

**Оганесян Каринэ Арсеновна**

**Изменение жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ у больных с ожирением и фибрилляцией предсердий**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Тарзиманова Аида Ильгизовна**

**Официальные оппоненты:**

**Гиляров Михаил Юрьевич** - доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи

**Тарасов Алексей Владимирович** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий отделением

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита состоится «14» декабря 2021 года в 11.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ожирение является растущей эпидемией, общая распространённость которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. Ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Pouwel S. и соавт., 2019; Шляхто Е.В. и соавт., 2017].

В настоящее время обсуждается роль ожирения в возникновении аритмий. Доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на  $5 \text{ кг/м}^2$  повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30% [Asad Z. и соавт., 2017]. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Возникновение ФП ухудшает качество жизни пациентов и уменьшает продолжительность жизни. Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. Смертность среди больных с ФП в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом и взаимосвязана с большим количеством тромбоэмболических осложнений [Kirchhov P. и соавт., 2017].

В современной литературе описаны несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие ФП: активация симпато-адреналовой нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), появление АГ, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, обсуждается роль воспаления [Драпкина О.М. и соавт., 2021].

Возникновение АГ, сахарного диабета и дислипидемии способствуют ремоделированию сердечно-сосудистой системы при ожирении. Ключевым звеном ремоделирования можно считать патологические изменения, происходящие в сосудистом русле на всем его протяжении: от поражений капилляров микроциркуляторного звена до значительного прогрессирования атеросклеротических процессов на уровне артерий среднего и крупного калибра.

Наиболее ранние поражения возникают в сосудистой стенке, приводя к увеличению ее жесткости [Nalliah C.J. и соавт., 2016].

Результаты многочисленных клинических исследований дают основания утверждать, что увеличение жесткости сосудистой стенки способствует ремоделированию миокарда с развитием гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка [Wingerter R. и соавт., 2020; Hatem S.N. и соавт., 2016]. Структурные изменения левого желудочка приводят к перегрузке и дилатации левого предсердия. Увеличение объема левого предсердия у больных с ожирением является одним из наиболее значимых компонентов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и важнейшим фактором риска ФП.

Фиброз миокарда является одним из ключевых факторов, инициирующих развитие ФП при АГ, ИБС, ХСН. Однако нет убедительных доказательств, что ожирение способствует возникновению структурных изменений миокарда.

Несмотря на значительное количество проведенных исследований в этой области, большинство из них имеют эпидемиологический характер. До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о влиянии избыточной массы тела на развитие аритмий.

Таким образом, оценка активности матриксных металлопротеиназ и жесткости сосудистой стенки у пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий является одной из актуальных задач современной кардиологии.

### **Степень разработанности темы**

Изменение жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ в кардиологии изучаются последние несколько лет. Впервые значение матриксной металлопротеиназы-9 как одного из новых маркеров фиброза миокарда было показано в 2003 году S. Blankenberg и соавт. Через десять лет S. Yasmin и соавт. доказали, что матриксная металлопротеиназа-9 может расщеплять эластин артериальных стенок и увеличивает жесткость артерий крупного и среднего калибра. В 2015 году появились исследования, доказывающие значения системы матриксных металлопротеиназ в развитии ФП. В исследовании Lewkowicz J. и соавт. было показано, что увеличение уровня матриксной металлопротеиназы-

9 повышало вероятность рецидива ФП после кардиоверсии. Однако нет исследований, в которых изучалось влияние ожирения на активность системы матриксных металлопротеиназ и их значение в развитии ФП.

### **Цель исследования**

Изучить влияние жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ на развитие фибрилляции предсердий у больных с ожирением.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность артериальной гипертензии, нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

2. Оценить значения плече-лодыжечного индекса и его взаимосвязи с показателями артериального давления, нарушениями углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

3. Изучить активность матриксных металлопротеиназ у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

4. Оценить взаимосвязь между показателем плече-лодыжечного индекса и активностью матриксных металлопротеиназ у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

5. Оценить влияние показателей жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ на развитие ФП у больных с ожирением.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена комплексная оценка параметров жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП.

Впервые установлено, что показатель плече-лодыжечного индекса может использоваться для оценки риска развития ФП у больных с ожирением.

Впервые доказано, что интегральными маркерами возникновения ФП у больных с ожирением являются наличие АГ, сахарного диабета, увеличение

жесткости сосудистой стенки и повышение плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе показана значимость комплексной оценки показателей жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ для стратификации риска возникновения ФП у пациентов с ожирением. Полученные данные могут расширить современные представления о механизмах возникновения ФП у больных с ожирением. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу кардиологического и терапевтического отделений Университетской клинической больницы №4, а также в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое нерандомизированное обсервационное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наличие АГ, нарушений углеводного и липидного обмена у больных с ожирением предрасполагают к появлению пароксизмальной формы ФП.
2. Изменение жесткости сосудистой стенки и высокая активность системы матриксных металлопротеиназ вносят существенный вклад в развитие ФП у пациентов с ожирением.
3. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 могут использоваться для стратификации риска возникновения ФП у больных с ожирением.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Апробация работы состоялась 30 августа 2021 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертационной работы доложены на Европейском

конгрессе кардиологов (2020 г.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2020), Европейской конгрессе по нарушениям сердечного ритма (2020 год), Московском международном форуме кардиологов и терапевтов (2019).

