

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008-056.52.127-005.8

Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом?

В. А. Ионин^{1, 2*}, Е. Л. Заславская^{2*}, Е. Ю. Петрищева^{1*},
Е. И. Барашкова^{2*}, Д. С. Скуридин², А. Г. Филатова²,
Е. И. Баранова^{1, 2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
30.04.20 и принята к печати 18.05.20.

Резюме

Цель исследования — определить концентрацию кардиотрофина-1 (СТ-1) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и фибрилляцией предсердий (ФП) и установить взаимосвязи данного биомаркера с параметрами ожирения и метаболических нарушений. **Материалы и методы.** В исследование было включено 352 обследованных (35–65 лет): пациенты с ФП и МС (n = 107), с ФП без МС (n = 69), МС без ФП (n = 116) и здоровые обследованные (n = 60). **Результаты.** Установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП (851,2 (589,1–1146,3) и 590,2 (480,1–922,3) пг/мл, p = 0,005) и выше, чем у здоровых обследованных (851,2 (589,1–1146,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, p < 0,0001). Выявлено, что у больных с ФП и МС концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без МС (851,2 (589,1–1146,3) и 681,1 (480,1–823,2) пг/мл, p = 0,004). СТ-1 положительно коррелирует с концентрацией глюкозы (ρ = 0,423, p = 0,002) и триглицеридов (ρ = 0,207, p = 0,003) в плазме крови, а также с окружностью талии (ρ = 0,265, p < 0,001) и толщиной эпикардального жира (ρ = 0,351, p < 0,001). С помощью ROC-анализа установлено, что при повышении концентрации СТ-1 в сыворотке крови более 638,1 пг/мл вероятность наличия ФП увеличивалась в 4 раза (отношение шансов 4,0, 95 % доверительный интервал 2,31–6,94, p < 0,0001). **Заключение.** Повышение концентрации СТ-1 в сыворотке крови ассоциировано с ремоделированием сердца и ожирением у пациентов с МС и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: кардиотрофин-1, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром

Для цитирования: Ионин В. А., Заславская Е. Л., Петрищева Е. Ю., Барашкова Е. И., Скуридин Д. С., Филатова А. Г., Баранова Е. И. Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390

* Авторы внесли равноценный вклад в данную работу.

Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome?

V. A. Ionin^{1,2*}, E. L. Zaslavskaya^{2*}, E. Y. Petrishcheva^{1*},
E. I. Barashkova^{2*}, D. S. Skuridin², A. G. Filatova²,
E. I. Baranova^{1,2*}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Valery A. Ionin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 30 April 2020;
accepted 18 May 2020.

Abstract

Objective. To determine the concentration of cardiotrophin-1 (CT-1) in patients with metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) and the relationship with the parameters of obesity and metabolic disorders. **Design and methods.** In the one-stage case-control study, 352 subjects (35–65 years old) were included: patients with MS (n = 223), among them 107 patients had AF, and two comparison groups consisted of patients with AF without MS (n = 69) and otherwise healthy individuals (n = 60). **Results.** The serum concentration of CT-1 in patients with AF and MS is higher compared to patients with MS without AF (851,2 (589,1–1146,3) and 590,2 (480,1–922,3) pg/ml, p = 0,005) and healthy subjects (851,2 (589,1–1146,3) and 410,1 (290,2–549,2) pg/ml, p < 0,0001). Patients with AF and MS showed higher serum levels of CT-1 than patients with AF without MS (851,2 (589,1–1146,3) and 681,1 (480,1–823,2) pg/ml, p = 0,004). CT-1 positively correlated with plasma levels of glucose (ρ = 0,423, p = 0,002) and triglycerides (ρ = 0,207, p = 0,003), as well as with the waist circumference (ρ = 0,265, p < 0,001) and the thickness of epicardial fat (ρ = 0,351, p < 0,001). ROC-analysis demonstrated the increase in serum CT-1 level above 638,1 pg/ml the probability of AF increased by 4 times (odds ratio = 4,0, 95% confidence interval 2,31–6,94, p < 0,0001). **Conclusions.** The increase in serum CT-1 concentration is associated with heart remodeling and obesity in patients with MS and probably plays a pathogenetic role in increasing the risk of AF in this cohort of patients.

