

Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

Ионин В. А.¹, Барашкова Е. И.¹, Заславская Е. Л.¹, Нифонтов С. Е.¹, Баженова Е. А.^{1,2}, Беляева О. Д.^{1,2}, Баранова Е. И.^{1,2}

Цель. Определить уровень маркеров воспаления в крови, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В одномоментное исследование, проводившееся по типу "случай-контроль", было включено 677 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с МС (n=407), из которых 128 больных с ФП, а группы сравнения составили пациенты с ФП без МС (n=75) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=195).

Результаты. Установлено, что концентрация провоспалительных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и МС, выше, чем у пациентов с ФП без МС: С-реактивный белок (СРБ) (4,43 (2,68-4,98) и 2,33 (1,08-4,7) мг/л, $p<0,0001$), интерлейкин-6 (ИЛ-6) (2,5 (1,28-5,13) и 1,27 (0,68-2,7) пг/мл, $p<0,0001$) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) (5,18 (2,63-7,32) и 3,42 (2,11-5,48) пг/мл, $p<0,0001$). Концентрация СРБ в сыворотке крови положительно коррелирует с объемами левого ($p=0,451$, $p<0,0001$) и правого предсердий ($p=0,412$, $p<0,0001$), а также с окружностью талии ($p=0,503$, $p<0,001$) и толщиной эпикардального жира ($p=0,550$, $p<0,001$). Уровни ИЛ-6 в плазме крови и ФНО- α в сыворотке в меньшей степени коррелировали с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий, но имели сильную положительную связь с толщиной эпикардального жира. По данным многофакторного анализа установлено, что увеличение толщины эпикардального жира в большей степени влияло на повышение концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в крови, в отличие от других параметров, характеризующих ожирение, таких как индекс массы тела и окружность талии.

Заключение. Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в крови ассоциировано с ремоделированием сердца и толщиной эпикардального жира у пациентов с МС и вероятно имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Барашкова Е. И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Заславская Е. Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Нифонтов С. Е. — врач функциональной диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8857-7992, Баженова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; с.н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-1419-6860, Беляева О. Д. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; в.н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-5349-2227, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 19.02.2021

Рецензия получена 03.03.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Баранова Е. И. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343

Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome

Ionin V. A.¹, Barashkova E. I.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Nifontov S. E.¹, Bazhenova E. A.^{1,2}, Belyaeva O. D.^{1,2}, Baranova E. I.^{1,2}

Aim. To determine the blood level of inflammatory markers, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. This single-stage case-control study included 677 subjects aged 35 to 65 years: patients with MS (n=407), of which 128 patients with AF; comparison group — patients with AF without MS (n=75); control group — practically healthy subjects without cardiovascular diseases and metabolic disorders (n=195).

Results. It was found that the blood concentration of circulating pro-inflammatory biomarkers in patients with AF and MS is higher than in patients with AF without MS: C-reactive protein (CRP) (4,43 (2,68-4,98) and 2,33 (1,08-4,7) mg/L, $p<0,0001$), interleukin-6 (IL-6) (2,5 (1,28-5,13) and 1,27 (0,68-2,7) pg/ml, $p<0,0001$) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) (5,18 (2,63-7,32) and 3,42 (2,11-5,48) pg/ml, $p<0,0001$). The serum CRP concentration positively correlates with left ($p=0,451$, $p<0,0001$) and right atrial ($p=0,412$, $p<0,0001$) volumes, as well as

with the waist circumference ($p=0,503$, $p<0,001$) and epicardial fat thickness ($p=0,550$, $p<0,001$). Plasma IL-6 and serum TNF- α levels correlated to a lesser extent with parameters characterizing atrial remodeling, but had a strong positive relationship with epicardial fat thickness. According to multivariate analysis, it was found that an increase in the epicardial fat thickness had a greater effect on an increase in blood concentration of CRP, IL-6 and TNF- α , in contrast to other parameters characterizing obesity, such as body mass index and waist circumference.

Conclusion. An increase in the blood concentration of proinflammatory biomarkers CRP, IL-6, and TNF- α is associated with cardiac remodeling and epicardial fat thickness in patients with MS and probably has a pathogenetic role in increasing the AF risk in this cohort of patients.

Keywords: C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, atrial fibrillation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V.A.* ORCID: 0000-0001-7293-1144, Barashkova E.I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Zaslavskaya E.L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Nifontov S.E. ORCID: 0000-0002-8857-7992, Bazhenova E.A. ORCID: 0000-0003-1419-6860, Belyaeva O.D. ORCID: 0000-0002-5349-2227, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: ionin.v.a@gmail.com

Received: 19.02.2021 **Revision Received:** 03.03.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Ionin V.A., Barashkova E.I., Zaslavskaya E.L., Nifontov S.E., Bazhenova E.A., Belyaeva O.D., Baranova E.I. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4343

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся аритмия взрослых, распространенность которой в последние десятилетия увеличивается [1]. Среди не модифицируемых факторов риска (ФР) ФП — мужской пол, пожилой возраст и наследственная предрасположенность; к потенциально модифицируемым причинам, предрасполагающим к ФП, относятся артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца и другие [2]. Механизмы формирования ФП различны: образование очагов автоматизма в области устьев легочных вен и циркуляция волн возбуждения в предсердиях, нарушение функционирования кальциевых каналов L-типа, формирование дилатации и фиброза левого предсердия (ЛП) и т.д. Возникнув однажды, эта аритмия, как правило, рецидивирует (“фибрилляция рождает фибрилляцию”) [3]. Вместе с тем, несмотря на существенные достижения в понимании механизмов аритмогенеза, лежащих в основе формирования ФП, патогенез данной аритмии не вполне ясен. Особый интерес вызывает возможная роль ожирения как одного из наиболее распространенных и потенциально модифицируемых ФР ФП.

