

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-056.257-06:616.12-008.313.2/3

**В. А. Ионин, О. В. Листопад,
С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова,
А. В. Соболева, Е. В. Шляхто**

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 И ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма. Распространенность данного нарушения ритма удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5 % в возрасте 50–59 лет до 9 % у 80–89-летних, а также выше у мужчин [9]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин развития данной аритмии. 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. Имеются данные о том, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с ФП. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Riskin Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67 % [2]. Среди всех компонентов МС артериальная гипертензия (АГ) в первую очередь влияет на процессы ремоделирования сердца. Жировая ткань, как известно, обладает мощным профиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, и в том числе на структуру миокарда. В проспективном когортном исследовании датского населения установлено, что прирост жировой массы ассоциирован с риском развития ФП: отношение шансов (ОШ) — 1,29, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) (1,24–1,33) [3].

В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется абдоминальному ожирению (АО), в первую очередь, висцеральному, как возможной причине развития ФП. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы влияния эпикардиального жира на риск развития сердечно-

сосудистых заболеваний. Эпикардиальный жир анатомически наиболее тесно прилежит к миокарду, имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть и оказывает активное влияние на кардиомиоциты через систему адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин и др.) и интерлейкинов (ИЛ-1,6, ФНО-альфа).

Взаимосвязь между перикардиальным жиром и возникновением ФП была выявлена во Фремингемском исследовании, включавшем 2317 человек, у которых объем перикардиального жира был измерен с помощью компьютерной томографии (КТ). Было установлено, что объем перикардиального жира является предиктором риска развития ФП (ОШ: 1,28; ДИ 95 % 1,03–1,58) [8]. В рутинной практике использование КТ для уточнения толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) практически невозможно ввиду большой стоимости этого исследования и лучевой нагрузки на пациента. В связи с этим эхокардиография (ЭхоКГ) представляется перспективным методом оценки данного показателя.

Среди веществ, обладающих профиброгенным свойством, в последнее время активно изучается галектин-3 — белок из семейства лектинов, являющийся мощным фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвующий в развитии фиброза в легких, почках, печени и сердце с появлением соответствующих патологических состояний. Ранее в экспериментальных работах было выявлено, что инфузия галектина-3 является причиной миокардиального фиброза, которая могла быть нейтрализована антифибротическим пептидом [6]. В настоящее время имеются популяционные данные о том, что среди пациентов с ФП галектин-3 значимо выше, чем в популяции [5].

Вместе с тем в литературе до настоящего времени нет работ, посвященных изучению взаимосвязи галектина-3 с ТЭЖ 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 выделить группы риска развития ФП и осуществить первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, **целью** исследования было изучение уровня галектина-3 в сыворотке крови и оценка его взаимосвязи с ТЭЖ у пациентов с МС, в том числе в сочетании с ФП для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП при МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 150 человек в возрасте от 35 до 65 лет. Обследованы 50 пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (МС без ФП) и 50 больных метаболическим синдромом с пароксизмальной ($n = 28$) или персистирующей ($n = 22$) формой фибрилляции предсердий (МС с ФП). Группу сравнения соста-

вили 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 ФП (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Из исследования были исключены пациенты с клинически значимой или выявленной по результатам пробы с нагрузкой ИБС, ХСН II–IV функционального класса, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями невключения также стали ХБП, патология печени с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе.

В данной работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики – ЭКГ, ЭхоКГ. Протокол ЭхоКГ выполнен в М- и 2D-режимах на аппарате Vivid 7 (GE, USA). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции. Такая техника измерения ранее показала хорошую корреляцию со значениями, полученными по данным МРТ сердца ($r=0,91$, $p=0,001$) [4]. Эпикардальная жировая ткань идентифицируется как гипозоногенное пространство кпереди от стенки правого желудочка, и его толщина измеряется между эпикардальной поверхностью и париетальным листком перикарда.

Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA (Human Galectin-3 ELISAKit; *eBioscience*, Vienna). В результатах числовые переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, или медиана с указанием межквартильных интервалов в скобках. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, – непараметрический U-тест Манна – Уитни. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и Спирмана при ненормальном распределении. Для определения точки разделения параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Площадь под ROC (AUC) представлена в виде ее значения, границ доверительного интервала (ДИ). Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения

параметра. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения «SPSS 17.0» (USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении здоровых и пациентов с МС установлены различия по окружности талии (ОТ), индексу массы тела (ИМТ), липидному профилю и уровню гликемии натощак. В группах МС с ФП и без данного нарушения ритма значимых различий по вышеперечисленным показателям не установлено. По результатам ЭХОКГ объемы предсердий у пациентов с МС и ФП были больше, чем у пациентов с МС без ФП, и значительно выше, чем у здоровых. ТЭЖ у пациентов с МС была больше в 2 раза, чем у здоровых, а у больных с ФП и МС значимо не отличалась от данного показателя у пациентов с МС без ФП (табл. 1).

Корреляционный анализ среди всех обследованных установил положительную связь между ТЭЖ и диаметром левого предсердия ($r=0,664$, $p<0,001$), а также объемом левого предсердия ($r=0,494$, $p<0,001$). Объем и площадь правого предсердия также положительно коррелировали с ТЭЖ ($r=0,455$, $r=0,512$ соответственно; $p<0,001$). Выявлена сильная положительная корреляция между ТЭЖ и уровнем галектина-3 ($r=0,719$, $p<0,001$). По данным линейного регрессионного анализа установлено, что антропометрические показатели, характеризующие ожирение, влияют на уровень галектина-3. Уровень данного маркера фиброза в большей степени увеличивается с повышением значения ТЭЖ (табл. 2).

По результату биномиального регрессионного анализа установлено, что галектин-3 (ОШ: 1,27, 95% ДИ 1,02 – 1,58, $p=0,03$) и ТЭЖ (ОШ: 1,73, 95% ДИ 1,37 – 2,19, $p<0,001$) были ассоциированы с ФП у пациентов с МС.

Группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не различались по возрасту, антропометрическим данным и длительности аритмии. Установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по объемам предсердий, а также фракции выброса левого желудочка (табл. 3). Несмотря на то, что пациенты не различались по показателям ремоделирования предсердий, было установлено, что уровень галектина-3 и ТЭЖ у пациентов с персистирующей формой ФП выше, чем у больных с пароксизмальной ФП. При корреляционном анализе выявлена более тесная связь между галектином-3 и ТЭЖ у пациентов с персистирующей формой ФП, чем у больных с пароксизмальной формой ($r=0,813$ и $r=0,641$ соответственно; $p<0,001$).

С помощью ROC-анализа была создана кривая, характеризующая связь ТЭЖ и ФП (AUC = 0,774,

95 % ДИ, 0,71 – 0,85, $p < 0,001$), по результату которой установлено, что пороговым значением данного показателя с максимальным соотношением чувствительности (85 %) и специфичности (60 %) является 3,5 мм. Установлено, что у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм относительный риск развития ФП был практически в 4 раза выше, чем у лиц с меньшим значением данного показателя (ОР: 3,92, 95 % ДИ, 1,98 – 7,78, $p < 0,001$).

Заболеваемость ФП в популяции за последнее время неуклонно возрастает, и это объясняется не только ростом распространенности традиционных факторов риска данного нарушения ритма, таких как возраст, ИБС, клапанная патология сердца. В настоящее время не вызывает сомнений, что АО как основной компонент МС ассоциирован с повышением риска развития ФП [2] и, наряду с АГ, может быть причиной роста заболеваемости ФП.

В данной работе проведена оценка роли висцерального ожирения – эпикардиального жира – в развитии ФП у пациентов с МС. По данным ЭхоКГ мы установили, что ТЭЖ значимо больше у пациентов с МС по сравнению со здоровыми.