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором был самостоятельно проведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор анамнеза, объективный осмотр, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 4 статьи в журналах из Перечня ВАК при Минобрнауки России и входящих в международную базу данных Scopus

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 110 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 141 источник, из которых 17 отечественных и 124 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 38 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 105 пациентов с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст 58,3±2,1лет). В зависимости от наличия ФП больные были разделены на две группы. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов**

	Пациенты с ожирением и ФП (I группа)	Пациенты с ожирением без нарушений сердечного ритма (II группа)	p
Количество пациентов, n	55	50	
Средний возраст, лет	59,1±1,6	55,53±1,4	0,12
Женщины, n (%)	29 (53%)	28 (56%)	0,23
Мужчины, n (%)	26 (47%)	22 (44%)	0,21
Ожирение	55 (100%)	50 (100%)	
I степень, n (%)	13 (23%)	19 (38%)	0,03
II степень, n (%)	25 (46%)	17 (34%)	0,02
III степень, n (%)	17 (31%)	14 (28%)	0,09
Артериальная гипертензия	52 (95%)	35 (70%)	0,03
I степень, n (%)	15 (27%)	13 (26%)	0,13
II степень, n (%)	18 (32%)	12 (24%)	0,03
III степень, n (%)	19 (35%)	10 (20%)	0,04
Продолжительность АГ, годы	9,2±1,2	8,7±1,3	0,16
Сахарный диабет, n (%)	20(36%)	14(28%)	0,02
Курение, n (%)	9(16%)	8(16%)	0,12
Семейный анамнез сердечно-сосудистых событий, n (%)	38(69%)	30(60%)	0,19

Критерием включения в основную группу (I группа) было наличие у 55 больных с ожирением пароксизма ФП. Группу сравнения (II группа) составили 50 пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма.

Критериями исключения пациентов из исследования были: стенокардия напряжения I-IV функционального класса; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология внутренних органов; анемии; онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

Все больные, включенные в исследование, подписывали письменное информированное согласие пациента. Данное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол заседания №04-21 от 18.02.2021 года).

При сравнении больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП и пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма по возрасту и полу достоверных отличий выявлено не было.

### **Методы обследования**

Всем больным выполнялись рутинные исследования, включающие сбор жалоб и анамнеза заболеваний, объективное обследование пациента с оценкой антропометрических показателей, верификация ожирения и его степени. Лабораторные анализы на визите включения: общий клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов; определение уровня матриксной метоаллопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Среди инструментальных методов обследования больным проводили ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиографию, исследование жесткости сосудистой стенки.

*Жесткость сосудистой стенки* была оценена на аппарате VaSera (VS-1000, фирма Fucuda Denshi, Япония). Автоматически определялись сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI). Исследование проводилось в положении пациента лежа, после 5-10 - минутного отдыха. Во время проведения измерений пациент был расслаблен, не двигался и не разговаривал. В основной группе исследование выполнялось только при подтверждении на ЭКГ синусового ритма.

*Суточное мониторирование артериального давления* выполнялось с использованием аппарата BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) по стандартной методике. Оценивались показатели систолического и диастолического артериального давления отдельно днем и ночью, а также - в течение суток, максимальные и минимальные колебания их значений в состоянии покоя и при физической нагрузке. На основании полученных данных строился суточный профиль и оценивалась вариабельность систолического и диастолического АД.

*Эхокардиография* выполнялась на аппарате «Siemens» (Германия), датчиком с частотой 3,74 МГц. Подсчитывались среднее значение 3-х последовательных циклов работы сердца. Использовались стандартные позиции из парастернального доступа.

*Исследование плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1)* проводилось в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с использованием реактивов ThermoFisher Scientific и R&D Systems (США).

### **Методы статистического анализа**

Результаты исследования были внесены в электронную базу данных для выполнения статистической обработки с помощью программы Statistica 8.0. В диссертационном исследовании применялись современные методы статистического анализа. Характер распределения выборки оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Переменные сравнивались с использованием критериев Фишера или Манна-Уитни.

Для изучения взаимосвязи между двумя переменными применялся корреляционный анализ с использованием расчета коэффициента корреляция по Спирману или Пирсону. Достоверными считали результат при вероятности ошибки менее 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Оценка независимых маркеров ФП проводилась методом линейной регрессии Кокса, рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) каждого показателя. Величину пороговых значений оценивались с помощью ROC-анализа с расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с определением чувствительности и специфичности показателя.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных I и II группы

Одним из значимых факторов риска возникновения нарушений сердечного ритма при ожирении считают АГ. Распространенность АГ в I группе составила 52(95%) больных и была достоверно выше, чем во II группе – 35 (70%) пациентов. Больные основной группы достоверно чаще страдали 2 и 3 степенью повышения АГ (рисунок 1).