Частота встречаемости ожирения, как и ФП, прогрессивно увеличивается и приобретает характер эпидемии [1]. Следует отметить, что ожирение, особенно, висцеральное (абдоминальное), нередко сочетается с АГ и метаболическими нарушениями, объединяемыми понятием “метаболического синдрома”. В соответствии с критериями IDF (2005), метаболический синдром (МС) диагностируется при наличии трех и более из пяти следующих факторов: абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия или СД, гипертриглицеридемия и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. По данным исследования Atherosclerosis Risk in

Communities (ARIC) наличие МС увеличивает риск развития ФП в 1,7 раза [4]. АГ и абдоминальное ожирение (наиболее часто встречающиеся компоненты МС) способствуют формированию ремоделирования сердца, вызывая дилатацию, фиброз ЛП и развитие ФП. Однако до настоящего времени не вполне понятно — является ли ФП следствием МС или отдельные компоненты МС способствуют развитию данной аритмии.

Воспаление играет существенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ФП [5, 6]. При ФП также установлена значимая роль воспаления, о чем свидетельствуют данные метаанализа, проведенного Wu ZK, et al. [7]. Schnabel RB, et al. ранее сообщили о 12 маркерах воспаления, циркулирующих в крови, ассоциированных с ФП [8]. При ФП наиболее изучена роль двух биомаркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9, 10]. Кроме этих параметров исследовалась ассоциация между ФП и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкином-8 (ИЛ-8) и интерлейкином-2 (ИЛ-2) [6, 11]. Лейкоцитоз и нарушение соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами также является индикатором системного воспаления и оксидативного статуса, что, в свою очередь, способствует развитию ФП [11]. Ожирению и МС также свойственно субклиническое хроническое воспаление, при этих заболеваниях установлено повышение в крови циркулирующих маркеров воспаления, в т.ч. ИЛ-6, СРБ и ФНО- α [12, 13].

При ФП обсуждается роль не только системного, но и локального воспаления, обусловленного влиянием эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). При висцеральном ожирении и МС объем эпикардального жира увеличен [14, 15]. У больных с МС увеличение толщины ЭЖТ, оцененное эхокардиографическим методом, является ФР ФП [16]. ЭЖТ выделяет провоспалительные цитокины (ФНО- α ,

ИЛ-6, ИЛ-1 β и др.) [17], которые способны вызвать локальное воспаление и участвуют в формировании фиброза предсердий — субстрата для развития ФП [13, 18]. Метаанализ, проведенный Antonopoulos AS и Antoniades C, свидетельствует о том, что большой объем ЭЖТ ассоциирован с развитием ФП [19].

Следовательно, можно полагать, что системное и локальное воспаление, характерные для МС, способны вызвать предсердную кардиомиопатию, которая может способствовать развитию ФП [14]. Ранее лишь в единичных исследованиях были сопоставлены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ФП в сочетании с МС с концентрацией этих цитокинов у пациентов с изолированной ФП или с МС без аритмии, и данные этих исследований неоднозначны [20, 21]. Исходя из того, что опубликованные ранее данные противоречивы или были получены на небольших выборках пациентов, было проведено данное исследование.

Цель исследования — определить уровни биомаркеров воспаления в крови, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у больных с ФП в сочетании с МС.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018 гг. обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтическое отделение университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ИБС, у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В одномоментное когортное обследование были включены пациенты с изолированной ФП (n=75) и больные с ФП в сочетании с МС (n=128) и без структурных заболеваний сердца. В группы сравнения были включены пациенты с МС без ФП (n=279), а также обследованные без МС и ФП и без иной значимой патологии (n=195). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет. Пациенты с МС имели 3 и более компонентов этого синдрома, диагностированного согласно критериям IDF (2005). Из исследования исключены пациенты с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также с хронической болезнью почек, патологией печени с нарушением ее функции, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями мозгового кровообращения, операциями

или интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. У всех обследованных исключались острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, а также не включались пациенты с повышением уровня СРБ, определенного высокочувствительным методом, >10 мг/л. В работе оценивали антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальных методов исследований: электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США). Толщина эпикардального жира (ТЭЖ) была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции в диастолу в трех циклах сердечных сокращений. ЭЖТ идентифицировалась как гипоэхогенное пространство кпереди от свободной стенки правого желудочка, и его толщина измерялась между эпикардальной поверхностью сердца и париетальным листком перикарда.

Все образцы сыворотки и плазмы крови были центрифугированы и хранились при температуре -40° С с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови была определена высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,13 пг/мл. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови определялась высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,03 пг/мл. Уровень СРБ в сыворотке крови определен высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA компании Roche Diagnostics GmbH, Германия, минимальная концентрация определения — 0,15 мг/л.