Key words: cardiotrophin-1, atrial fibrillation, hypertension, obesity, metabolic syndrome

For citation: Ionin VA, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Barashkova EI, Skuridin DS, Filatova AG, Baranova EI. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма в современной популяции, которая нередко приводит к таким осложнениям, как инсульт, системные тромбоэмболии и сердечная недостаточность (СН) [1, 2]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается из-

учение причин, механизмов развития и прогрессирования данной аритмии. Распространенность ФП, ожирения и артериальной гипертензии (АГ) в последние десятилетия неуклонно возрастает [3]. Эпидемиологические данные объясняют большую распространенность ФП у людей молодого и среднего возраста с абдоминальным ожирением (АО) и АГ, являющимися независимыми факторами риска

* The authors contributed equally to the work.

развития ФП [4]. Известно, что в основе развития ФП лежат множественные патологические процессы: нарушения гемодинамики, ремоделирование и изменения в структуре миокарда, приводящие к формированию неоднородности миокарда и его электрической нестабильности с возникновением множественных очагов микро re-entry [5]. У пациентов с АО и АГ нередко выявляется ремоделирование сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с развитием диастолической дисфункции и дилатация предсердий [6]. Вместе с тем регуляторные механизмы, лежащие в основе изменений миокарда, в настоящее время не вполне определены.

Кардиотрофин-1 (СТ-1) — цитокин из семейства интерлейкина-6 (ИЛ-6), ассоциированный с патологией сердечно-сосудистой системы, способствующий ремоделированию миокарда и развитию фиброза у пациентов с АГ и хронической СН [7]. СТ-1 участвует в процессах регуляции энергетических процессов и метаболизме жировой ткани, а также в регуляции липидного и углеводного обмена [8]. В экспериментальной работе при моделировании ФП у собак Н. Hongya с соавторами (2011) выявили на фоне дилатации левого предсердия (ЛП) и повышения экспрессии СТ-1 увеличение отложения коллагена I типа в миокарде предсердий [19]. Роль СТ-1 в развитии ФП в настоящее время активно изучается.

Таким образом, **цель данной работы** — изучение роли кардиотрофина-1 в развитии ФП у пациентов с ожирением, АГ и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы

В исследование было включено 352 обследованных в возрасте 35–65 лет: пациенты с ФП и МС (n = 107), с ФП без МС (n = 69) с МС без ФП (n = 116) и здоровые обследованные (n = 60). В группу больных ФП были включены пациенты с пароксизмальной (n = 100) или персистирующей (n = 76) формами данной аритмии. Форма ФП определена согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [10]. Для диагностики АО и оценки компонентов МС использовались критерии IDF. Из исследования были исключены пациенты с ишемической болезнью сердца, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими заболеваниями. Все обследованные подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Протокол трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Vivid 7

(General Electric, США). При трансторакальной ЭхоКГ дополнительно проводилось измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) над свободной стенкой правого желудочка, согласно методическим рекомендациям G. Iacobellis с соавторами (2003) [11].

Концентрация кардиотрофина-1 (СТ-1) определялась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA kit) с помощью набора реагентов RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1), RayBiotech, Norcross, GA в диапазоне определения 20–12000 пг/мл.

При статистическом анализе оценка нормальности распределения переменных проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения в случае нормального распределения (σ) или в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25–75 %) при распределении, отличающемся от нормального. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики использовали критерий Краскела–Уоллиса. С учетом распределения концентрации СТ-1, отличающегося от нормального, применяли корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для оценки влияния концентрации СТ-1 на вероятность ФП в когорте больных с МС выполнен ROC-анализ с определением порогового значения данного показателя. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.), версия 7.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. По результатам ЭхоКГ установлено, что объемы ЛП и правого предсердий у пациентов с МС и ФП были больше, чем у пациентов с ФП без МС, что подробно представлено в таблице.

Концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП (851,2 (589,1–1146,3) и 590,2 (480,1–922,3) пг/мл, $p = 0,005$), и выше, чем у здоровых обследованных (851,2 (589,1–1146,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов с МС без ФП концентрация СТ-1 также была выше, чем у здоровых обследованных (590,2 (480,1–922,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, $p = 0,001$). При анализе полученных данных у пациентов с ФП были получены результаты кон-

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ**

Параметр	МС (-) ФП (-) n = 60 (1)	МС (+) ФП (-) n = 116 (2)	МС (-) ФП (+) n = 69 (3)	МС (+) ФП (+) n = 107 (4)	P
Возраст, годы	51,3 ± 8,6	53,7 ± 9,3	55,6 ± 6,8	54,3 ± 7,2	p > 0,05
Пол, муж/жен, n	34/26	54/62	30/39	98/78	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	22,5 ± 4,8	34,1 ± 8,6	25,9 ± 3,5	30,3 ± 6,6	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ОТ, см	79,5 ± 8,1	114,8 ± 11,5	86,7 ± 11,7	111,9 ± 13,5	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,9 ± 0,9	5,4 ± 1,1	4,8 ± 1,2	5,2 ± 1,2	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ХС ЛПНП, 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
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 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 _{1,4} < 0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,6	6,1 ± 1,2	5,1 ± 0,4	6,0 ± 1,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Диаметр ЛП, мм	34,9 ± 2,7	44,6 ± 4,2	43,2 ± 2,0	44,5 ± 4,0	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Объем ЛП, мл	43,2 ± 9,4	81,9 ± 16,6	60,4 ± 19,8	79,9 ± 19,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,3 ± 4,9	39,2 ± 9,7	30,4 ± 9,0	40,1 ± 11,2	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Объем ПП, мл	41,3 ± 8,9	68,5 ± 14,4	57,5 ± 20,6	65,9 ± 14,7	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,4 ± 4,3	31,9 ± 7,3	29,2 ± 8,8	32,8 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ФВ ЛЖ, %	64,3 ± 7	61,2 ± 6	62,4 ± 4,2	60,8 ± 6	p > 0,05
ТЭЖ, мм	2,3 ± 1,2	5,1 ± 1,6	4,1 ± 1,2	6,5 ± 1,5	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{2,4} = 0,01 p _{3,4} < 0,001

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

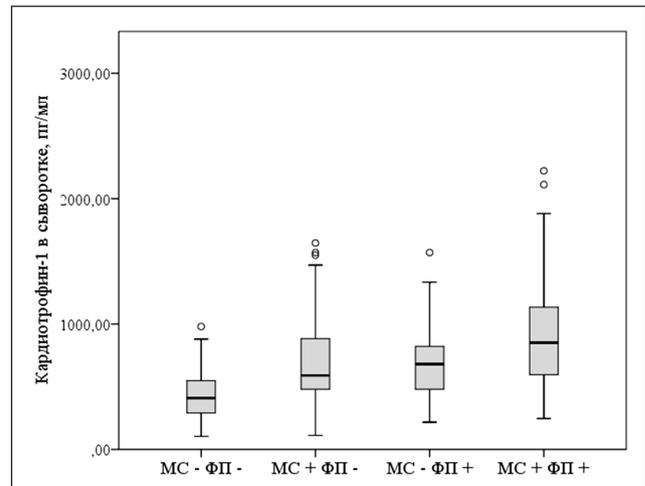
центрации СТ-1 в сыворотке крови в широком диапазоне, вероятно, обусловленные влиянием компонентов МС. Установлено, что у больных ФП с МС концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без МС (851,2 (589,1–1146,3) и 681,1 (480,1–823,2) пг/мл, $p = 0,004$) (рис. 1).

