

## РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА1 И ГАЛЕКТИНА-3 В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Заславская Е. Л.<sup>1</sup>, Морозов А. Н.<sup>1</sup>, Ионин В. А.<sup>1,2</sup>, Ма И.<sup>1</sup>, Нифонтов С. Е.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>1,2</sup>, Яшин С. М.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия и определить значение трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1) и галектина-3 в развитии фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** Обследовано 58 пациентов с ФП, из них 27 больных с МС. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей. Уровни галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови оценивали методом ИФА. Для оценки фиброза строились анатомические и амплитудные карты левого предсердия (ЛП) с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA) и катетера с измерением силы контакта с миокардом левого предсердия (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA). В режиме "off-line" проведена оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2-0,5 мВ и 0,2-1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы "area measurement".

**Результаты.** Объем ЛП и индекс объема ЛП у больных с ФП и МС были больше, чем у пациентов с ФП без МС: 78,0±20,4 мл и 60,4±19,8 мл (p=0,005) и 37,8±9,5 мл/м<sup>2</sup> и 30,4±9,0 мл/м<sup>2</sup> (p=0,005), соответственно. Процент площади фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с ФП без МС (16,1 [12,8;20,5]% и 10,5 [7,3;16,2]%, соответственно, p=0,028). Выявлены положительные корреляции уровней галектина-3 (r=0,410, p<0,001) и TGF-beta1 (r=0,594, p<0,001) в сыворотке крови с процентом фиброза ЛП у пациентов с ФП. По данным линейного регрессионного анализа установлено влияние уровней галектина-3 (β=0,549, p<0,001) и TGF-beta1 (β=0,297, p=0,025) на площадь фиброза ЛП у пациентов с ФП.

**Заключение.** Площадь фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с ФП без МС. Определение маркеров фиброза: галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови могут иметь диагностическую ценность для прогнозирования степени фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-60-66>

**Ключевые слова:** галектин-3, трансформирующий фактор роста-бета1, фиброз миокарда, амплитудная карта, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

бурж; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Заславская Е. Л.\* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Морозов А. Н. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 с клиникой, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 3, Ионин В. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Ма И. — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Нифонтов С. Е. — врач функциональной диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Яшин С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой, Шляхто Е. В. — акад РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, генеральный директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[Dr.kzaslavskaya@gmail.com](mailto:Dr.kzaslavskaya@gmail.com)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КРЭ — Российский филиал института метаболического синдрома, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, РЧА — радиочастотная абляция, СРБ — с-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография, АТР III — Adult Treatment Panel III, ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities Study, EHRA — European Heart Rhythm Association, JIS — Joint Interim Societies, IDF — International Diabetes Federation, TGF-beta1 — трансформирующего фактора роста-бета1.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

## THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 AND GALECTIN-3 IN FORMATION OF THE LEFT ATRIUM FIBROSIS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND METABOLIC SYNDROME

Zaslavskaya E. L.<sup>1</sup>, Morozov A. N.<sup>1</sup>, Ionin V. A.<sup>1,2</sup>, Ma I.<sup>1</sup>, Nifontov S. E.<sup>1</sup>, Baranova E. I.<sup>1,2</sup>, Yashin S. M.<sup>1</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To evaluate the prominence of fibrosis of the left atrium myocardium and to define the value of transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) and galectin-3 in development of myocardial fibrosis in atrial fibrillation (AF) patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Totally, 58 patients with AF included, of those 27 with MS. Controls were 50 almost healthy participants. Levels of galectin-3 and TGF-beta1 in blood serum were measured by immune enzyme assay. For fibrosis assessment, the anatomical and amplitude charts of the left atrium (LA) were built up with non-fluoroscopic system of electroanatomical charting CARTO3 (Biosense Webster, USA) and catheter measurement of the contact power with myocardium of LA

(Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA). In "off-line" regimen the evaluation performed of the zones of low voltage in amplitude specters 0,2-0,5 mV and 0,2-1,0 mV with the area measurement by navigation software function "area measurement".

