причине СН, а также ассоциирован с более низким риском деменции, чем контроль частоты сердечных сокращений [6]. По данным исследования Kim D, et al. установлено, что контроль ритма снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов младше 75 лет, при этом преимущества этой стратегии менее очевидны у пациентов 75 лет и старше [7, 8]. В соответствии с клиническими рекомендациями, для планового восстановления синусового ритма у симптомных пациентов с ФП рекомендовано применение медикаментозной или электрической кардиоверсии [9].

Предикторами неэффективности электрической кардиоверсии у пациентов с ФП являются: женский пол, пожилой возраст, большая длительность ФП, число предшествующих кардиоверсий, ожирение и курение. Также к причинам отсутствия эффекта кардиоверсии следует отнести наличие сопутствующей патологии сердца (ишемическая болезнь сердца,

поражение клапанного аппарата, СН) и коморбидной патологии (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническая болезнь почек, гипертиреоз). Риск рецидива аритмии после электрической кардиоверсии снижается при применении антиаритмической терапии перед процедурой и после её выполнения [10, 11]. Вместе с тем предикторы отдалённой эффективности электрической кардиоверсии у пациентов с ФП в сочетании с МС не изучены, и исходя из этого предпринято данное исследование.

Цель исследования — оценить влияние концентраций в крови биомаркеров воспаления и фиброза, параметров ожирения и показателей, характеризующих ремоделирование сердца, на риск рецидива ФП у пациентов с МС после плановой электроимпульсной терапии (ЭИТ) в течение 6 мес.

Материал и методы

В исследование был включен 101 пациент в возрасте от 35 до 70 лет, с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, которым выполнялась плановая ЭИТ. В исследуемую группу были включены пациенты с МС (n=60), а группу сравнения составили больные с ФП без МС (n=41). Для диагностики МС использовались критерии JIS (2009), которые требуют наличия 3 из 5 нижеприведенных факторов риска: окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин; триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия); холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия); систолическое артериальное давление ≥ 130 и/или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст. (или проводимая антигипертензивная терапия); глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или проводимое лечение по поводу гипергликемии [12]. В исследование не включались пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца, кардиохирургическими и интервенционными вмешательствами в анамнезе, клапанной патологией, вторичной АГ (за исключением СОАС), хронической СН с сниженной и умеренно-сниженной фракцией выброса, сахарным диабетом 1 типа, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями функции почек (хроническая болезнь почек С3а-С5) и печени (цирроз печени, активный гепатит), острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, перенесёнными острыми нарушениями мозгового кровообращения, системными и онкологическими заболеваниями.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобрен-

ное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза крови натощак) и выполнена трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Для определения концентраций биомаркеров фиброза и воспаления использовались образцы плазмы или сыворотки, которые были центрифугированы одновременно с последующей заморозкой при -40° C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. ЭИТ выполнялась согласно протоколу отделения реанимации и интенсивной терапии, где пациенты наблюдались в течение 24 ч, а в последующем переводились под наблюдение в кардиологическое отделение. После ЭИТ пациентам назначалась поддерживающая антиаритмическая терапия препаратами IC или III класса. Контрольной точкой считалось возобновление после ЭИТ устойчивого пароксизма ФП, зарегистрированного на ЭКГ в течение > 30 сек. Проспективное наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 мес.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Использовались методы многофакторного регрессионного анализа и ROC-анализ для определения пороговых значений.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу. До проведения ЭИТ у пациентов с ФП в сочетании с МС индекс массы тела, ОТ, уровень триглицеридов и глюкозы в крови были выше, чем у пациентов с ФП без МС. Встречаемость АГ, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа, СОАС в группе пациентов с МС была выше, чем у больных без МС. Анализ эхокардиографических параметров показал, что размер левого предсердия (ЛП), объемы и индексы объемов обоих предсер-

Таблица 1

Основные клинические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов с ФП в сочетании с МС и без него