У больных с МС и ФП также выявлено значимое увеличение данного показателя, однако не отличающегося от ТЭЖ у пациентов с МС без данной аритмии. Одной из причин развития ФП у пациентов с МС является ремоделирование предсердий. Объем левого предсердия – наиболее значимый ЭхоКГ-предиктор развития ФП. Значение ТЭЖ у всех обследованных положительно коррелирует с показателями размеров предсердий. Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП. Косвенно о выраженности фиброза, вероятно, можно судить по уровню галектина-3 – лектину, который является маркером фиброза сердца. В экспериментальных работах на животных установлено, что висцеральная жировая ткань содержит больше галектина-3, чем подкожная жировая клетчатка [7]. В результатах нашей работы, опубликованных ранее, было установлено, что уровень галектина-3 у пациентов с МС и ФП выше, чем у здоровых (0,72 [0,44; 1,36] и 0,32 [0,28; 0,42] нг/мл соответственно; $p < 0,001$), и выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии (0,72 [0,44; 1,36] и 0,44 [0,42; 1,22] нг/мл соответственно; $p < 0,05$) [1].

Таблица 1

Показатель	Характеристика исследуемых групп			p
	Здоровые (группа 1, n = 50)	МС без ФП (группа 2, n = 50)	МС с ФП (группа 3, n = 50)	
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±11,1	107,1±13,1	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	23,4±2,8	32,7±5,6	31,2±5,6	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	0,9±0,3	2,3±0,8	2,1±1,2	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	5,9±1,2	5,9±1,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Объем левого предсердия, мл	42,8±9,4	69,3±16,6	82,0±19,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,01$
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	24,2±4,9	36,2±9,7	42,3±11,2	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Объем правого предсердия, мл	42,0±8,9	58,1±14,1	64,4±14,7	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	23,8±4,3	30,1±7,3	33,2±7,8	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Фракция выброса левого желудочка, %	65,3±7,4	65,1±6,3	62,1±6,2	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$
Толщина эпикардиального жира, мм	2,3 ± 0,7	4,5 ± 1,5	4,9 ± 1,5	$p_{1,2} = 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$

Согласно данным зарубежных и отечественных публикаций, нами впервые представлены результаты анализа взаимоотношения эпикардиального жира и галектина-3. В исследовании выявлена положительная корреляция ТЭЖ и галектина-3 в сыворотке крови. Мы определили, что галектин-3 и ТЭЖ ассоциированы с ФП у пациентов с МС.

В работе мы постарались оценить клиническую значимость галектина-3 и ТЭЖ в прогрессировании ФП у пациентов с МС. Примечательно, что в нашем исследовании группы больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП были сопоставимы по ЭхоКГ-показателям размеров предсердий, антропометрическим данным и длительности течения аритмии, но, тем не менее, уровни

Таблица 2

Результаты линейного регрессионного анализа влияния антропометрических показателей на уровень галектина-3

Показатель	Бета-коэффициент	p
Окружность талии, см	0,354	<0,01
Окружность бедер, см	0,311	<0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	0,409	<0,01
Толщина эпикардиального жира, мм	0,656	<0,001

Таблица 3

Сравнение групп пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Показатель	Пароксизмальная форма (n=28)	Персистирующая форма (n=22)	p
Возраст, лет	52,1±7,2	55,3±6,8	0,06
Пол, муж./жен.	19/9	11/11	0,08
Окружность талии, см	108,4±11,3	105,1±13,5	0,36
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1±5,7	31,1±6,2	0,54
Длительность, лет	2,1±0,5	2,9±0,6	0,29
Объем левого предсердия, мл	80,3±17,1	84,2±22,1	0,48
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	41,4±10,9	43,4±11,7	0,53
Объем правого предсердия, мл	64,8±14,6	64,1±15,3	0,86
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	34,2±8,2	32,1±7,2	0,3
Фракция выброса левого желудочка, %	62,3±6,6	60,3±4,8	0,18
Толщина эпикардального жира, мм	4,2±1,1	5,2±1,5	0,02
Галектин-3, нг/мл	0,54 [0,41;1,31]	1,02 [0,52;3,14]	0,03

галектина-3 и ТЭЖ были больше у пациентов с персистирующей формой. Корреляция между галектином-3 и ТЭЖ была сильнее у пациентов с персистирующей формой, чем у больных с пароксизмальной ФП, что косвенно может свидетельствовать о тесном взаимоотношении эпикардального жира и галектина-3 как причине не только возникновения ФП, но и ее прогрессирования. У обследованных нами индивидуумов определено, что при увеличении ТЭЖ более 3,5 мм риск развития ФП увеличивается в 4 раза.