**Results.** Volume of LA and volume index of LA in AF with MS were higher than in AF with no MS: 78,0±20,4 mL and 60,4±19,8 mL (p=0,005) and 37,8±9,5 mL/m<sup>2</sup> and 30,4±9,0 mL/m<sup>2</sup> (p=0,005), respectively. The percent of LA fibrosis area in AF with MS was higher than in AF with no MS (16,1 [12,8;20,5]% and 10,5 [7,3;16,2]%, respectively, p=0,028). The positive correlations revealed of the level of galectin-3 (r=0,410, p<0,001) and TGF-beta1 (r=0,594, p<0,001) in blood serum with the

percentage of LA fibrosis in AF patients. By the linear regression, the influence found of galectin-3 levels ( $\beta=0,549$ ,  $p<0,001$ ) and of TGF-beta1 ( $\beta=0,297$ ,  $p=0,025$ ) on the area of LA fibrosis in AF patients.

**Conclusion.** The area of fibrosis in the LA myocardium in AF patients with MS is larger than in AF no MS patients. Myocardial fibrosis markers evaluation (galectin-3, TGF-beta1) in blood serum may have diagnostic significance in prediction of AF fibrosis severity in AF patients.

**Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 60–66**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-60-66>

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, увеличивающее риск смерти у мужчин в 1,5 раза, а у женщин — в 2 раза. Предикторами развития ФП являются сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), пороки сердца, кардиомиопатии и другие [1]. Вместе с тем, многочисленные некардиальные факторы также способствуют развитию ФП: хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение [2]. Установлено, что риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением и метаболическим синдромом (МС) [3]. Распространенность ожирения и МС в российской популяции чрезвычайно высока; хотя бы один компонент МС встречается у 80%. В среднем по результатам многочисленных исследований, направленных на выявление МС, его распространенность составила 21,4% (IDF-2005), 18,8% (АТР-III 2005), 23,9% (JIS-2009), 18,4% (КРЭ) [4].

Уточнение патогенетических механизмов формирования ФП у пациентов с метаболическим синдромом (МС) имеет большое значение для прогноза развития ФП и выбора тактики лечения этих пациентов. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [5]. Установлено, что степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП) негативно влияет на прогрессирование аритмии и на эффективность антиаритмического лечения [6]. Ожирение и АГ — основные компоненты МС — вызывают структурные изменения предсердий: увеличение размеров ЛП, развитие интерстициального фиброза предсердий [7]. Вместе с тем, методы, позволяющие оценивать степень выраженности фиброза миокарда предсердий, такие как МРТ, биполярное картирование во время процедуры РЧА, морфологическое исследование, неинвазивное поверхностное картирование “Амикард 01К”, немногочисленны, нередко инвазивны и имеют высокую стоимость, вследствие чего не могут широко использоваться в повседневной клинической практике. В последнее время при ФП активно изучается роль и прогностическое значение биомаркеров, индуцирующих

**Key words:** galectin-3, transforming growth factor beta-1, myocardial fibrosis, amplitude map, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

<sup>1</sup>Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

фиброз миокарда (галектин-3 и трансформирующий фактор роста-бета1) [8, 9]. Вместе с тем, работы, посвященные оценке роли данных циркулирующих маркеров в развитии фиброза миокарда у больных с МС и ФП, практически отсутствуют.

Исходя из этого, цель данного исследования — изучение уровня галектин-3 и трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1) в сыворотке крови и оценка их взаимосвязи с выраженностью фиброза миокарда ЛП у пациентов с МС для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП.

### Материал и методы

В исследование включено 58 пациентов в возрасте от 35 до 65 лет с пароксизмальной формой ФП: 27 больных с ФП в сочетании с метаболическим синдромом (ФП с МС) и 31 пациент с ФП без метаболического синдрома (ФП без МС). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов аритмии по данным электрокардиографии. Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Всем пациентам с неэффективной антиаритмической терапией определены показания для интервенционного лечения ФП. В условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера с измерением силы контакта с миокардом левого предсердия (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, США) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных карт левого предсердия, карт оценки времени локальной активации (LAT). При построении карт сила контакта электрода с эндокардом составляла 5–10 г/см<sup>2</sup>, что обеспечивало достоверную оценку объемных характеристик ЛП. Высокая плотность точек (не менее 300) обеспечивалась мануальным режимом регистрации “point by point”. Основные зоны интереса — задняя стенка, крыша, передняя стенка, септальная часть и ушко ЛП, устья легочных вен.

Оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2–0,5 мВ и 0,2–1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area

Таблица 1

## Характеристика групп пациентов с ФП с МС и без МС

| Показатель                           | ФП без МС (n=31)       | ФП и МС (n=27)     | p      |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| Возраст, лет                         | 55,6±6,8               | 58,2±5,9           | 0,100  |
| Пол, мужской/женский                 | 18/13                  | 10/17              | 0,081  |
| Окружность талии, см                 | 86,7±11,7              | 104,7±19,1         | 0,0001 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 25,9±3,5               | 32,1±4,3           | 0,0001 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л             | 1,4±0,3                | 1,2±0,2            | 0,007  |
| Триглицериды, ммоль/л                | 1,3±0,37               | 1,8±1,2            | 0,021  |
| Глюкоза, ммоль/л                     | 5,1±0,4                | 6,0±1,1            | 0,0002 |
| Объем ЛП, мл                         | 60,4±19,8              | 78,0±20,4          | 0,005  |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>  | 30,4±9,0               | 37,8±9,5           | 0,005  |
| Объем ПП, мл                         | 57,5±20,6              | 61,6±20,8          | 0,530  |
| Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>  | 29,2±8,8               | 30,0±9,2           | 0,752  |
| Фракция выброса левого желудочка, %  | 62,4±4,2               | 62,0±4,9           | 0,899  |
| TGF-beta1, нг/мл                     | 2504,9 [2165,3;2993,8] | 3073,0 [1932;4640] | 0,446  |
| Галектин-3, нг/мл                    | 0,71±0,42              | 0,72±0,13          | 0,320  |
| Фиброз ЛП (0,2-0,5, мВ), %           | 2,1 [1,3;7,2]          | 5,3 [3,4;7,3]      | 0,021  |
| Фиброз ЛП (0,2-1,0, мВ), %           | 10,49 [7,3;16,2]       | 16,1 [12,8;20,5]   | 0,028  |

**Сокращения:** МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие.

measurement” проводилась в режиме offline”. Фиброз оценивался в процентах от общей площади ЛП.

Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). В исследование не включались пациенты с коронарогенными заболеваниями сердца. Всем пациентам выполняли коронароангиографию или стресс-ЭхоКГ для исключения ИБС. Из исследования исключены пациенты с верифицированной ХСН, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также с ХБП, патологией печени с нарушением ее функции, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. Всем обследованным выполнялось определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для исключения острых и хронических воспалительных заболеваний. У всех обследованных оценивали антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США). Уровни галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови были определены методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, eBioscience, Австрия).

В результатах числовые переменные представлены как среднее ± 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 сравнении в группах более 2 использовалась поправка Бонферрони. При оценке корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и Спирмена при не нормальном распределении. Для выявления влияния уровней галектина-3 и TGF-beta1 на степень фиброза миокарда ЛП использовался линейный регрессионный анализ. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.).

### Результаты

Исследуемые группы больных ФП с МС и ФП без МС не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении пациентов с ФП с МС и пациентов с ФП без МС установлены различия по окружности талии (ОТ), индексу массы тела (ИМТ), липидному профилю и уровню гликемии натощак. По результатам ЭхоКГ установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по объему правого предсердия, а также фракции выброса левого желудочка ( $p > 0,05$ ). Объем ЛП у пациентов с МС и ФП был больше, чем у пациентов с ФП без МС (78,0±20,4 мл и 60,4±19,8 мл, соответственно,  $p = 0,005$ ).

Процент фиброза ЛП при анализе вольтажа в диапазоне 0,2-1,0 мВ был выше у пациентов с ФП и МС, чем у больных с ФП без МС (16,1 [12,8;20,5]% и 10,5 [7,3;16,2]% соответственно;  $p = 0,028$ ). При сравнении степени выраженности фиброза, рассчитанной при значении вольтажа 0,2-0,5 мВ, отмечено, что этот

показатель также был выше у пациентов с ФП и МС (табл. 1). При увеличении границ зоны интереса оценки фиброза с 0,2-0,5 мВ до 0,2-1,0 мВ, получено значимое увеличение процента фиброза миокарда ЛП ( $p<0,001$ ).

Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с ФП, установил положительную связь между уровнем галектина-3 и процентом фиброза ЛП ( $r=0,545$ ,  $p<0,001$ ). Выявлена положительная корреляция уровня TGF-beta1 в сыворотке крови и процента фиброза ЛП у пациентов с ФП ( $r=0,539$ ,  $p=0,04$ ). Длительность ФП не коррелировала со степенью выраженности фиброза ЛП. По результату линейного регрессионного анализа установлено влияние уровня галектина-3 ( $\beta=0,549$ ,  $p<0,001$ ) и TGF-beta1 ( $\beta=0,297$ ,  $p=0,025$ ) на степень выраженности фиброза ЛП у пациентов с ФП (рис. 1).

#### Клинические случаи

На рисунке 2 представлена электроанатомическая карта пациента Л., 37 лет с пароксизмальной ФП длительностью 2 года. Периодичность приступов 3-4 раза в год, приступы имеют внезапное

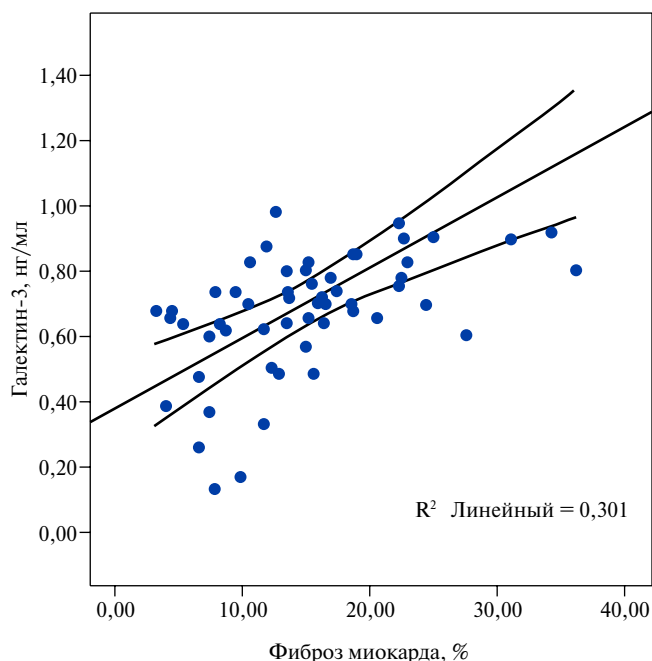


Рис. 1. Линейный регрессионный анализ связи уровня галектина-3 и степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП.