Все полученные результаты исследования вносились в оригинальную базу данных. 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, отличающихся 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. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике прово-

Таблица 1

Клинические, лабораторные и ЭхоКГ-характеристики пациентов с МС и ФП

Параметры		МС (-), ФП (-), n=195, (1)	МС (+), ФП (-), n=279, (2)	МС (-), ФП (+), n=75, (3)	МС (+), ФП (+), n=128, (4)	Статистическая значимость, p
Возраст, лет		51,3±8,6	53,7±9,3	55,6±6,8	54,3±7,2	p>0,05
Пол, муж/жен		80/115	125/154	30/45	74/54	p>0,05
ИМТ, кг/м²		22,5±4,8	34,1±8,6	24,9±3,5	32,3±6,6	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,098; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,003; p _{2,4} =0,089; p _{3,4} <0,0001
Окружность талии, см		79,5±8,1	114,8±11,5	86,7±11,7	111,9±13,5	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,071; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} <0,0001; p _{2,4} =0,059; p _{3,4} <0,0001
Общий ХС, ммоль/л		4,9±0,9	5,4±1,1	4,8±1,2	5,2±1,2	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,821; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} <0,0001; p _{2,4} =0,689; p _{3,4} <0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л		2,8±0,3	3,4±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} <0,001; p _{1,4} <0,001; p _{2,3} =0,134; p _{2,4} =0,289; p _{3,4} =0,989
ХС ЛВП, ммоль/л		1,6±0,3	1,2±0,3	1,4±0,3	1,1±0,4	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} =0,145; p _{1,4} =0,001; p _{2,3} =0,089; p _{2,4} =0,689; p _{3,4} =0,001
ТГ, ммоль/л		1,0±0,3	2,1±0,8	1,3±0,4	1,7±1,2	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} =0,585; p _{1,4} =0,001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,001; p _{3,4} =0,001
Глюкоза, ммоль/л		4,7±0,6	6,1±1,2	5,1±0,4	6,0±1,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,087; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,678; p _{3,4} =0,001
Эхокардиография						
Диаметр ЛП, мм		34,9±2,7	44,6±4,2	43,2±2,0	44,5±4,0	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,678; p _{2,4} =0,838; p _{3,4} =0,345
Объем ЛП, мл		43,2±9,4	81,9±16,6	60,4±19,8	79,9±19,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,388; p _{3,4} =0,001
Индекс объема ЛП, мл/м²		24,3±4,9	39,2±9,7	30,4±9,0	40,1±11,2	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,624; p _{3,4} =0,001
Объем ПП, мл		41,3±8,9	68,5±14,4	57,5±20,6	65,9±14,7	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,457; p _{3,4} =0,001
Индекс объема ПП, мл/м²		23,4±4,3	31,9±7,3	29,2±8,8	32,8±7,8	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,314; p _{3,4} =0,001
ИММ ЛЖ, г/м²	Мужчины	82,6±14,3	105,3±15,3	105,1±17,8	112,9±16,3	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,893; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
	Женщины	70,5±12,4	96,3±7,3	82,9±14,7	105,4±12,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
ФВ ЛЖ, %		64,3±7,1	61,2±6,4	62,4±4,2	60,8±6,2	p>0,05
ТЭЖ, мм		2,3±0,9	4,3±2,4	3,4±1,6	5,8±2,7	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,01; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
Длительность ФП, лет		-	-	4,9±1,2	4,2±2,2	p>0,05
Форма ФП	Пароксизмальная	-	-	40/75 (53,3%)	78/128 (60,9%)	p>0,05
	Персистирующая	-	-	20/75 (26,7%)	31/128 (24,3%)	p>0,05
	Постоянная	-	-	15/75 (20%)	19/128 (14,8%)	p>0,05

Сокращения: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛП — левое предсердие, МС(-) — нет метаболического синдрома, МС(+) — есть метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП(-) — нет фибрилляции предсердий, ФП(+) — есть фибрилляция предсердий, ХС — холестерин.

дились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. При сравнении параметров, характеризующих ремоделирование предсердий, установлено, что объемы и индексы объемов обоих предсердий у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у больных с данной аритмией без МС. Различий в группах пациентов с МС без ФП и МС

Таблица 2

Провоспалительные биомаркеры у пациентов с ФП и МС

Биомаркеры	МС (-), ФП (-), n=195 (1)	МС (+), ФП (-), n=279 (2)	МС (-), ФП (+), n=75 (3)	МС (+), ФП (+), n=128 (4)	Статистическая значимость, p
Нф/Лф	1,75 (1,42-2,22)	1,56 (1,26-2,1)	1,71 (1,42-2,14)	1,75 (1,42-2,53)	p>0,05
СОЭ, мм/ч	8,1 (4,5-13,5)	13,5 (7,1-18,0)	11,2 (5,0-15,0)	12,7 (5,0-18,1)	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} <0,001; p _{1,4} <0,001; p _{2,3} =0,537; p _{2,4} =0,787; p _{3,4} =0,236
Фибриноген, г/л	2,9±0,8	3,5±0,8	3,1±0,7	3,3±0,9	p>0,05
СРБ, мг/мл	0,57 (0,33-1,19)	2,46 (1,23-3,92)	2,33 (1,08-4,7)	4,43 (2,68-4,98)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,617; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,64 (0,34-1,57)	2,12 (1,17-3,56)	1,27 (0,68-2,7)	2,5 (1,28-5,13)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,005; p _{2,4} =0,022; p _{3,4} <0,001
ФНО-α, пг/мл	2,22 (0,91-3,38)	3,5 (2,39-5,6)	3,42 (2,11-5,48)	5,18 (2,63-7,32)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,266; p _{2,4} =0,001; p _{3,4} =0,001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, МС (-) — нет метаболического синдрома, МС (+) — есть метаболический синдром, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФП (-) — нет фибрилляции предсердий, ФП (+) — есть фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Корреляции биомаркеров с параметрами ремоделирования предсердий у обследованных лиц