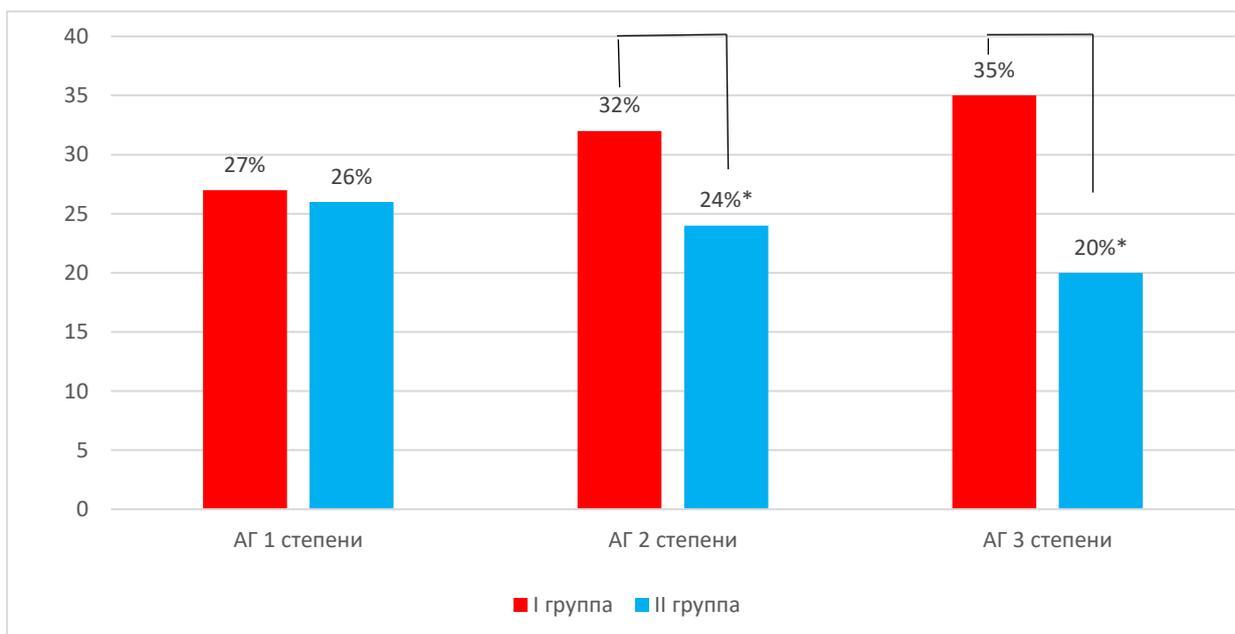


Рисунок 1 - Распределение пациентов I и II группы по степени АГ

Для оценки изменений суточного профиля АД всем больным выполнялось СМАД, результаты которого представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Результаты СМАД у больных I и II групп**

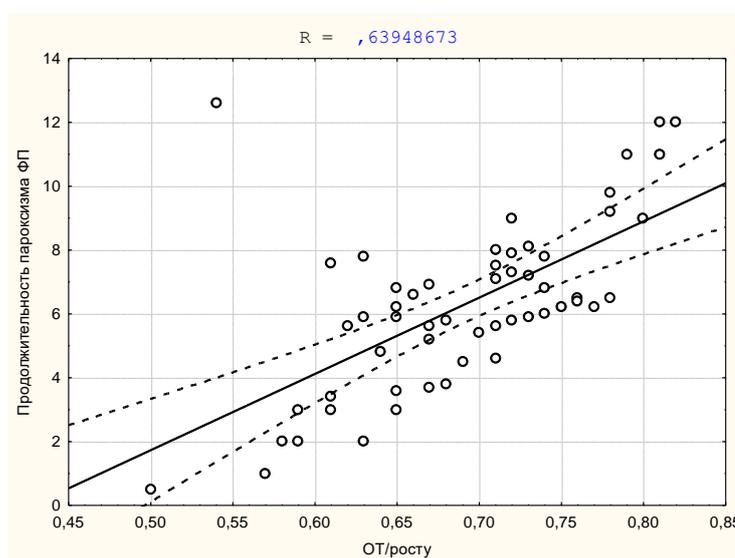
Показатели	I группа	II группа	p
Среднее САД в дневные часы, мм.рт.ст.	145,4±11,1	132,7±8,6	0,002
Среднее ДАД в дневные часы, мм.рт.ст.	92,3±8,4	82,3±6,3	0,001
Среднее САД в ночные часы, мм.рт.ст.	112±7,2	108±6,7	0,07
Среднее ДАД в ночные часы, мм.рт.ст.	74,4±6,1	68,3±6,8	0,09
СИ САД, %	8,8±0,9	9,1±0,8	0,32
СИ ДАД, %	12,1±0,7	10,3±0,9	0,28
Величина утреннего подъема САД мм.рт.ст.	34±3,6	24±2,4	0,12
Величина утреннего подъема ДАД мм.рт.ст.	18±2,4	14±2,5	0,23
Скорость утреннего подъема САД мм.рт.ст. / час	11±1,2	9±0,9	0,36
Скорость утреннего подъема ДАД мм.рт.ст. / час	9±1,2	8±1,1	0,76
Гипертонический индекс САД, %	38±2,4	21±2,1	0,01
Гипертонический индекс ДАД, %	18±2,4	10±1,7	0,02

При анализе результатов СМАД было выявлено, что средние значения систолического АД и диастолического АД в дневные часы в группе больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП были достоверно выше, чем у пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма ( $p < 0,05$ ). Имелась тенденция к повышению средних значений САД и ДАД в ночные часы в I группе, однако достоверных различий со значениями во II группе не наблюдалось.

При проведении антропометрических измерений было выявлено, что ИМТ был достоверно больше у больных основной группы и составил  $35,4 \pm 0,45$  кг/м<sup>2</sup>, чем у пациентов в группе сравнения -  $32,9 \pm 0,52$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,002$ ). Показатели висцерального ожирения были достоверно выше в I группе, чем во II

группе: ОТ составил  $126 \pm 8,6$  см и  $115 \pm 9,9$  см ( $p=0,04$ ), соотношение ОТ/ОБ -  $1,27 \pm 0,04$  и  $1,01 \pm 0,07$  ( $p=0,01$ ); соотношение ОТ к росту -  $0,71 \pm 0,01$  и  $0,64 \pm 0,02$  ( $p=0,02$ ) соответственно. Распространенность висцерального ожирения у больных I группы была значительно выше, чем во II группе и составила 55(100%) и 40(80%) пациентов ( $p=0,002$ ).