Показатель		МС (-), n=41	МС (+), n=60	Статистическая значимость, p
Возраст, лет		57,1±11,2	56,2±7,5	p=0,731
Форма ФП	пароксизмальная	21/41 (51,2%)	29/60 (48,3%)	p=0,436
	персистирующая	20/41 (48,8%)	31/60 (51,7%)	p=0,436
Пол, муж./жен.		23 (56,1%)/18 (43,9%)	32 (81,1%)/28 (18,9%)	p=0,785
ИМТ, кг/м ²		27,2±7,4	32,1±7,1	p=0,030
Окружность талии, см	мужчины	101,4±15,1	107,7±13,5	p=0,01
	женщины	82,4±10,1	103,2±13,5	p=0,001
Общий холестерин, ммоль/л		5,2±1,1	5,3±1,4	p=0,630
ЛНП, ммоль/л		3,0±0,9	3,0±1,0	p=0,910
ЛВП, ммоль/л	мужчины	1,2±0,6	1,1±0,4	p=0,745
	женщины	1,4±0,5	1,4±0,4	p=0,895
ТГ, ммоль/л		1,7±0,7	2,3±1,6	p=0,045
Глюкоза, ммоль/л		5,8±1,2	6,1±1,7	p=0,042
Артериальная гипертензия		17/41 (41,5%)	59/60 (98,3%)	p<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе		3/41 (7,3%)	23/60 (38,3%)	p=0,0005
Сахарный диабет 2 типа		1/41 (2,4%)	12/60 (20%)	p=0,0097
Дислипидемия		19/41 (46,3%)	56/60 (93,3%)	p<0,0001
Синдром обструктивного апноэ сна		4/41 (10%)	19/60 (31,7%)	p=0,0099
Диаметр ЛП, мм		45,2±6,0	46,1±5,6	p=0,527
Объем ЛП, мл		88,7±39,6	90,9±28,6	p=0,797
Индекс объема ЛП, мл/м ²		44,7±18,6	44,5±10,4	p=0,955
Объем ПП, мл		71,3±22,4	78,5±28,7	p=0,326
Индекс объема ПП, мл/м ²		30,6±15,3	34,8±9,1	p=0,431
ИММ ЛЖ, г/м ²	мужчины	96,4±14,3	119,1±17,8	p=0,01
	женщины	85,9±15,1	108,5±17,8	p=0,0001
ФВ ЛЖ, %		59,7±8,2	59,9±7,3	p=0,946
ТЭЖ, мм		5,2±2,3	6,5±2,1	p=0,029
ААТ	препараты III класса	20/41	33/60	p=0,6805
	препараты IC класса	21/41	27/60	p=0,6805
Возобновление ФП после ЭИТ в течение 6 мес.		9/41 (21,9%)	34/60 (56,7%)	p=0,003

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

дий, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах значимо не различались, однако индекс массы миокарда ЛЖ и толщина эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ) у пациентов с ФП и МС были больше, чем у пациентов с ФП без МС (табл. 1).

Частота рецидива ФП в когорте в целом составила 43/101 (42,6%). Установлено, что риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ в 2,6 раз выше у больных с МС и ФП, чем у пациентов с ФП без МС (отношение рисков (ОР) 2,58, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,39–4,79, p=0,003).

С учётом более высокой частоты рецидивом аритмии у больных с МС дальнейший анализ проводился в группах пациентов с МС и ФП, у которых удерживался синусовый ритм или регистрировался рецидив

аритмии. При анализе клинических, лабораторных и эхокардиографических данных установлено, что у пациентов с МС и рецидивом аритмии в течение 6 мес. показатели ОТ (у мужчин), объём и индекс объёма ЛП, ТЭЖ, концентрации в крови галектина-3, фактора роста соединительной ткани, фактора дифференцировки роста 15 и интерлейкина-6 (ИЛ-6) были выше, чем у больных, у которых сохранялся синусовый ритм. При анализе поддерживающей антиаритмической терапии достоверных различий в частоте рецидивов не установлено (табл. 2).