Биомаркеры	Размер ЛП	Объем и индекс объема ЛП	Объем и индекс объема ПП	ИММ ЛЖ	ФВ ЛЖ
Нф/Лф	-0,01, p=0,852	-0,02, p=0,717 0,03, p=0,609	-0,02, p=0,706 -0,06, p=0,912	0,005, p=0,991	-0,005, p=0,919
СОЭ, мм	0,07, p=0,209	0,06, p=0,291 0,118, p=0,04	-0,04, p=0,936 0,06, p=0,292	0,037, p=0,514	-0,04, p=0,458
Фибриноген, г/л	0,075, p=0,332	0,154, p=0,04 0,116, p=0,135	0,102, p=0,205 0,044, p=0,582	0,144, p=0,06	-0,005, p=0,948
СРБ, мг/мл	0,486, p<0,0001	0,451, p<0,001 0,326, p<0,001	0,427, p<0,001 0,296, p<0,001	0,412, p<0,0001	-0,124, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,393, p<0,0001	0,342, p<0,001 0,256, p<0,001	0,304, p<0,001 0,229, p<0,001	0,361, p<0,0001	-0,059, p=0,296
ФНО-α, пг/мл	0,334, p<0,0001	0,254, p<0,001 0,206, p<0,001	0,221, p<0,001 0,159, p<0,001	0,243, p=0,004	-0,117, p=0,238

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ПП — правое предсердие, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

с ФП по размерам и объемам предсердий выявлено не было. При сравнении ТЭЖ установлено, что данный показатель больше у пациентов с ФП в сочетании с МС, чем у больных с ФП без МС ($5,8 \pm 2,7$ и $3,4 \pm 1,6$, $p < 0,0001$). У пациентов с ФП без МС показатель ТЭЖ был больше, чем у здоровых обследованных ($3,4 \pm 1,6$ и $2,3 \pm 0,9$, $p < 0,0001$). Основные клинические, лабораторные и ЭхоКГ-характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке и плазме крови у пациентов с ФП в сочетании с МС были выше, чем у пациентов с ФП без МС: СРБ ($4,43$ ($2,68-4,98$) и $2,33$ ($1,08-4,7$) мг/л, $p < 0,0001$), ИЛ-6 ($2,5$ ($1,28-5,13$) и $1,27$ ($0,68-2,7$) пг/мл, $p < 0,0001$) и ФНО-α ($5,18$ ($2,63-7,32$) и $3,42$ ($2,11-5,48$) пг/мл, $p < 0,0001$). Уровни данных биомаркеров также выше у пациентов с ФП и МС, чем у пациентов с МС без ФП: СРБ ($4,43$ ($2,68-4,98$) и $2,46$ ($1,23-3,92$) мг/л, $p < 0,0001$), ИЛ-6 ($2,5$ ($1,28-5,13$) и $2,12$ ($1,17-3,56$) пг/мл, $p < 0,0001$) и ФНО-α ($5,18$ ($2,63-7,32$) и $3,5$ ($2,39-5,6$) пг/мл, $p < 0,0001$).

Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ФП без МС была ниже, чем у больных с МС без данной аритмии ($1,27$ ($0,68-2,7$) и $2,12$ ($1,17-3,56$) пг/мл, $p < 0,005$), а концентрации ФНО-α у пациентов с МС без ФП и ФП без МС статистически значимо не различались, как представлено на рисунке 1. Скорость оседания эритроцитов у пациентов в группах с МС и ФП была выше, чем у здоровых обследованных, однако средние значения в пределах референтных. Различий нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и уровня фибриногена в обследованных группах не было установлено. Данные представлены в таблице 2.

Выполненный корреляционный анализ связи изучаемых биомаркеров воспаления и параметров, характеризующих ремоделирование предсердий (табл. 3), выявил положительную связь в большей степени между СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α и размером и объемом ЛП, чем с объемом правого предсердия (ПП). По результатам корреляционного анализа биомаркеров воспаления с показателями, характеризующими ожире-