Длительность пароксизма ФП по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у пациентов с аритмией составляла от 30 минут до 12 часов, в среднем  $6,3 \pm 1,5$  часа. Была выявлена корреляционная зависимость умеренной силы ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ) между соотношением ОТ к росту и продолжительностью последнего пароксизма ФП, что иллюстрирует рисунок 2.



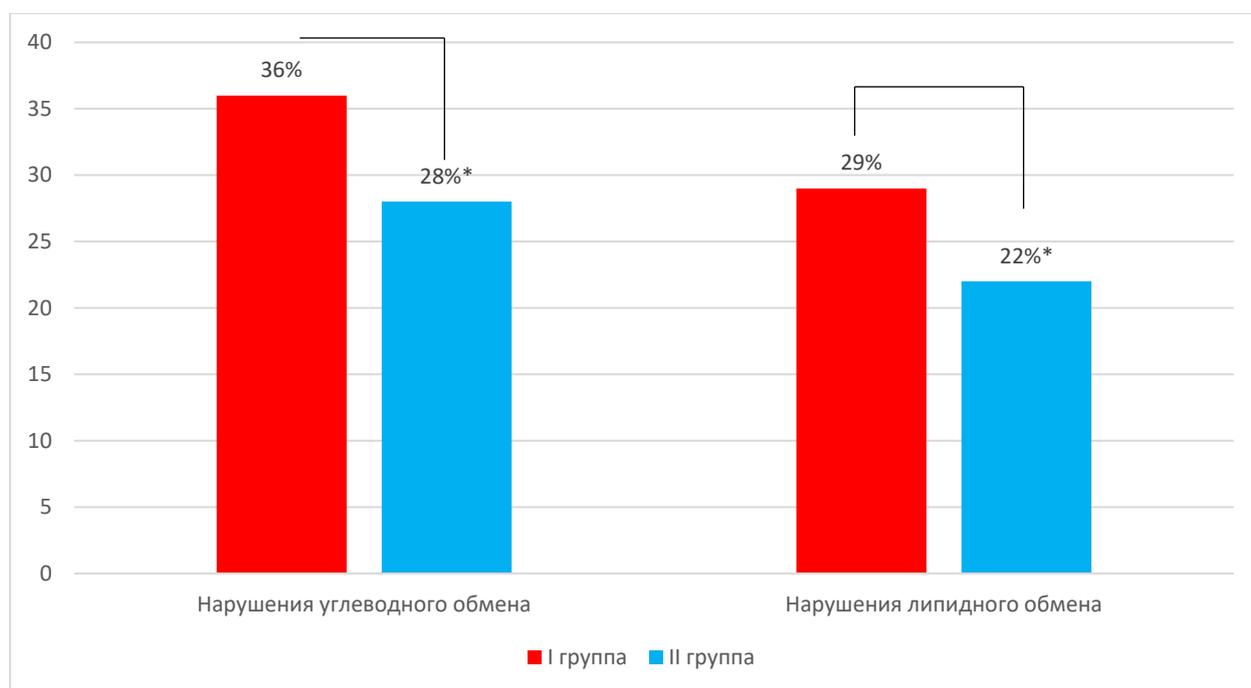
**Рисунок 2 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и продолжительностью пароксизма ФП у больных I группы**

Данная корреляционная зависимость доказывает негативное влияние висцерального ожирения на длительность персистирования ФП.

Таким образом, распространенность АГ была достоверно больше у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма. У больных I группы были выявлены достоверно более высокие значения САД и ДАД; гипертонического индекса САД и ДАД, чем у пациентов группы сравнения. Обнаружена прямая зависимость умеренной силы между соотношением ОТ к росту и продолжительностью пароксизма ФП у больных I группы.

### Нарушения углеводного и липидного обмена у больных I и II группы

Нарушения углеводного и липидного обмена считают наиболее значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением. Распространенность нарушений углеводного обмена у больных основной группы была достоверно более высокой, чем в группе сравнения. Сахарным диабетом страдали 20(36%) больных I группы и 14(28%) пациентов II группы ( $p=0,02$ ). Нарушения липидного обмена также диагностировались достоверно чаще в I группе - 16(29%) больных, чем во II группе - 11(22%) пациентов ( $p=0,03$ ), что иллюстрирует рисунок 3.



**Рисунок 3 - Распространенность нарушений углеводного и липидного обмена в I и II группах**

Средние значения глюкозы плазмы крови были достоверно больше в I группе -  $7,1 \pm 1,1$  ммоль/л, чем во II группе -  $6,0 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p=0,007$ ); гликированного гемоглобина -  $6,7 \pm 1,1\%$  и  $5,8 \pm 1,2\%$ . Значения общего холестерина плазмы крови были достоверно выше у больных I группы и составили  $6,2 \pm 1,3$  ммоль/л, чем у пациентов II группы -  $5,9 \pm 1,7$  ммоль/л ( $p=0,04$ ); холестерин ЛПНП -  $3,4 \pm 0,3$  и  $2,7 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p=0,03$ ) соответственно. Средние значения общего холестерина ЛПВП и триглицеридов были сопоставимы. У пациентов основной группы была

обнаружена прямая зависимость между соотношением ОТ к росту и плазменной концентрацией холестерина ЛПНП ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, нарушения углеводного и липидного обмена встречались достоверно чаще в I группе, чем во II группе. Средние значения глюкозы плазмы крови, общего холестерина и холестерина ЛПНП были достоверно больше у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма.