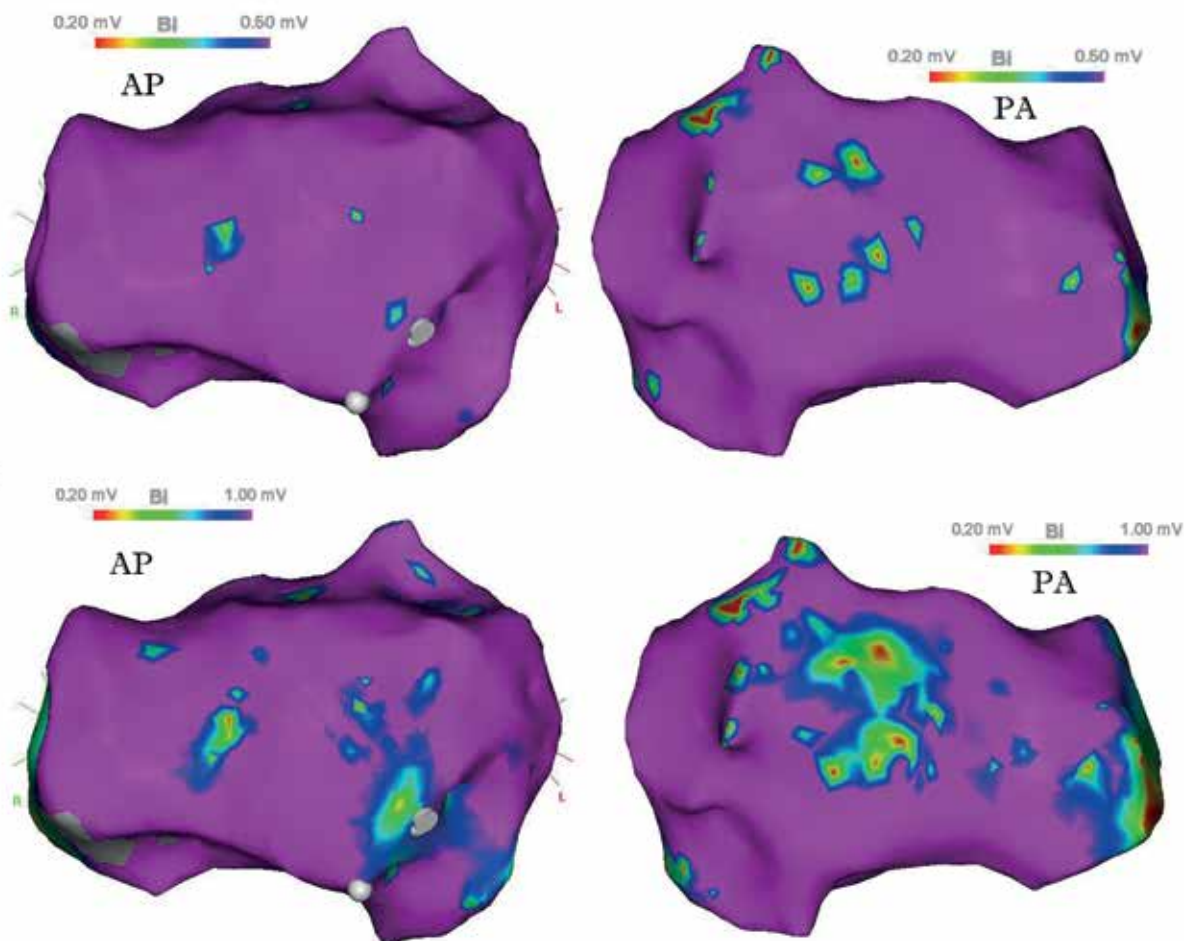


Рис. 2. Электроанатомическая карта пациента с пароксизмальной формой ФП без МС.