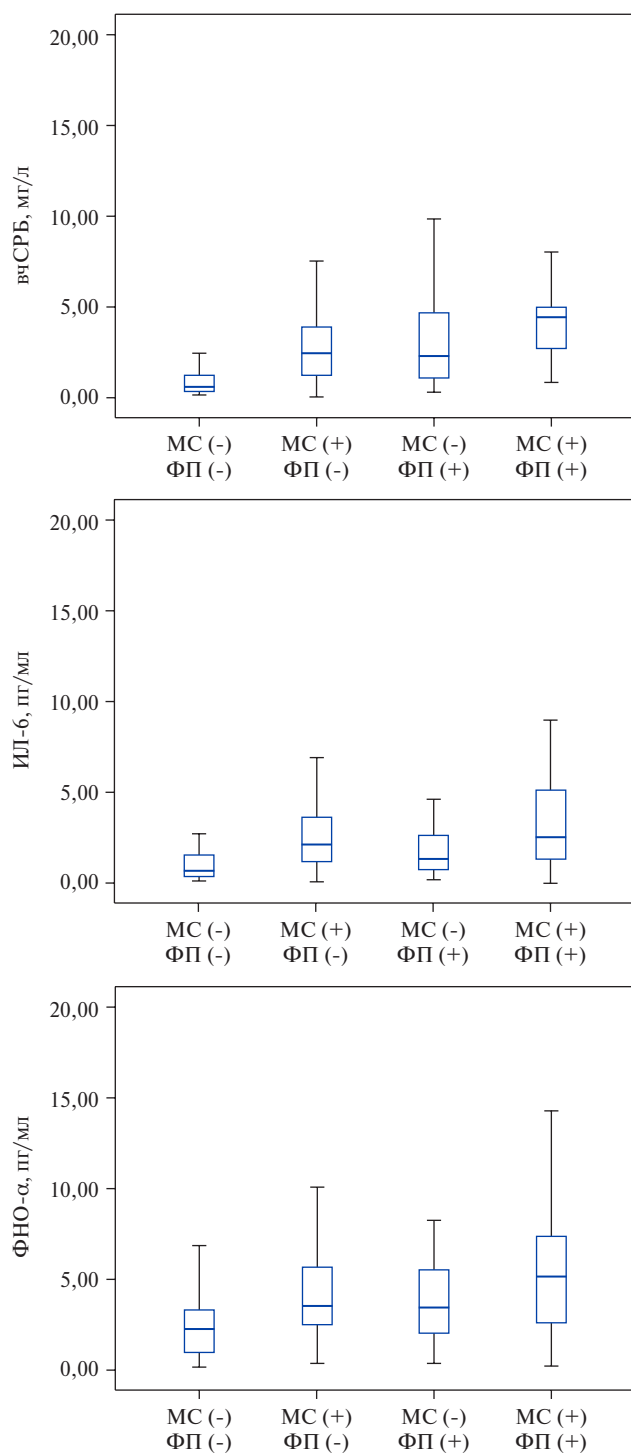


Рис. 1. Концентрации СРБ, ФНО-α в сыворотке и ИЛ-6 в плазме крови больных ФП, МС и практически здоровых обследованных.

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС (-) — нет метаболического синдрома, МС (+) — есть метаболический синдром, ФП (-) — нет фибрилляции предсердий, ФП (+) — есть фибрилляция предсердий, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

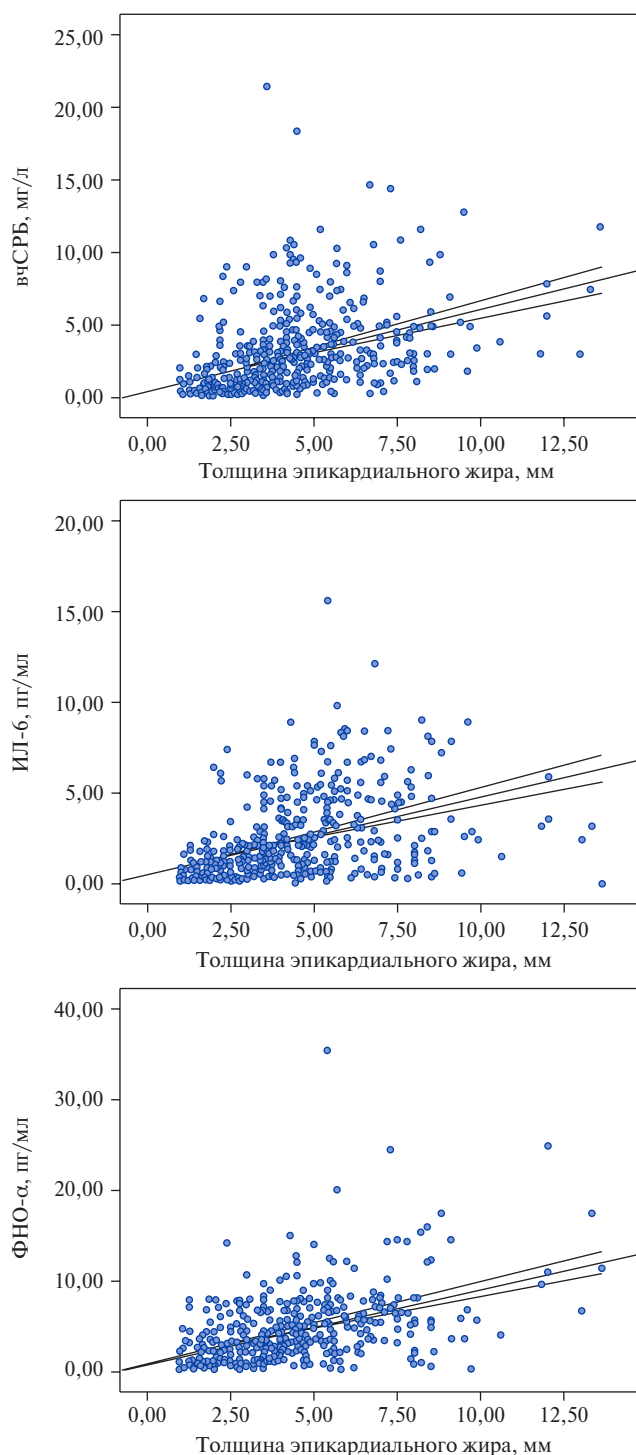


Рис. 2. Взаимосвязь концентраций биомаркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО-α) с ТЭЖ.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

ние, установлена положительная связь СРБ и ИЛ-6 с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ) и ТЭЖ. Концентрация ФНО-α слабо коррелировала с ИМТ и ОТ, в отличие от более сильной

взаимосвязи с ТЭЖ, что представлено в таблице 4. Концентрации ИЛ-6 и СРБ в крови также сильнее коррелировали с ТЭЖ, чем с показателями ИМТ и ОТ (рис. 2).