В многофакторную модель прогнозирования рецидива ФП в течение 6 мес. после выполнения ЭИТ у пациентов с МС были включены исследуемые клинико-anamнестические, антропометрические, эхо-

Таблица 2

Клинические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов с ФП в сочетании с МС с рецидивом аритмии и без повторных эпизодов аритмии в течение 6 мес. после ЭИТ

Данные	Без рецидива ФП у пациентов с МС, n=26	Рецидив ФП у пациентов с МС, n=34	Статистическая значимость, P	
Возраст, лет	57,3±8,3	56,1±8,4	p=0,517	
Пол, муж./жен.	13 (50,0%)/13 (50,8%)	20 (58,8%)/14 (41,2%)	p=0,675	
Число компонентов МС	3,7±0,8	4,0±0,8	p=0,191	
ИМТ, кг/м ²	33,1±5,4	32,5±4,4	p=0,623	
Окружность талии, см	мужчины	106,8±10,1	115,6±12,5	p=0,003
	женщины	107,6±11,1	109,5±15,5	p=0,401
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,3±1,1	p=0,206	
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±1,2	3,2±1,0	p=0,753	
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины	1,1±0,6	1,1±0,5	p=0,741
	женщины	1,4±0,5	1,3±0,4	p=0,675
ТГ, ммоль/л	2,2±1,4	2,1±1,3	p=0,741	
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,9	6,2±1,5	p=0,242	
Артериальная гипертензия	26/26 (100%)	33/34 (97,1%)	p=0,3779	
Нарушение толерантности к глюкозе	8/26 (30,8%)	15/34 (44,1%)	p=0,2920	
Сахарный диабет 2 типа	5/26 (19,2%)	7/34 (20,6%)	p=0,8964	
Дислипидемия	23/26 (88,5%)	33/34 (97,1%)	p=0,1859	
Синдром обструктивного апноэ сна	7/26 (26,9%)	12/34 (35,3%)	p=0,4897	
Диаметр ЛП, мм	46,8±5,2	46,1±5,8	p=0,252	
Объем ЛП, мл	80,8±9,8	90,5±26,7	p=0,031	
Индекс объема ЛП, мл/м ²	42,3±11,8	46,8±10,5	p=0,041	
Объем ПП, мл	77,6±17,7	73,3±31,4	p=0,546	
Индекс объема ПП, мл/м ²	40,4±8,2	35,8±13,9	p=0,077	
ИММ ЛЖ, г/м ²	мужчины	109,3±14,3	112,4±12,8	p=0,081
	женщины	92,3±15,3	97,6±17,8	p=0,671
ФВ ЛЖ, %	60,2±8,2	60,2±7,3	p=0,997	
ТЭЖ, мм	5,2±1,7	7,6±1,5	p=0,0001	
ААТ	препараты III класса	14/26	19/34	p=0,8752
	препараты IC класса	12/26	15/34	p=0,8752
Альдостерон, пг/мл	134,9 (103,8-182,5)	134,0 (82,9-215,9)	p=0,668	
Галектин-3, нг/мл	13,3 (5,1-14,9)	17,4 (12,8-19,6)	p=0,0001	
TGF-beta1, пг/мл	3522,5 (2581,1-5836,2)	2574,9 (1751,3-4631,4)	p=0,061	
СТGF, пг/мл	156,7 (104,7-189,1)	163,1 (134,1-232,2)	p=0,002	
GDF-15, пг/мл	986,1 (812,5-1775,5)	2343,9 (1206,1-3254,2)	p=0,0001	
C-реактивный белок, мг/мл	2,1 (1,0-3,0)	2,0 (0,9-3,7)	p=0,252	
ИЛ-6, пг/мл	2,3 (1,3-3,4)	3,8 (2,3-7,3)	p=0,0001	

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, СТGF — фактор роста соединительной ткани, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста бета 1.

кардиографические параметры и изучаемые биомаркеры фиброза и воспаления, циркулирующие в крови. Методом поэтапного исключения менее значимых предикторов установлено, что ОТ, концентрации галектина-3, ИЛ-6, объем ЛП и ТЭЖ в наибольшей степени значимо влияли на риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ у пациентов с МС (табл. 3).