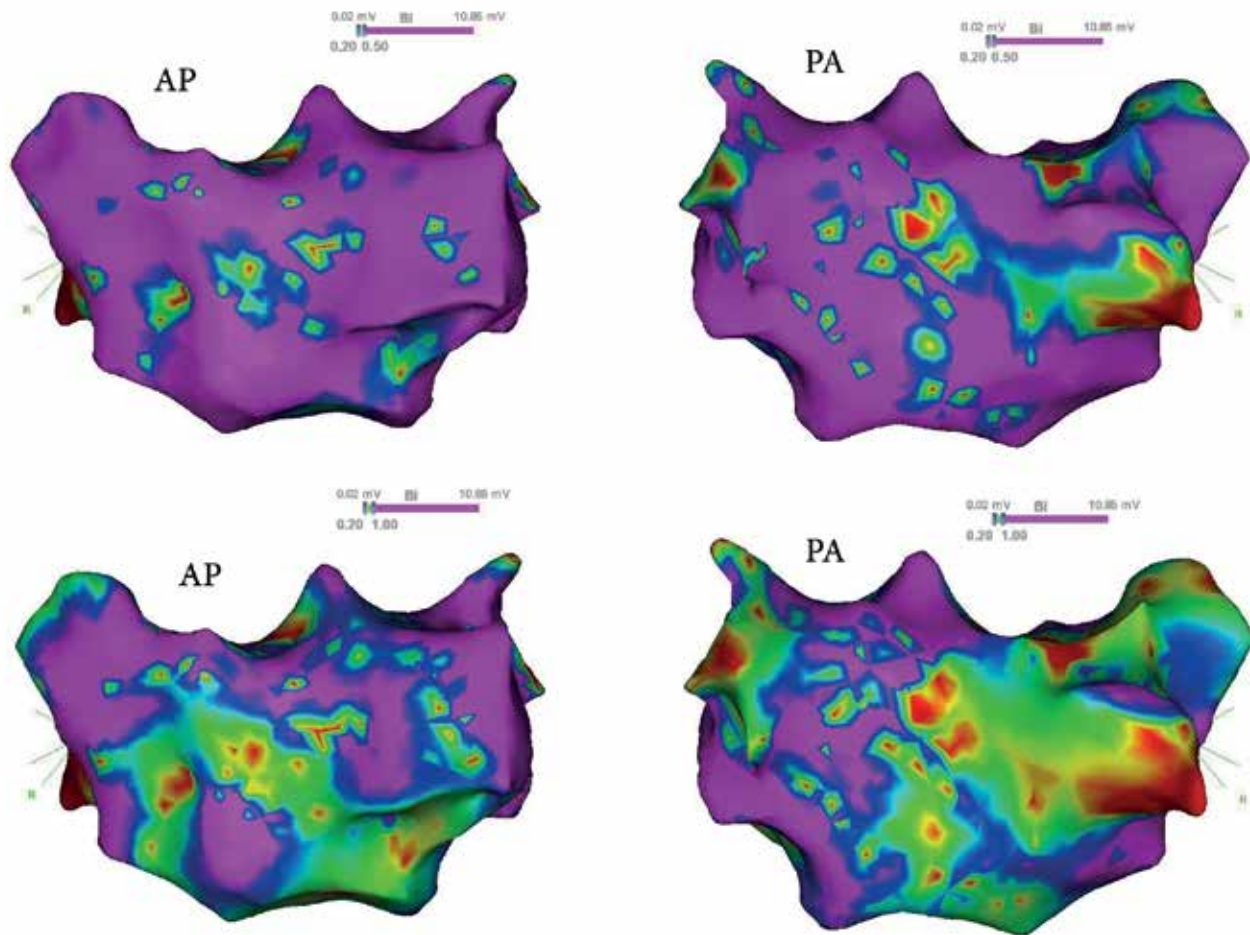


Рис. 3. Электроанатомическая карта пациента с пароксизмальной формой ФП и МС.

начало, длятся до нескольких часов, сопровождаются пресинкопальным состоянием, купируются самостоятельно или приемом пропафенона. Антиаритмическая терапия соталолом и аллапинином без эффекта. Тяжесть проявлений пароксизмов ФП соответствовала III классу (EHRA). По результатам стресс-ЭхоКГ исключена ИБС. СРБ — 6 мг/мл. Данных за МС не получено (ОТ — 76 см, ИМТ — 22 кг/м<sup>2</sup>, ЛПВП — 1,13 ммоль/л, ТГ — 1,8 ммоль/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л, АД 130/70 мм рт.ст.). По результатам ЭхоКГ — объем ЛП — 41 мл, индекс объема ЛП 23 мл/м<sup>2</sup>, КДР ЛЖ — 51 мм, ИММ ЛЖ — 96 г/м<sup>2</sup>, ФВ — 64%). Уровень галектина-3 — 0,658 нг/мл, TGF-beta1 — 1605,4 пг/мл). С учетом наличия симптомов, обусловленных ФП (EHRA III), и отсутствия эффекта от антиаритмической терапии, определены показания для РЧА. В рентгеноперационной на фоне синусового ритма выполнено картирование ЛП, объем ЛП — 68,5 мл/м<sup>2</sup>, площадь ЛП — 103,9 см<sup>2</sup>, фиброз — 1,44% при порогах 0,2-0,5 мВ, фиброз 10,5% при порогах 0,2-1,0 мВ.

На рисунке 3 представлена электроанатомическая карта пациента К., 55 лет, с пароксизмальной формой

ФП длительностью 2 года. В течение 3 лет еженедельные приступы ФП, сопровождающиеся дискомфортом в левой половине грудной клетки, выраженной слабостью. Приступы купировались приемом пропранолола. Антиаритмическая терапия соталолом без эффекта. Тяжесть проявлений пароксизмов ФП соответствовала II класс (EHRA). ИБС исключена (коронароангиография, стресс тест). СРБ — 7 мг/мл. У пациента диагностирован МС: ОТ — 125 см, ИМТ — 31,5 кг/м<sup>2</sup>, ЛПВП — 1,0 ммоль/л, ТГ — 2,1 ммоль/л, глюкоза — 5,16 ммоль/л, АД 170/100 мм рт.ст. По результатам ЭхоКГ: объем ЛП — 64 мл, индекс объема ЛП — 28,9 мл/м<sup>2</sup>, КДР ЛЖ — 56 мм, ИММ ЛЖ — 108,4 г/м<sup>2</sup>, ФВ — 68%. Уровень галектина-3 в сыворотке крови — 0,698 нг/мл, TGF-beta1 — 16984,3 пг/мл). С учетом наличия симптомов, обусловленных ФП (EHRA II), и отсутствия эффекта от антиаритмической терапии, определены показания для РЧА. В рентгеноперационной на фоне синусового ритма выполнено картирование ЛП: объем ЛП — 116,17 мл/м<sup>2</sup>, площадь ЛП — 142,7 см<sup>2</sup>, фиброз — 8,5% при порогах 0,2-0,5 мВ, фиброз 22,5% при порогах 0,2-1,0 мВ.