### Показатели эхокардиографии у больных I и II группы

При выполнении эхокардиографии было установлено, что показатели систолической функции миокарда левого желудочка были сопоставимы (таблица 3).

**Таблица 3 - Показатели эхокардиографии у больных I и II группы**

Показатели	I группа	II группа	p
Фракция выброса ЛЖ, %	59,6±6,24	58,7±6,64	0,19
КДО ЛЖ, мл	113,7±11,87	114,1±9,85	0,15
КСО ЛЖ, мл	3,3±0,6	3,2±0,9	0,12
ТЗС ЛЖ, см	1,3±0,1	1,1±0,1	0,04
ТМЖП, см	1,3±0,1	1,1±0,1	0,04
Индекс массы миокарда ЛЖ г/м <sup>2</sup>	143,3±12,8	124,4±13,6	0,03
Объем ЛП, мл	71,5±3,2	58,9±3,3	0,002
Е/А	0,8±0,23	1,01±0,19	0,04

Средние значения объема ЛП в основной группе составили 71,5±3,2 мл и были достоверно больше, чем в группе сравнения 58,9±3,3 ( $p=0,002$ ), что связано с развитием аритмогенного ремоделирования при часто повторяющихся пароксизмах ФП. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП индекс массы миокарда ЛЖ был достоверно больше, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма и увеличивался при повышении степени ожирения.

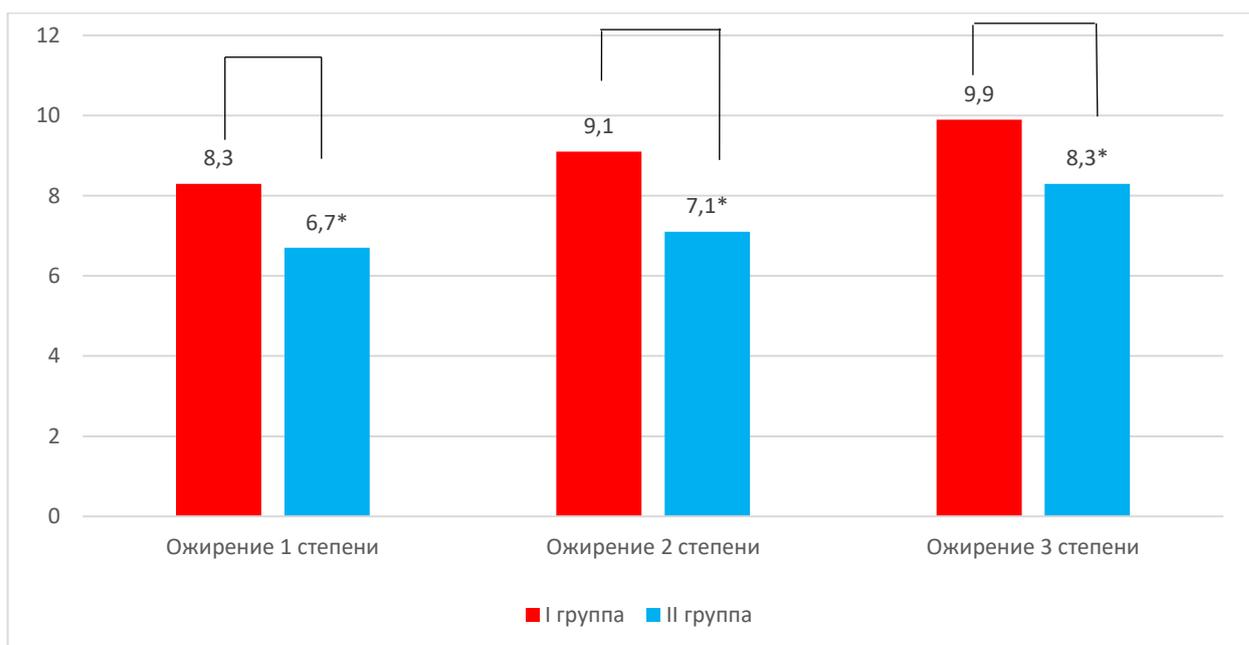
Таким образом, при проведении эхокардиографии у больных с ожирением и

пароксизмальной формой ФП выявлены достоверно более высокие значения ИММ ЛЖ и объема ЛП, чем у пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма.