При моделировании риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС с помощью построения ROC-кривых и определения площа-

ди под кривой ТЭЖ, концентрация галектина-3 и ИЛ-6 в крови в наибольшей степени позволяли прогнозировать рецидив аритмии (табл. 4). С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения установленных предикторов. Установлено, что увеличение ТЭЖ выше 6,1 мм повышало риск пароксизмов ФП после ЭИТ в 4,2 раза (ОР 4,21, 95% ДИ: 1,69-10,37, p=0,000001), а концентрация галектина-3 в крови >15,9 нг/мл в 2,4 раза увеличивала вероятность того, что у пациентов с ФП и МС синусовый

Таблица 3

**Многофакторный анализ прогнозирования предикторов
риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС**

Факторы	Бета	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость, р
Окружность талии, см	0,17170	1,18732	1,04743-1,34590	0,00727
Галектин-3, нг/мл	0,42226	1,52541	1,10240-2,11074	0,01082
ИЛ-6, пг/мл	1,18862	3,28256	1,17719-9,15333	0,02310
Объем ЛП, мл	0,29441	1,34233	1,02663-1,75513	0,03139
ТЭЖ, мм	1,71747	5,57041	1,64057-18,9138	0,00589

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 4

**Результаты ROC-анализа с определением пороговых значений предикторов
и риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС**

Биомаркеры	AUC ± стандартная ошибка	Статистическая значимость, р	Пороговое значение (cut-off point)	ОР	95% ДИ	Статистическая значимость, р
Галектин-3, нг/мл	0,773±0,06	р=0,000001	15,9	2,41	1,61-3,61	0,000001
ИЛ-6, пг/мл	0,741±0,06	р=0,00001	2,8	2,34	1,38-3,98	0,0005
Объем ЛП, мл	0,632±0,06	р=0,01	92,0	2,10	1,46-3,01	0,003
ТЭЖ, мм	0,806±0,07	р=0,000001	6,1	4,21	1,69-10,37	0,000001
ОТ, см	0,662±0,07	р=0,014	107,0	1,83	1,10-3,04	0,01

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛП — левое предсердие, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

ритм не сохранялся в течение 6 мес. (ОР 2,41, 95% ДИ: 1,61-3,61, $p=0,000001$). Концентрация провоспалительного биомаркера ИЛ-6 в крови $>2,8$ пг/мл повышала риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ в 2,34 раза (ОР 2,34, 95% ДИ: 1,38-3,98, $p=0,0005$). Также установлено, что объём ЛП >92 мл увеличивает риск рецидива аритмии в 2,1 раза, а ОТ >107 см — в 1,83 раза (табл. 4).

Обсуждение

Реакцию на ЭИТ при ФП можно описать правилом "1-1-1-1-1" [11]. Сразу после разряда может возникать отсутствие восстановления синусового ритма, что вызвано неспособностью полного захвата предсердий разрядом постоянного тока. В следующую минуту может произойти немедленный рецидив ФП, обусловленный феноменом "мгновенной постшоковой гиперуязвимости". Далее в течение дня наблюдается так называемый "рецидивный разрыв", обусловленный оглушением предсердий [11]. После этого в течение 1-2 нед. могут возникать подострые рецидивы из-за пространственно неоднородного электрического обратного ремоделирования, которое усиливает электрическую нестабильность предсердий. По мере завершения обратного электрического ремоделирования частота рецидивов снижается, что представлено последующей фазой поздних рецидивов, во время которой рецидивы ФП встречаются реже [11]. Отмечается

высокая частота рецидивов ФП в течение полугода. В частности, по данным исследования, включавшего 3940 пациентов с впервые выявленной, пароксизмальной и персистирующей формами ФП, синусовый ритм в течение 2 мес. сохранялся только у 64,3% [13], что согласуется с нашими данными по частоте рецидива ФП в целом по группе без учета существования МС.

По нашим данным, риск рецидива ФП в течение 6 мес. у пациентов с МС в 2,6 раз выше, чем у пациентов без этого синдрома. Согласно литературным данным, по мере увеличения числа компонентов МС риск ФП повышается в 3,1 раза [14]. МС инициирует возникновение ФП посредством влияния на электрофизиологические пути, ионные каналы, вегетативный тонус и формирование морфологического субстрата аритмии. Известно, что отдельные компоненты МС (абдоминальное ожирение, АГ) являются факторами риска развития ФП и способствуют развитию гипертрофии, диастолической дисфункции ЛЖ и увеличению ЛП. Все эти эффекты в сочетании с измененной гемодинамикой (увеличение ударного объема и давления в легочной артерии) способствуют развитию ФП [15]. Ожирение приводит к увеличению объема циркулирующей крови, повышению сердечного выброса, дилатации камер сердца, в т.ч. ЛП, и увеличению объема и ТЭЖ и увеличивает риск ФП [15].