Полученные данные, вероятно, имеют практическое значение, и определение ТЭЖ при ЭхоКГ может быть одним из прогностических факторов в стратификации риска развития ФП при обследовании пациентов с МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ионин В. А., Листопад О. В., Баранова Е. И. и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. — № 5. — С. 462–469.
2. Chamberlain A. M., Agarwal S. K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Am. Heart J. — 2010. — Vol. 159. — P. 159–164.
3. Frost L., Benjamin E. J., Fenger-Gron M. et al. Body fat, body fat distribution, lean body mass and atrial fibrillation and flutter // Obesity. — 2014. — Vol. 22. — № 6. — P. 1546–1552.
4. Iacobellis G., Ribaldo M. C., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — № 11. — P. 5163–5168.
5. Jennifer E. H., Xiaoyan Y., Daniel L. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community // Am. Heart J. — 2014. — Vol. 167. — P. 729–734.
6. Liu Y. H., D'Ambrosio M., Liao T. D. et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296. — P. 404–412.
7. Rhodes D. H., Pini M., Castellanos K. J. et al. Adipose tissue specific modulation of galectin expression in lean and obese

mice: evidence for regulatory function // Obesity. — 2013. — Vol. 21. — № 2. — P. 310–319.

8. Thanassoulis G., Massaro J. M., O'Donnell C. J. et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. — 2010. — Vol. 3. — P. 345–350.

9. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 983–988.

РЕЗЮМЕ

В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова, А. В. Соболева, Е. В. Шляхто

Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме

Цель работы — определить толщину эпикардального жира (ТЭЖ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП); установить связь ТЭЖ с маркером фиброза миокарда — галектином-3. Обследованы 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 больных с ФП. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей. Уровень галектина-3 в сыворотке крови оценивался методом ИФА. ТЭЖ определена с помощью ЭхоКГ. Значение ТЭЖ у пациентов с МС было в 2 раза больше, чем у здоровых. У больных с ФП и МС значение данного показателя значимо не отличалось от пациентов с МС без ФП. Установлена корреляция ТЭЖ с уровнем галектина-3. Галектин-3 и ТЭЖ были ассоциированы с ФП у пациентов с МС (ОШ: 1,27, 95 % ДИ, 1,02–1,58 и ОШ: 1,73, 95 % ДИ, 1,37–2,19 соответственно). Определение ТЭЖ при ЭхоКГ может быть использовано в оценке риска развития ФП у пациентов с МС.

Ключевые слова: галектин-3, толщина эпикардального жира, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

SUMMARY

V. A. Ionin, O. V. Listopad, S. E. Nifontov, E. I. Baranova, A. V. Soboleva, E. V. Shlyakhto

Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Objective. To evaluate the epicardial fat thickness (EFT) in patients with metabolic syndrome (MS), including paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF). To relate EFT to the fibroid heart marker, i.e. galectin 3. Materials and methods. We examined 100 patients with MS (50 with AF), and 50 healthy persons made the control group. Serum galectin 3 was measured by ELISA method. The EFT was measured with echocardiography. Results. EFT in patients with MS was twofold higher than in healthy persons. EFT in patients with MS and AF didn't differ significantly from that in patients with MS without AF. Positive correlation between the levels of EFT and galectin 3 in serum was revealed. Serum galectin 3 and EFT were associated with atrial fibrillation in patients with MS (OR:1,27, 95% CI 1,02-1,58 and OR:1,73, 95% CI 1,37-2,19, correspondingly). Conclusion. Definition of EFT at echocardiography can be used in the assessment of risk AF in patients with MS.

Key words: galectin 3, epicardial fat thickness, metabolic syndrome, atrial fibrillation.