Таблица 4

Корреляции биомаркеров с параметрами, характеризующими ожирение, у обследованных

Биомаркеры	ИМТ	ОТ	ТЭЖ
Нф/Лф	-0,122, p=0,02	-0,06, p=0,251	-0,05, p=0,394
СОЭ, мм	0,129, p=0,02	0,109, p=0,06	0,172, p=0,006
Фибриноген, г/л	0,241, p=0,0009	0,318, p=0,0002	0,249, p=0,002
СРБ, мг/мл	0,504, p<0,0001	0,503, p<0,0001	0,550, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,413, p<0,0001	0,405, p<0,0001	0,525, p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	0,264, p<0,0001	0,284, p<0,0001	0,508, p=0,0002

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИМТ — индекс массы тела, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ОТ — окружность талии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 5

Линейный регрессионный анализ влияния параметров, характеризующих ожирение, на биомаркеры воспаления

Биомаркеры	ИМТ	ОТ	ТЭЖ
СРБ, мг/мл	0,208, p=0,003	0,028, p=0,699	0,265, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,001, p=0,985	0,132, p=0,094	0,355, p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	-0,043, p=0,572	0,06, p=0,446	0,436, p<0,0001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 6

Концентрации биомаркеров воспаления в крови обследованных с различной ТЭЖ

ТЭЖ, квартили	≤2,6 мм (Q1)	2,7-3,8 мм (Q2)	3,9-5,0 мм (Q3)	≥5,0 мм (Q4)	Статистическая значимость, p
СРБ, мг/мл	0,59 (0,32-1,31)	1,23 (0,89-2,99)	2,7 (1,37-4,55)	3,4 (2,03-5,1)	p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,61 (0,34-1,34)	1,4 (0,83-2,15)	2,3 (1,22-3,47)	3,34 (1,51-5,34)	p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	1,83 (0,89-3,19)	2,71 (1,48-4,15)	3,95 (2,81-5,45)	5,65 (3,48-7,89)	p<0,0001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Многофакторный линейный регрессионный анализ установил, что ТЭЖ статистически более значимо влияет на повышение концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, чем ИМТ и ОТ (табл. 5). При сравнении концентраций изучаемых биомаркеров воспаления у пациентов с разной ТЭЖ, разделенной по квартилям, установлено, что прогрессивное повышение СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α наблюдается в каждом квартале ТЭЖ, что представлено в таблице 6.

Обсуждение

Роли хронического субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ФП в последние годы посвящено большое число исследований [3, 6, 11]. Убедительным доказательством наличия патогенетической связи между хроническим воспалением и ФП является то, что частота ФП при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и других, значительно выше, чем в популяции [6]. Системное воспаление относится и к молекулярным механизмам развития ФП при ожирении. Ожирение рас-

сматривается сегодня как состояние “хронического воспаления” [22]. Несомненно, взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ФП, в значительной степени определяется высоким уровнем медиаторов воспаления [23].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020г по диагностике и лечению ФП содержится информация о ФР развития этой аритмии, среди которых и компоненты МС: АГ, ожирение, СД и дислипидемия [2]. МС, по данным исследования ARIC, увеличивает риск развития ФП в 1,7 раза [4]. Самые частые компоненты МС — абдоминальное (висцеральное) ожирение и АГ. Абдоминальное ожирение и МС характеризуются дисбалансом адипокинов, в частности, гиперлептинемией и снижением концентрации протективного цитокина — адипонектина. Ранее было доказано, что лептин и адипонектин независимо ассоциированы с уровнем маркеров воспаления [13]. МС ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α), а также адипокинов (лептин, грелин), мо-

чевой кислоты и снижением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [24].

В литературе имеются указания на единичные исследования, в которых были сопоставлены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ФП в сочетании с МС и с концентрацией этих цитокинов у пациентов с изолированной ФП или с МС без аритмии [20]. В частности, Itani HA, et al. на небольшой выборке, состоящей из 71 пациента, исследовав концентрацию 13 провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, установили, что концентрация в крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных с изолированной ФП выше, чем у пациентов с МС или с МС в сочетании с ФП [20]. В этом же исследовании отмечена тенденция, не достигшая значимости, к более высоким значениям провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , интерферона-гамма (ИФ- γ) у больных с сочетанием ФП и МС в сравнении с изолированной ФП и изолированным МС [20]. В нашей работе на большой выборке (482 пациента и 195 обследованных из группы сравнения) показано, что у больных ФП в сочетании с МС концентрации в плазме крови ИЛ-6 и в сыворотке крови СРБ и ФНО- α существенно выше, чем у больных с изолированной аритмией или у пациентов с изолированным МС, а также значительно выше, чем у обследованных без аритмии, без АГ и метаболических нарушений.

ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, синтезируется в иммунных клетках, в частности, в макрофагах, моноцитах и в фибробластах, а также в не иммунных клетках — эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов. ИЛ-6 — основной регулятор воспалительного ответа, способствующий синтезу в гепатоцитах нескольких белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, фибриноген и др. [10]. ИЛ-6 стимулирует янускиназу/сигнальные преобразователи и активаторы пути транскрипции (JAK/STAT). Ранее выполненные исследования свидетельствуют о том, что ИЛ-6 в плазме при ФП повышен [9, 12, 20]. Высокий уровень ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов в крови при МС обусловлен дисфункцией адипоцитов и ассоциирован с увеличением субпопуляции макрофагов в жировой ткани. В свою очередь, провоспалительные цитокины индуцируют инсулинорезистентность. В частности, ИЛ-6 повышает резистентность к инсулину, ассоциирован с отдельными компонентами МС, а также высокие концентрации этого адипокина ассоциированы с тяжестью проявлений МС [12, 13].

СРБ ассоциирован с уровнем адипокинов — лептин способствует повышению СРБ, а адипонектин подавляет синтез и секрецию СРБ [13]. В нашем исследовании наиболее высокие значения СРБ диагностированы у пациентов с ФП в сочетании с МС. СРБ — наиболее значимый индикатор сосудистого воспаления, синтезируется в печени в ответ на сти-

мулирующие факторы, в частности, ИЛ-6, синтезируемые макрофагами и адипоцитами, что объясняет низкоинтенсивное воспаление, свойственное ожирению [13]. Mazidi M, et al. установили, что у взрослых в США риск развития МС был в 5,2 раза выше у обследованных, принадлежащих к квартилю с наиболее высокой концентрацией СРБ в плазме крови, по сравнению с квартилем обследованных с наиболее низким значением этого показателя [25]. В когортном исследовании, проведенном в Корее, установлено, что высокий уровень СРБ является ФР ФП в популяции [26]. Крупное проспективное исследование, проведенное в Китае, позволило установить, что у пациентов с МС в сочетании с повышенным уровнем СРБ (>3 мг/л) в отличие от МС с СРБ ≤ 3 мг/л риск развития ФП в 1,61 раза выше [21]. Ранее установлено, что уровень СРБ значительно выше у больных ФП с рецидивом аритмии после радиочастотной абляции устьев легочных вен [6, 8, 11]. Вместе с тем, патогенетические взаимоотношения между СРБ и ФП до конца не ясны. Предполагается, что СРБ связывается с мембранами кардиомиоцитов, активирует комплимент и является триггером повреждения тканей [11].

ФНО- α — клеточный сигнальный белок, вовлеченный в воспалительный каскад, секретируется макрофагами, лимфоцитами, в т.ч. в жировой ткани, и стимулирует активацию транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B). ИЛ-6 и ФНО- α оказывают провоспалительное действие, стимулируют дифференцировку фибробластов, их пролиферацию и миграцию. ФНО- α также является пирогенной субстанцией и стимулирует синтез СРБ в печени. В совокупности с другими адипокинами ИЛ-6 и ФНО- α также способствуют прогрессированию МС, нарушая регуляцию синтеза и высвобождения адипокинов и играя решающую роль в прогрессировании инсулинорезистентности [20]. Аналогично другим маркерам воспаления, уровень ФНО- α выше у пациентов с ФП [11].

В данной работе выявлены положительные корреляционные связи между концентрациями маркеров воспаления в плазме крови — СРБ, ИЛ-6 и параметрами, характеризующими ремоделирование сердца — размером и объемом ЛП, индексом массы миокарда левого желудочка. Эти данные косвенно подтверждают взаимосвязь ИЛ-6 и других маркеров воспаления с ремоделированием сердца, свойственным ФП, и согласуются с данными литературы [20]. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован также с рецидивом ФП после электрической кардиоверсии и катетерной радиочастотной абляции [7], с тромбоэмболическими осложнениями и исходами данной аритмии [10].

Особое значение имеет тот факт, что в нашем исследовании были выявлены значимые корреляционные связи между СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и параметра-

ми, характеризующими ожирение, в т.ч. с ТЭЖ. При этом установлено, что у больных с сочетанием ФП и МС толщина эпикардального жира значительно больше, чем у пациентов с МС без аритмии и у больных с ФП без МС. ЭЖТ — истинно висцеральная жировая ткань, непосредственно прилежащая к миокарду, в т.ч. к миокарду предсердий, что имеет важное значение в формировании ФП, особенно у больных висцеральным ожирением [18]. ЭЖТ синтезирует большое число различных молекул — про- и противовоспалительных адипокинов, факторов роста и фиброгенных субстанций, которые оказывают паракринный и вазокринный эффекты на миокард [3]. Уровень экспрессии большинства цитокинов в ЭЖТ намного выше, чем в висцеральном жире иной локализации. Макрофаги и Т-лимфоциты, в т.ч. те, которые мигрируют из ЭЖТ в миокард, способны секретировать провоспалительные и фиброгенные субстанции [3]. Следовательно, воспаление способствует развитию фиброза миокарда и формированию электроанатомического субстрата для появления и прогрессирования ФП [3]. Это положение подтверждает исследование Abe I, et al. (2018), оценивших толщину ЭЖТ и степень выраженности фиброза ушка ЛП (по данным интраоперационной биопсии) при ФП, и установивших, что степень выраженности толщины и фиброза ЭЖТ ассоциирована с распространенностью фиброза миокарда ЛП [27]. Кроме того, содержание коллагена в миокарде ЛП положительно коррелировало с концентрацией провоспалительных цитокинов в крови — ИЛ-6, ФНО-α [27]. Медиаторы воспаления не только стимулируют замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами, что является ключевым механизмом структурного ремоделирования при ФП, но и влияют на ионные токи в каналах и АТФ-регулируемых помпах, что в совокупности является ключевым звеном в возникновении ФП. Необходимо отметить, что хроническое воспаление не только ассоциировано с ФП, но и предрасполагает к развитию тромбоэмболических осложнений аритмии [10, 14].