### Обсуждение

Заболеваемость ФП в популяции за последние годы неуклонно возрастает и это объясняется не только увеличением распространенности традиционных факторов риска данного нарушения ритма, таких как возраст, ИБС, клапанная патология сердца. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67% [3].

Электроанатомическое картирование ЛП — методика, которая может быть использована для оценки площади фиброза миокарда ЛП, однако в настоящее время нет единых рекомендаций и руководств по оценке электроанатомической характеристики ЛП, характеризующей степень выраженности фиброза ЛП. Robert S, et al. в своей работе сопоставили данные электроанатомических карт ЛП и результатов МРТ сердца и установили, что характеристика здорового миокарда, оцененная при картировании ЛП, имеет электрический вольтаж больше 1,0 мВ, что соответствует здоровому миокарду по данным МРТ. Установлен также порог низкого вольтажа <0,5 мВ, соответствующий сформированной фиброзной ткани [10, 11]. По мнению других авторов, вольтаж <0,2 мВ соответствует плотной рубцовой ткани у пациентов с органическими заболеваниями сердца и персистирующей ФП, а границы фиброза миокарда определялись в диапазоне вольтажа от 0,2 до 0,5 мВ [12]. Некоторые авторы определяют границы фиброза при вольтаже до 0,75 мВ [13].

В связи с тем, что в нашем исследовании у всех пациентов была исключена органическая патология сердца, расширение рамки зоны интереса с 0,2-0,5 мВ до 0,2-1,0 мВ было выполнено с целью включения в анализ зон не только сформированного фиброза, но и формирующейся фиброзной ткани — “предфиброза”. Проанализировав полученные данные, нами установлено, что независимо от выбранных критериев фиброза (независимо от определения низкого вольтажа) процент фиброза у пациентов с ФП и МС значительно выше, чем у больных с данной аритмией, но без МС.

Эпикардальная жировая ткань — классическая висцеральная жировая ткань, имеющая происхождение из спланхноплевральной мезодермы, как мезентериальный жир и жир сальника. Эпикардальная жировая ткань плотно прилежит к миокарду и имеет одинаковое кровоснабжение с миокардом через систему коронарных артерий [14]. Существует точка зрения, что эпикардальная жировая ткань, измеренная с помощью МРТ, в большей степени отражает выраженность висцерального ожирения, чем ОТ [15]. Это утверждение основано на том, что количество эпикардальной жировой ткани положительно коррелирует с компонентами МС: уровнем артериаль-

ного давления, ОТ, уровнем глюкозы, триглицеридов в крови и с содержанием в крови маркеров воспаления и профиброгенных цитокинов [15-17].

Фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [5], в процессе образования которого участвует большое число факторов, в том числе, провоспалительные цитокины, прооксиданты, трансформирующий фактор роста бета-1, соединительнотканый фактор роста, компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон, эндотелин-1 и другие. [18]. Давно известно, что TGF-beta1 — наиболее мощный стимулятор синтеза коллагена фибробластами сердца. При избыточной экспрессии TGF-beta1 начинается селективная стимуляция развития интерстициального фиброза предсердий, что в свою очередь может приводить к развитию нарушений проведения импульсов по предсердиям, формированию re-entry и возникновению ФП [19]. Ранее были получены данные о том, что у пациентов с ФП уровень профиброгенного маркера галектина-3 значительно выше, чем у здоровых обследованных [20]. В 2014г 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 Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8%) зарегистрированы эпизоды ФП, при этом, более высокий уровень циркулирующего галектина-3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП (ОШ =1,19, 95% ДИ 1,05-1,36, p=0,03) [21]. Мы полагаем, что галектин-3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярно-клеточном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий, что подтверждается в работе Yalcin MU, et al. (2015). В этом исследовании выявлена корреляция между уровнем галектина-3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия, установленной с помощью МРТ ( $r=0,696$ ,  $p<0,001$ ) [22]. В исследованиях ранее было установлено, что уровень TGF-beta1 коррелируют с выраженностью фиброза ЛП [8].