По данным корреляционного анализа в общей выборке обследованных ($n = 352$) установлена связь СТ-1 с концентрацией глюкозы ($\rho = 0,423$, $p = 0,002$) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови ($\rho = 0,207$, $p = 0,003$). Выявлена положительная связь с показателями, характеризующими выраженность ожирения, такими, как окружность талии (ОТ) ($\rho = 0,265$, $p < 0,001$) и индекс массы тела (ИМТ) ($\rho = 0,270$, $p < 0,001$). Установлено, что ТЭЖ положительно коррелирует с концентрацией СТ-1 в сыворотке крови ($\rho = 0,351$, $p < 0,001$) (рис. 2). По результатам ЭхоКГ установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови положительно коррелирует с объемом ЛП, характеризующим его дилатацию ($\rho = 0,361$, $p < 0,001$) (рис. 3). Концентрация СТ-1 в сыворотке крови положительно коррелировала с индексом массы миокарда ($\rho = 0,343$, $p < 0,001$) и толщиной межжелудочковой перегородки ($\rho = 0,273$, $p < 0,001$).

При сравнении концентрации СТ-1 у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП результаты получились различными в зависимости от наличия или отсутствия МС. Установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов без МС с персистирующей формой ФП выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП (890,1 (550,1–1180,3) и 680,4 (470,3–820,2) пг/мл, $p = 0,03$). У пациентов с ФП и МС не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от формы ФП (950,3 (670,2–1240,2) и 1030,3 (680,1–1260,1) пг/мл, $p = 0,342$).

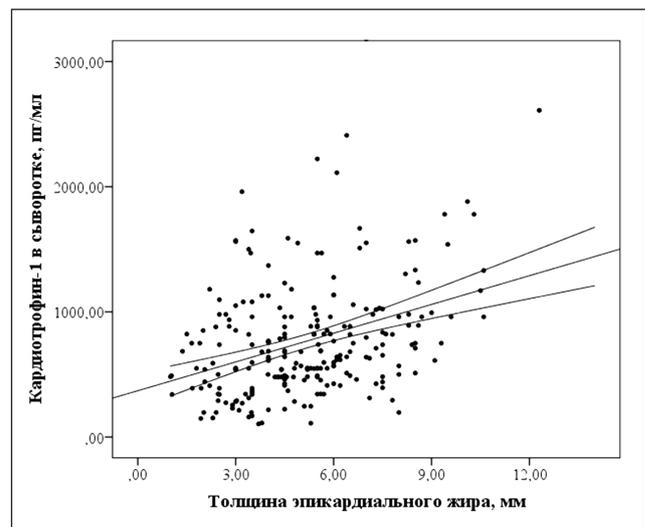
С помощью ROC-анализа с площадью под кривой $AUC = 0,752 \pm 0,06$ (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,627–0,876, $p < 0,0001$) изучено прогнозирование вероятности ФП у пациентов с МС в зависимости от концентрации СТ-1 в сыворотке крови. Выявленное пороговое значение концентрации СТ-1, которое составило 638,1 пг/мл, разделяло больных с МС в зависимости от наличия ФП и характеризовалось максимальной суммой чувствительности (77 %) и специфичности (71 %) данного метода (рис. 4). Установлено, что при повышении концентрации СТ-1 в сыворотке крови более 638,1 пг/мл вероятность наличия ФП увеличивалась в 4 раза (отношение шансов = 4,0, 95 % ДИ 2,31–6,94, $p < 0,0001$). Это в свою очередь позволило дополнительно подтвердить существование связи изучаемого биомаркера СТ-1 и ФП у пациентов с МС.

Рисунок 1. Концентрация кардиотрофина-1 в сыворотке крови пациентов с фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и здоровых обследованных



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

Рисунок 2. Корреляция концентрации кардиотрофина-1 с толщиной эпикардального жира



Обсуждение

Патогенез ФП — это сложный и многокомпонентный процесс, в основе которого лежат электрофизиологические и молекулярные механизмы вследствие гемодинамических и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы [12]. Компоненты МС, такие как АО, повышение артериального давления и нарушения углеводного обмена, являются наиболее частыми причинами структурных и гемодинамических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ФП [13]. АГ вызывает гипертрофию и диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также дилатацию ЛП. Объем ЛП является наиболее значимым предиктором развития ФП [5]. Патогенетические ме-

Рисунок 3. Корреляция концентрации кардиотрофина-1 с объемом левого предсердия

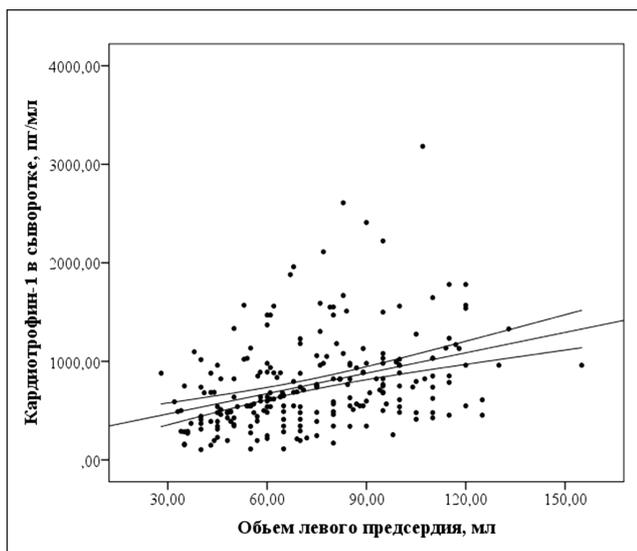
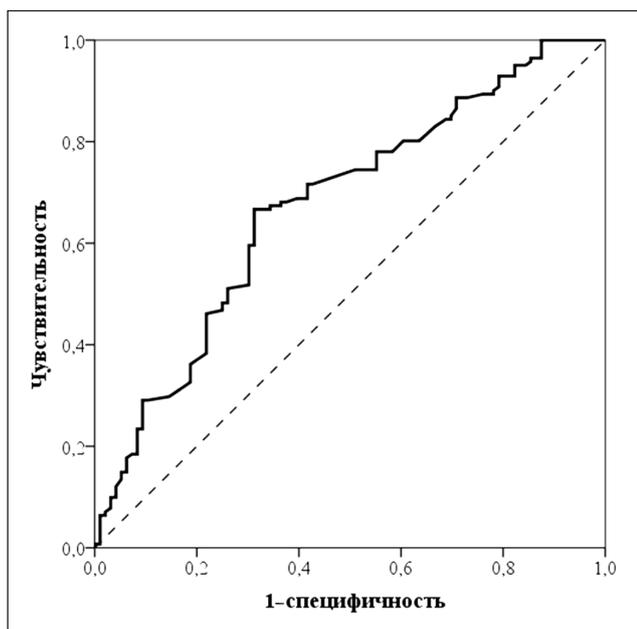


Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая влияние концентрации кардиотрофина-1 в сыворотке крови на риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом



ханизмы, участвующие в ремоделировании миокарда, до сих пор активно изучаются, при этом особое значение придается роли биологически активных молекул. В нашем исследовании при сравнении результатов ЭхоКГ было установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с МС объем ЛП больше, чем у больных с данной аритмией без ожирения и АГ, а концентрация в сыворотке крови изучаемого биомаркера СТ-1 положительно коррелирует не только с объемом ЛП, но и с индексом массы миокарда и толщиной межжелудочковой перегородки. В настоящее время работ, посвященных изучению

роли СТ-1 в развитии ФП, немного. В исследовании I. Altun с соавторами (2015) было установлено, что у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у лиц с синусовым ритмом, а определение его концентрации позволяет прогнозировать рецидивы аритмии после кардиоверсии, однако в данное исследование не включались пациенты с пароксизмальной формой ФП и метаболическими нарушениями [14]. В нашей работе было установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у больных ФП выше, чем у здоровых обследованных, что не противоречит результатам I. Altun с соавторами (2015).