Дилатация и дисфункция ЛП способствуют развитию и поддержанию ФП. Дилатация ЛП также сни-

жает эффективность кардиоверсии и повышает риск рецидива ФП в краткосрочной и долгосрочной перспективе [10]. По данным обсервационного когортного исследования, увеличение индекса объёма ЛП и количество предшествующих кардиоверсий повышают риск рецидива аритмии в течение 6 мес. наблюдения [16]. В метаанализе, выполненном Thangjui S, et al. (2021), продемонстрировано, что увеличение индекса объёма ЛП >40 мл/м² повышает риск рецидива ФП после успешной ЭИТ в 4 раза [17]. Согласно нашим данным, объём ЛП >92 мл ассоциирован с риском рецидива аритмии в течение 6 мес. у пациентов с МС.

Эпикардальная жировая ткань — метаболически активная висцеральная жировая ткань, вырабатывающая цитокины и хемокины, усиливающие предсердный аритмогенез. Биомаркеры воспаления, синтезируемые эпикардальной жировой тканью, могут способствовать фиброзу предсердий посредством паракринного воздействия на прилежащий миокард и вызывать формирование участков микро-re-entry посредством жировой инфильтрации миокарда, что нарушает предсердную проводимость. Существует тесная взаимосвязь между ТЭЖ и степенью фиброза предсердий, а также выраженностью электрофизиологических нарушений в прилежащих тканях миокарда [18]. По данным метаанализа, включившего 352275 пациентов, установлена очевидная связь между увеличением ТЭЖ и ФП, более того, сила связи была больше, чем с показателями, характеризующими абдоминальное и общее ожирение [19]. В нашем исследовании увеличение ТЭЖ $>6,1$ мм повышало риск рецидива ФП после кардиоверсии в 4,2 раза. Среди антропометрических параметров, характеризующих ожирение, увеличение ОТ >107 см также ассоциировано с риском рецидива аритмии. Показано, что у пациентов с ожирением снижается вероятность успешной кардиоверсии, и для восстановления синусового ритма таким больным требуется более высокий разряд дефибриллятора [10].

Роль биомаркеров воспаления и фиброза в прогнозировании риска рецидива ФП после выполнения кардиоверсии у пациентов с МС в настоящее время изучена недостаточно. Нами установлено, что высокий уровень ИЛ-6 и галектина-3 ассоциированы с рецидивом ФП в течение 6 мес. у пациентов с МС.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который синтезируется в макрофагах и моноцитах и участвует в функционировании ряда сигнальных путей, включая ядерный фактор каппа В, усиливая воспалительный ответ, значительно увеличивая риск ФП [20]. В исследовании, посвящённом прогнозу долгосрочной эффективности ЭИТ, было показано, что более низкий уровень ИЛ-6 и С-реактивного белка до кардиоверсии были ассоциированы с меньшей вероятностью рецидива ФП в течение 180 дней после кардиоверсии [21].

Галектин-3 — β -галактозидсвязывающий лектин, секретируемый преимущественно макрофагами, активирующийся в ответ на стимулы, такие как высокая концентрация ангиотензина-II, перегрузка давлением и повреждение. Роль галектина-3 при ФП связана с фиксацией рецепторов цитокинов на мембране миофибробластов предсердий и усилением профибротических сигнальных путей, способствующих инициации фиброгенеза. Формирующийся при этом фиброз способствует ремоделированию предсердий и формированию субстрата для развития и прогрессирования ФП [22]. Известно, что у пациентов с ФП концентрация галектина-3 выше, чем у пациентов без аритмии, независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Также ранее установлена связь между повышенным уровнем галектина-3 и ремоделированием предсердий [23]. У пациентов с успешной ЭИТ галектин-3 отрицательно коррелировал с размером, объём, сократимостью ЛП, а также с систолической функцией ЛЖ [24]. В проспективном исследовании предикторами рецидива аритмии в течение 3 мес. после ЭИТ были высокий уровень галектина-3 и большой индекс объёма ЛП [25].