Таким образом, маркеры воспаления принимают участие в патогенезе ФП, и ситуация с хроническим воспалением становится еще более значимой при сочетании ФП с МС. По мнению Racker M “предсерд-

ная кардиомиопатия, обусловленная воспалением” может привести к развитию “фибрилляции предсердий, обусловленной воспалением” [14].

Ограничения исследования. Одним из ограничений данного исследования является влияние медикаментозной терапии, в частности, препаратами из группы статинов, на системный воспалительный процесс, и в настоящее время нет возможности оценить провоспалительные биомаркеры у пациентов без терапии, однако в перспективе при наборе большего объема данных такой дополнительный анализ представляется необходимым. Также одномоментное обследование пациентов с ФП и МС не позволяет в полной мере изучить возможную клиническую роль биомаркеров воспаления на течение ФП и тактику лечения, поэтому требуется проспективное наблюдение и изучение клинической значимости определения уровня провоспалительных биомаркеров у пациентов с МС и ФП.

Заключение

1. Концентрация в плазме крови ИЛ-6, в сыворотке крови СРБ и ФНО-α у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, и выше, чем у больных с МС без аритмии.

2. ТЭЖ у больных с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с ФП без МС, и больше, чем у больных с МС без аритмии.

3. Индексы объемов ЛП и ПП у больных ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС.

4. Установлены корреляционные связи между маркерами воспаления и показателями, характеризующими висцеральное ожирение, при этом концентрации ИЛ-6, СРБ в крови коррелировали с ОТ и с ТЭЖ, а концентрация ФНО-α в крови коррелировала лишь с ТЭЖ.

5. ТЭЖ в большей степени влияет на концентрацию ИЛ-6, СРБ и ФНО-α, циркулирующих в крови, чем другие показатели, характеризующие ожирение, такие как ИМТ и ОТ.

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

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale ChP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart J.* 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Vyas V, Hunter RJ, Longhi MP, Finlay MC. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation. *Europace.* 2020;22(11):1609-18. doi:10.1093/europace/euaa214.
4. 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):850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27(2):136-49. doi:10.1093/eurheartj/ehi645.
6. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7(62):1-8. doi:10.3389/fcvm.2020.00062.
7. Wu NA, Xu B, Wu L, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62-72. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.078.
8. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):92-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.02.053.

9. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17:74-84. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
10. Zhou P, Waresi M, Zhao Y, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(12):723-8. doi:10.1016/j.repc.2020.07.009.
11. Nso N, Bookani KR, Metzl M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: a comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythmia.* 2020;37(1):1-10. doi:10.1002/joa3.12473.
12. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(4):982-8. doi:10.1177/193229681100500421.
13. Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, Tousoulis D. Biomarkers of atrial fibrillation in metabolic syndrome. *Curr Med Chemistry.* 2019;26(5):898-908. doi:10.2174/0929867324666171012105528.
14. Packer M. Characterization, pathogenesis, and clinical implications of inflammation-related atrial myopathy as an important cause of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015343. doi:10.1161/JAHA.119.015343.
15. Javed S, Gupta D, Lip GYH. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother.* 2021;42(1):59-67. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa013.
16. Ionin VA, Soboleva AV, Listopad OV, et al. Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(4):79-83. (In Russ.) Ионин В.А., Соболева А.В., Листопад О.В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(4):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-79-83.
17. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Intern J Cardiol.* 2019;278:254-60. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
18. Iacobellis G. *Epicardial Adipose Tissue From Cell to Clinic.* Springer. 2020. 191 p. doi:10.1007/978-3-030-40570-0. ISBN: 978-3-030-40570-0.
19. Antonopoulos AS, Antoniadou C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol.* 2017;595(12):3907-17. doi:10.1113/jp273049.
20. Itani HA, Jaffa MA, Elias J, et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:613271. doi:10.3389/fcvm.2020.613271.
21. Wang Z, Wang B, Li X, et al. Metabolic syndrome, high-sensitivity C-reactive protein levels and the risk of new-onset atrial fibrillation: results from the Kailuan study. *Nutrition, Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(1):102-9. doi:10.1016/j.numecd.2020.06.026.
22. Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenic mechanism of atrial fibrillation in obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(5):582-9. (In Russ.) Драккина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
23. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Гатаулин Р.Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
24. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci.* 2016;13:25-38. doi:10.7150/ijms.13800.
25. Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults. *Angiology.* 2018;69:438-42. doi:10.1177/0003319717729288.
26. Lee Y, Park HC, Shin JH, et al. Single and persistent elevation of C-reactive protein levels and the risk of atrial fibrillation in a general population: The Ansan-Ansung Cohort of the Korean genome and epidemiology study. *Int J Cardiol.* 2019;277:240-6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.070.
27. Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018;15(11):1717-27. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.025.