По данным анализа результатов, полученных в нашей работе, впервые установлена связь уровней галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП, определенного по данным электроанатомического картирования у пациентов с ФП и МС.

Развитие фибрилляции предсердий — процесс многофакторный, в основе которого лежат структурные и электрические изменения в миокарде, гемодинамические нагрузки и нейрогуморальные влияния. Важную роль в структурном ремоделировании и появлении очагов микро re-entry играют процессы воспаления и фиброза в миокарде. Выявление новых биомаркеров, с помощью которых можно косвенно оценить активность процессов формирования

фиброза, а также изучение их клинической значимости позволит в будущем не только уточнять риск возникновения ФП, но и, возможно, определять тактику рациональной фармакотерапии.

### Заключение

Таким образом, данные, полученные при картировании, свидетельствуют о более выраженном фиброзе миокарда ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сочетании с МС по сравнению с больными без МС.

Профиброгенные факторы галектин-3 и трансформирующий фактор роста бета-1 коррелируют со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП при пароксизмальной форме ФП. Необходимы дальнейшие исследования по определению прогностического значения степени выраженности фиброза миокарда ЛП и уровня циркулирующих в крови маркеров фиброза при ФП.

### Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016; 37 (7): 2893-29. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2015; 66 (8): 943-59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
- 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 Study. *Am Heart J*. 2010; 159: 159-64. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 2: 55-62. (In Russ.) Ротарь ОП, Либис РА, Исаева ЕН и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал* 2012; 2: 55-62. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
- Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovascular Pathology*. 2014; 23 (2): 71-84. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.001.
- Akoum N, Morris A, Perry D, et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: an LGE-MRI Study. *Clin. Med. Insights Cardiol*. 2015; 9: 25-31. DOI: 10.4137/CMC.S22100.
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- Zhao S, Li M, Ju W, et al. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2017, 1-5. DOI: 10.1016/j.ipej.2017.11.001.
- Hernández-Romero D, Vilchez JA, Lahoz Á, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodeling involved in atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017; 7: 40378. DOI: 10.1038/srep40378.
- Oakes RS, Badger TJ. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119: 1758-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877.
- Keramati A, Chrispin J, Huang D. Multimodal examination of atrial fibrillation substrate: correlation of left atrial bipolar voltage using multi-electrode fast automated mapping, point-by-point mapping, and magnetic resonance image intensity ratio. *JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY*. 2018; 4 (1): 69-71. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.10.010.
- Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2017; 38 (1): 20-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw260.
- Orshanskaya VS, Kameney AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. *Observational prospective study results Russian Journal of Cardiology*. 2017; 8: 82-9. (In Russ.) Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. *Результаты проспективного исследования. Российский кардиологический журнал*. 2017; 8: 82-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
- Rietdorf K, MacQueen H. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? *British J Pharmacol*. 2017; 174 (20): 3542-60. DOI: 10.1111/bph.13678.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiol* 2009; 22 (12): 1311-9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Cardiology Research and Practice* 2016; 1: 1291537. DOI: 10.1155/2016/1291537.
- Zaslavskaya EL, Ionin VA, Listopad OV, et al. Efficiency of radiofrequency ablation of pulmonary vein ostium for patients with atrial fibrillation and metabolics. *The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2016; 23 (2): 39-42. (In Russ.) Заславская ЕЛ, Ионин ВА, Листопад ОВ, и др. Эффективность радиочастотной абляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2016; 23 (2): 39-42. DOI: 10.24884/1607-4181-2016-23-2.
- Lau D H, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *European heart journal*. 2015; 37 (20): 1573-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv375.
- Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-β1. *Circulation research*. 2004; 94 (11): 1458-65. DOI: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d.
- Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014; 20 (5): 462-9. (In Russ.) Ионин ВА, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20 (5): 462-9. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469.
- Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2014; 167 (5): 729-34. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.009.
- Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *Cardiovasc. Electrophysiol*. 2015; 26 (6): 635-40. DOI: 10.1111/jce.1263.