### **Изменения жесткости сосудистой стенки у больных I и II группы**

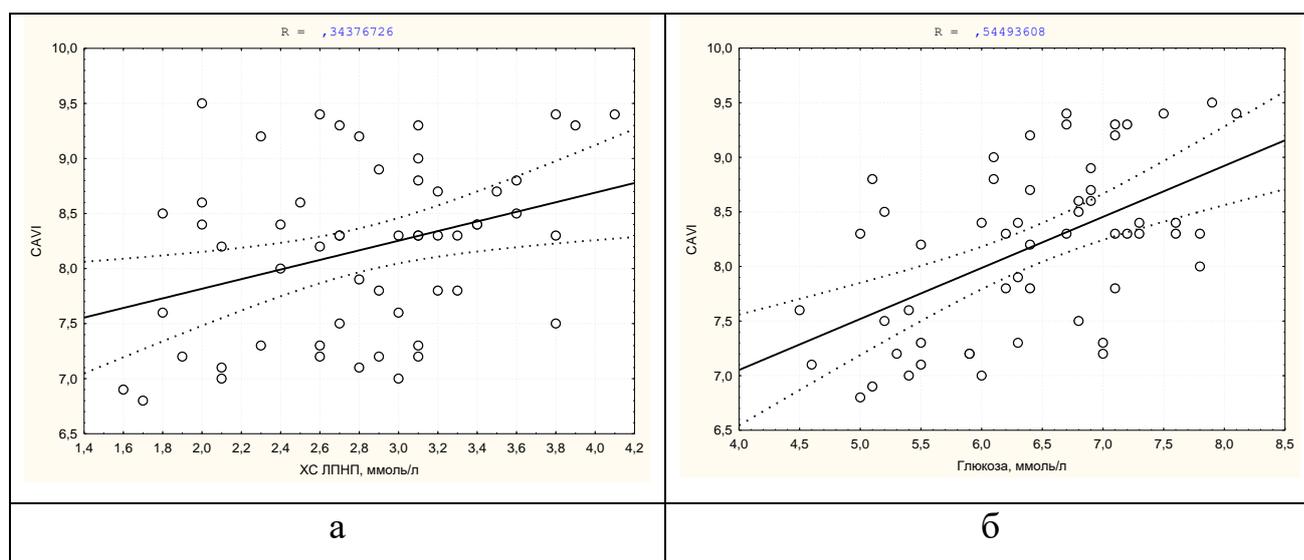
Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам I и II групп определялся сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI). У больных I группы среднее значение индекса CAVI составило  $9,21 \pm 1,51$  и было достоверно выше, чем у пациентов II группы -  $7,92 \pm 0,18$  ( $p=0,0003$ ). Средние значения индекса ABI составили  $1,05 \pm 0,02$  и  $0,96 \pm 0,04$  соответственно и не имели достоверных различий.

Индекс CAVI увеличивался пропорционально повышению степени ожирения, у больных I группы средние значения данного показателя были достоверно выше, чем в группе сравнения (рисунок 4).



**Рисунок 4 - Значение индекса CAVI при различной степени ожирения у больных I и II группы**

Для оценки влияния показателей углеводного и липидного обмена на эластические свойства стенки артерий нами был проведен корреляционный анализ. У пациентов I группы были получены достоверные взаимосвязи между значением ЛПНП, уровнем глюкозы и индексом CAVI (рисунок 5 а,б).



**Рисунок 5 - Корреляционные связи между уровнем холестерина ЛПНП (а), уровнем глюкозы (б) и индексом САVI у больных I группы**

При анализе корреляционных связей между показателями суточного мониторинга АД и параметрами жесткости сосудистой стенки было установлено, что средние значения САД достоверно взаимосвязаны с индексом САVI ( $r=0,78$ ,  $p=0,01$ ).

Для оценки взаимосвязи между показателями жесткости сосудистой стенки и частотой пароксизмов аритмии у больных I группы был проведен корреляционный анализ. Выявлена положительная прямая зависимость между индексом САVI и частотой приступов ФП в течение месяца:  $r=0,61$  ( $p=0,001$ ).

Таким образом, у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены изменения жесткости сосудистой стенки в виде увеличения индекса САVI. Данные изменения жесткости были взаимосвязаны с антропометрическими показателями висцерального ожирения, уровнем САД и ДАД, плазменной концентрацией глюкозы и холестерина ЛПНП. У пациентов I группы обнаружены корреляционные взаимосвязи между значением индекса САVI и объемом ЛП.

### **Показатели системы матриксных металлопротеиназ у больных I и II группы**

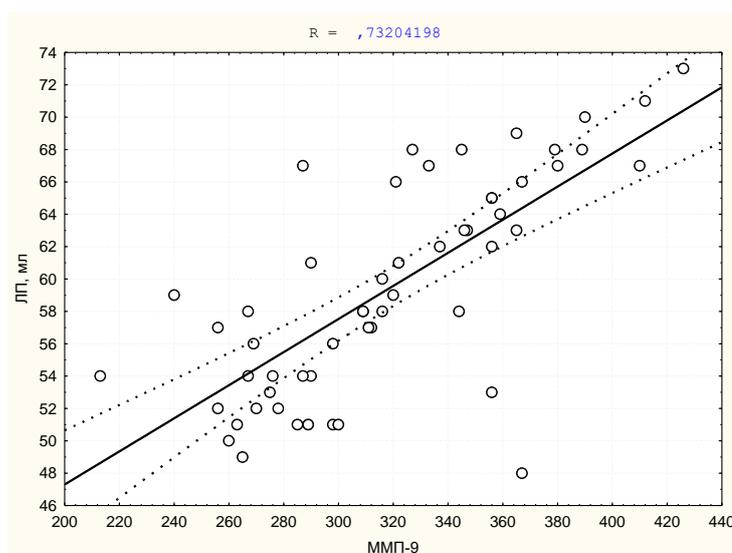
Достоверно более высокие значения ММП-9 были выявлены у пациентов основной группы -  $315,7 \pm 53,4$  нг/мл, чем у больных группы сравнения -  $220,9 \pm 54,7$  нг/мл ( $p=0,002$ ); плазменная концентрация ТИМП-1 составила  $185,3 \pm 42,2$  нг/мл и  $119,2 \pm 42,6$  нг/мл соответственно ( $p=0,007$ ) (таблица 4)

**Таблица 4 -Плазменные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у больных I группы и II группы**

Показатель	I группа	II группа	p
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	315,7±53,4	220,9±54,7	0,002
Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа, нг/мл	185,3±42,2	119,2±42,6	0,007

Плазменные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 увеличивались пропорционально повышению степени ожирения.