Таким образом, длительная эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с ФП в сочетании с МС ниже, чем у пациентов без МС. Наиболее вероятно, что низкая эффективность ЭИТ при МС обусловлена более высокой концентрацией в крови провоспалительных и профиброгенных факторов, что ведет к электрическому и структурному ремоделированию предсердий и формированию субстрата для возникновения и поддержания аритмии.

Ограничения исследования. В исследовании не проводился анализ антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии, получаемой пациентами, достижения целевых значений артериального давления, показателей липидного и углеводного обмена, контроля СОАС, что могло в некоторой степени повлиять на результаты.

Заключение

1. У больных с ФП в сочетании с МС риск рецидива аритмии после ЭИТ в течение 6 мес. в 2,6 раз выше, чем у пациентов без МС.
2. Увеличение объёма ЛП >92 мл уменьшает вероятность сохранения синусового ритма в течение полугода у пациентов с ФП в сочетании с МС.
3. ТЭЖ $>6,1$ мм, концентрация в крови ИЛ-6 $>2,8$ пг/мл, галектина-3 $>15,9$ нг/мл увеличивают риск рецидива ФП у пациентов с МС в течение 6 мес. после ЭИТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2021;67(1):87-95. doi:10.1093/clinchem/hvaa298.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Zheng Y, Xie Z, Li J, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90. doi:10.1186/s12872-021-01858-1.
- Lubbers ER, Price MV, Mohler PJ. Arrhythmogenic substrates for atrial fibrillation in obesity. *Front Physiol*. 2018;9:1-13. doi:10.3389/fphys.2018.01482.
- Ionin VA, Barashkova EI, Pavlova VA, et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.) Ионин В.А., Барашкова Е.И., Павлова В.А. и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752.
- Kim D, Yang PS, Joung B. Optimal Rhythm Control Strategy in Patients With Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2022;52(7):496-512. doi:10.4070/kcj.2022.0078.
- Kim D, Yang PS, You SC, et al. Age and Outcomes of Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(5):619-32. doi:10.1016/j.jacep.2022.02.014.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):862-70. doi:10.1002/clc.22931.
- Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020;22(8):1149-61. doi:10.1093/europace/eaad057.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Crijns HJ, Weijts B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):588-94. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.099.
- Ahn HJ, Han K do, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-13. doi:10.1186/s12933-021-01215-8.
- Zakynthinos GE, Tzolaki V, Oikonomou E, et al. Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation: Different Entities or Combined Disorders. *J Pers Med*. 2023;13(9):1323. doi:10.3390/jpm13091323.
- Águila-Gordo D, Jiménez-Díaz J, Negrreira-Caamaño M, et al. Usefulness of risk scores and predictors of atrial fibrillation recurrence after elective electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2024;29(1):e13095. doi:10.1111/anec.13095.
- Thangjui S, Yodsuan R, Kewcharoen J, et al. Left atrial volume index associated with recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion: meta-analysis and systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18). doi:10.1016/s0735-1097(21)01632-6.
- Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: The potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1-6. doi:10.1186/s12933-019-0927-9.
- Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004378. doi:10.1161/CIRCEP.116.004378.
- Rafaqat S, Rafaqat S, Rafaqat S. Major Interleukins: Role in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *J Cardiac Arrhythmias*. 2022;35(1). doi:10.24207/jca.v35i1.3470.
- Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, et al. 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):425-32. doi:10.1080/00365510802676848.
- Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9232. doi:10.3390/ijms21239232.
- Demirel O, Berezin AE, Mirna M, et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation Following External Direct Current Electrical Cardioversion. *Biomedicines*. 2023;11(5):1452. doi:10.3390/biomedicines11051452.
- Wałek P, Grabowska U, Cieśla E, et al. Analysis of the Correlation of Galectin-3 Concentration with the Measurements of Echocardiographic Parameters Assessing Left Atrial Remodeling and Function in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *Biomolecules*. 2021;11(8):1108. doi:10.3390/biom11081108.
- Gürses KM, Yalçın MU, Koçyiğit D, et al. Serum galectin-3 level predicts early recurrence following successful direct-current cardioversion in persistent atrial fibrillation patients. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2019;47(7):564-71. doi:10.5543/tkda.2019.58399.