Роль СТ-1 в регуляции физиологии жировой ткани и инсулинорезистентности, а также липидного обмена изучена ранее. Однако данные о взаимосвязи СТ-1 с ожирением противоречивы. В крупном популяционном исследовании H. Hung с соавторами (2015) при обследовании 2416 человек с нормальной и избыточной массой тела, а также с ожирением установили, что наиболее высокая концентрация данного биомаркера наблюдалась у лиц с нормальной массой тела, однако следует учитывать, что в исследовании изучена когорта китайской популяции без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [15]. В экспериментальной работе C. Natal с соавторами (2008) установил, что увеличение экспрессии генов СТ-1 повышает скорость дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, а также выявил тот факт, что этот процесс усиливается под влиянием высокого уровня глюкозы. В своей научной работе автор установил, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с МС выше, чем у здоровых обследованных [16]. По данным нашего исследования, также выявлено, что концентрация СТ-1 у пациентов с МС выше, чем у здоровых. В то же время мы впервые установили, что концентрация СТ-1 у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с данным нарушением ритма без ожирения и метаболических нарушений. Положительная корреляция СТ-1 с показателями, характеризующими ожирение (ИМТ, ОТ), концентрацией в плазме глюкозы и ТГ еще раз подчеркивает связь данного биомаркера с компонентами МС. Следует отметить, что, по данным нашего исследования, установлена положительная связь СТ-1 с показателем, отражающим выраженность висцерального ожирения сердца — ТЭЖ, как известно, повышающего риск ФП у пациентов с МС.

Согласно результатам работы J. Stephens и соавторов (2019), установлено, что экспрессия гена СТ-1 в жировой ткани выше у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, чем у лиц с нормаль-

ной массой тела [17]. Вероятно, продукция СТ-1 играет важную физиологическую роль в регуляции энергетических процессов и метаболизма жировой ткани, однако этот механизм неэффективен при отсутствии достаточного количества тканевых рецепторов к СТ-1 и его действие избыточно направлено на гипертрофию кардиомиоцитов и стимулирование фибробластов, так как данный биомаркер тесно взаимосвязан с провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и другие) и профиброгенными факторами (альдостерон, галектин-3, фактор роста соединительной ткани и другие), что, возможно, вносит вклад не только в ремоделирование камер сердца, но и в развитие фиброза миокарда — основного субстрата в патогенезе возникновения ФП [18].

При обследовании пациентов с ФП мы установили, что у лиц без ожирения, АГ и метаболических нарушений с персистирующей формой изолированной ФП концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у больных с пароксизмальной ФП, что, возможно, связано с влиянием данного биомаркера непосредственно на прогрессирование аритмии, нивелирующим влияние компонентов МС. Однако в группе пациентов с ФП в сочетании с МС статистически значимых различий в концентрации СТ-1 в зависимости от формы аритмии не установлено, что подчеркивает более тесную связь с наличием компонентов МС у больных ФП. В нашем исследовании впервые с помощью метода ROC-анализа у пациентов с МС установлено пороговое значение концентрации СТ-1 (638,0 пг/мл) в сыворотке крови, превышение которого увеличивает риск ФП в 4 раза в когорте лиц с МС. По-видимому, кардиотрофин-1 имеет перспективы клинического применения в стратификации риска ФП у пациентов с МС.

Вместе с тем следует отметить, что данная работа является пилотной. Необходимо дополнительное исследование по сопоставлению концентрации СТ-1 и морфологических изменений в предсердиях, характеризующих фиброз, а также проспективное наблюдение за больными с МС без ФП, но с высоким уровнем СТ-1 в сыворотке крови.

Выводы

1. Концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у больных ФП без метаболических нарушений.

2. Концентрация СТ-1 выше 638,0 пг/мл увеличивает относительный риск ФП в когорте пациентов с МС в 4 раза.

3. Концентрация СТ-1 положительно коррелирует с ТЭЖ.

4. У пациентов с персистирующей формой ФП без МС концентрация СТ-1 выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП.

Финансирование / Financial support

Данная научная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17–75–30052. / The scientific work was supported by the grant of the Russian Foundation, project № 17–75–30052.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Staerk L, Sherer JA, KD, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
3. Kim YG, Han KD, Choi JI, Boo KY, Kim DY, Oh SK et al. Impact of the duration and degree of hypertension and body weight on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2019;74(5): E45–E51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672
4. Баранова Е. И., Павлова В. А., Ионин В. А., Петрищева Е. Ю., Близнак О. И., Заславская Е. Л. и др. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA2DS2VASc — существует ли проблема в клинической практике? Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738. [Baranova EI, Pavlova VA, Ionin VA, Petrisheva EYu, Bliznak OI, Zaslavskaya EL et al. Atrial fibrillation and CHA2DS2VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738. In Russian].
5. Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y et al. Left atrial volume: Important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467–475. doi:10.4065/76.5.467
6. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Valerio C, Mancia G. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: a tissue doppler study in echocardiographic practice. *Blood Pressure*. 2012;21(1):24–30. doi:10.3109/08037051.2011.618262
7. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Rábago G, Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483–489. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.0265
8. Moreno-Aliaga MJ, Romero-Lozano MA, Castaño D, Prieto J, Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte*. 2012;1(2):112–115. doi:10.4161/adip.19696
9. Hongya H, Yujie Z, Congya B, Zhe F, Zhenxian Y, Hanying M et al. Role of cardiotrophin-1 in a canine model of atrial fibrillation and the effect of irbesartan on cardiotrophin-1. *Heart*. 2011;97(3): A25–A25. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.71
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial

fibrillation developed in collaboration with eacts. *Rus J Cardiol.* 2017;7(147):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86

11. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A 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;88(11):5163–5168. doi:10.1210/jc.2003-030698

12. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):62–73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564

13. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O’Keefe J, Morin DP, Khatib S et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clinic Proc.* 2013;88(4):394–409. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.022

14. Altun I, Pamukcu B, Yildiz CE, Arkaya SC, Guz G, Yilmaz A et al. Cardiotrophin-1: a new predictor of atrial fibrillation relapses after successful cardioversion. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;15(3):68–73. doi:10.17305/bjbm.2015.503

15. Hung HC, Lu FH, Wu HT, Ou HY, Yang YC, Wu JS et al. Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. *Scient Rep.* 2015;(5):1–6. doi:10.1038/srep17438

16. Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;(1): E 52–E 60. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007

17. Stephens J, Ravussin E, White U. The expression of adipose tissue-derived cardiotrophin-1 in humans with obesity. *Biology.* 2019;8(2):1–10. doi:10.3390/biology8020024

18. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, López B et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602–611. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7293–1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1209–7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Петрищева Елена Юрьевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6429–2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Барашкова Елизавета Ивановна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000–0002–7888–4374, lisafya22@gmail.com;

Скуридин Даниил Сергеевич — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1541–9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

Филатова Алина Геннадиевна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6426–5903, e-mail: alinafilatova17@gmail.com;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8788–0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

Valery A. Ionin, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Assistant Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–7293–1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–1209–7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Elena Y. Petrishcheva, MD, PhD-student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6429–2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Elizaveta I. Barashkova, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–7888–4374, lisafya22@gmail.com;

Daniil S. Skuridin, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–1541–9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

Alina G. Filatova, MD, Resident, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–6426–5903, e-mail: alinafilatova17@gmail.com;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–8788–0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.