Для изучения взаимосвязи между плазменными концентрациями биохимических маркеров фиброза и показателями эхокардиографии нами был проведен корреляционный анализ. В основной группе выявлена корреляционная зависимость между уровнем ММП-9 и объемом ЛП (рисунок 6).



**Рисунок 6 - Корреляционная связь между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП у больных I группы**

Выявленная зависимость доказывает тесную взаимосвязь между биохимическими маркерами фиброза и структурными изменениями миокарда, возникающими при ожирении. Увеличение объема ЛП в I группе сопровождается появлением фиброза предсердной ткани, что приводит к формированию аритмогенного субстрата в миокарде.

## **Независимые маркеры появления пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением**

В нашем исследовании была оценена значимость антропометрических параметров, уровня АД, распространенности нарушений углеводного и липидного обмена, показателей эхокардиографии, параметров жесткости сосудистой стенки и уровня плазменных концентраций матриксных металлопротеиназ на вероятность возникновения пароксизмальной формы ФП при ожирении.

При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на развитие ФП у пациентов с ожирением обладали АГ, сахарный диабет, увеличение жесткости сосудистой стенки и увеличение плазменных значений ММП-9 (таблица 10).

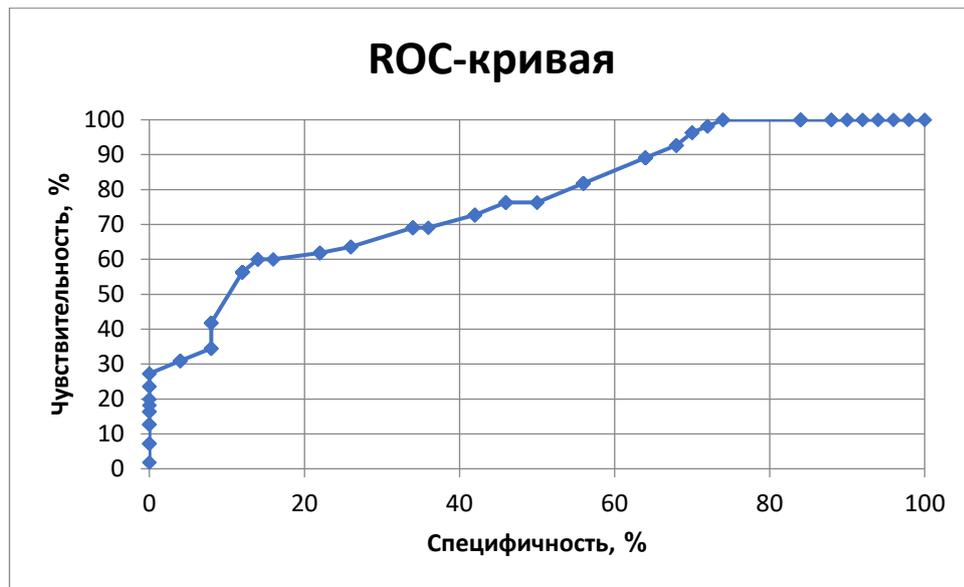
**Таблица 5 - Независимые маркеры возникновения ФП у пациентов с ожирением**

Параметры	ОШ	ДИ	p
Артериальная гипертензия	1,8	1,4-2,5	0,0008
Сахарный диабет	1,5	1,1-1,7	0,006
Увеличение жесткости сосудистой стенки	1,7	1,2-2,1	0,003
Увеличение уровня ММП-9, нг/мл	2,1	1,8-2,6	0,0001

\*-  $p < 0,05$

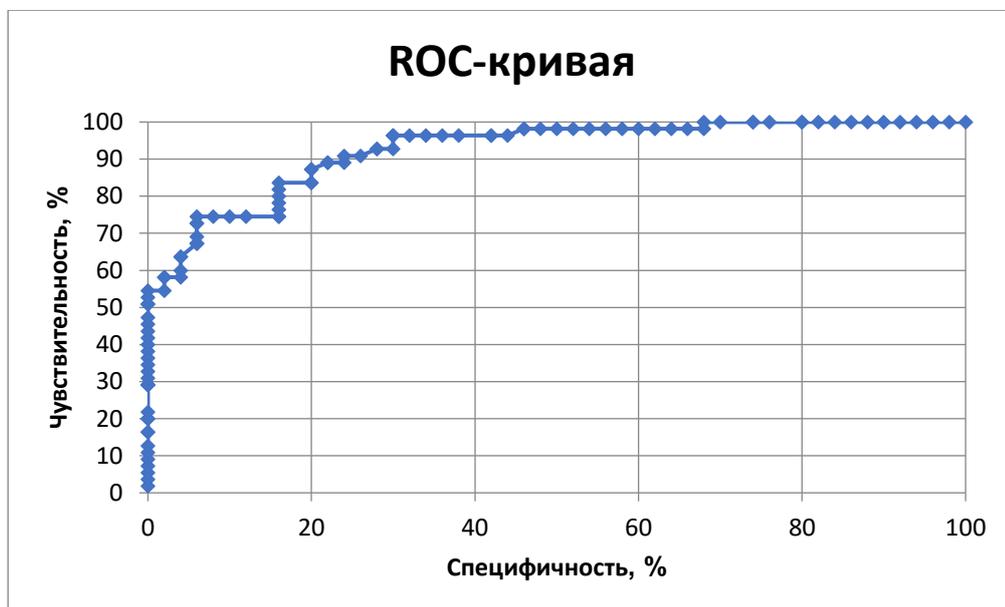
Таким образом, наличие АГ, сахарного диабета, увеличение жесткости сосудистой стенки и уровня ММП-9 являются независимыми маркерами наличия ФП у больных с ожирением.

Для определения пограничных значений индекса САVI был выполнен ROC-анализ. У больных с ожирением при увеличении индекса САVI более 8,2 можно с чувствительностью 60% и специфичностью 86% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП (рисунок 7).



**Рисунок 7 - ROC-кривая индекса CAVI для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением**

Высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладал показатель ММП-9 (AUC=0,92); чувствительность этого маркера составляет 74,5%, специфичность 94%. (рисунок 8).



**Рисунок 8 - ROC-кривая уровня ММП-9 в плазме крови для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением**

Таким образом, независимыми маркерами наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением являются наличие АГ, сахарного диабета, увеличение

жесткости сосудистой стенки и уровня ММП-9 в плазме крови. При увеличении индекса САVI более 8,2 можно с чувствительностью 60% и специфичностью 86% прогнозировать наличие ФП у больных с ожирением; при повышении плазменных концентраций ММП-9 более 285 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены более высокая распространенность АГ, нарушений углеводного и липидного обмена в сравнении с группой больных с ожирением без нарушений сердечного ритма. Обнаружена прямая зависимость между соотношением ОТ/росту и продолжительностью пароксизма ФП ( $r=0,64$ ) у больных I группы.

2. Увеличение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, свидетельствующее об изменении жесткости сосудистой стенки, выявлено у больных I группы в сравнении с пациентами II группы ( $p<0,05$ ). У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП обнаружена положительная прямая зависимость между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и объемом левого предсердия ( $r=0,41$ ).

3. У больных I группы увеличение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса было взаимосвязано с возрастанием систолического АД ( $r=0,65$ ), плазменных концентраций глюкозы ( $r=0,54$ ) и холестерина ЛПНП ( $r=0,34$ ).

4. Выявлено достоверное увеличение показателей системы матриксных металлопротеиназ (ММП-9 и ТИМП-1) у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП ( $p<0,05$ ). Повышение ММП-9 у больных I группы было взаимосвязано с увеличением объема левого предсердия ( $r=0,73$ ).

5. Интегральными маркерами развития пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением являются наличие АГ (ОШ 1,8, ДИ 1,4-2,5), сахарного диабета (ОШ 1,5, ДИ 1,1-1,7), увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 1,7, ДИ 1,2-2,1) и высокие значения ММП-9 (ОШ 2,1; ДИ 1,8-2,6). При увеличении сердечно-лодыжечного сосудистого индекса более 8,2 и ММП-9 более 285 нг/мл у

больных с ожирением можно прогнозировать появление пароксизмальной формы ФП.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с ожирением для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку уровня АД, глюкозы крови и исследование параметров жесткости сосудистой стенки.

2. В качестве дополнительного маркера для уточнения риска развития ФП у пациентов с ожирением можно использовать плазменную концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 превышающую 285 нг/мл.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Оганесян К.А.** Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Р.Г. Гатаулин, Н.В. Лобова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** 2019;18(4):109-114. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-109-114> [**Scopus**]
2. **Оганесян К.А.** Изменения жесткости сосудистой стенки у пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, Р.Г. Гатаулин, З.Б. Джафарова, Н.В. Лобова // XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ 2020: НАУКА НА СЛУЖБЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» (сборник тезисов), 11-12 марта 2020 года, г. Ярославль.
3. **Оганесян К.А.** Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, Р.Г. Гатаулин, Н.В. Лобова, З.Б. Джафарова // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** 2020;16(4):516-521. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-08-05> [**Scopus**] [**Web of Science**]

4. **Oganesyan K.** Anthropometric indicators of visceral obesity as predictors of atrial fibrillation / V. Podzolkov, A. Tarzimanova, R. Gataulin, N. Lobova // ESC Preventive Cardiology 2020, ESC365, online.
5. **Oganesian K.A.** Arterial stiffness changes in patients with obesity and atrial fibrillation / A.I. Tarzimanova, V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, M.V. Pisarev, R.G. Gataulin. // EHRA Essentials 4 You 2020, online.
6. **Oganesian K.A.** The role of epicardial fat tissue in atrial fibrillation onset in patients with hypertension / A. Tarzimanova, V.I. Podzolkov, M.V. Pisarev, R.G. Gataulin. // ESC Congress 2020. online.
7. **Оганесян К.А.** Влияние эпикардиальной жировой ткани на развитие фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзимонова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, Р.Г. Гатаулин // Кардиологический вестник, сборник тезисов «Кардиология на марше 2020: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция и 60-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России», 9-11 сентября 2020 г., г. Москва.
8. **Оганесян К.А.** Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзимонова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, Р.Г. Гатаулин, З.Б. Джафарова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** 2020;19(6):2707. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2707> [Scopus]
9. **Оганесян К.А.** Значение метаболических факторов в развитии фибрилляции предсердий при ожирении. / Подзолков В.И., Тарзимонова А.И., Брагина А.Е., Гатаулин Р.Г., Осадчий К.К. // **Лечебное дело.** 2021;2:72-76 <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12333>.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОТ/р – отношение окружности талии к росту

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография