

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Оганесян Каринэ Арсеновна

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

14.01.05 – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Тарзиманова Аида Ильгизовна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы.....	8
1.2. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при ожирении	16
1.3. Влияние ожирения на эластические свойства сосудистой стенки.....	22
1.4. Значение системы матриксных металлопротеиназ в диагностике фиброза миокарда.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	35
2.2. Дизайн исследования.....	41
2.3. Методы обследования пациентов.....	42
2.3.1. Оценка жесткости сосудистой стенки.....	42
2.3.2. Суточное мониторирование артериального давления.....	44
2.3.3. Эхокардиография.....	44
2.3.4. Исследование системы матриксных металлопротеиназ.....	45
2.4. Статистическая обработка результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Распространенность АГ и показатели суточного мониторирования артериального давления у больных I и II группы	47
3.2. Нарушения углеводного и липидного обмена у больных I и II группы	54
3.3. Показатели эхокардиографии у больных I и II группы.....	57
3.4. Изменения жесткости сосудистой стенки у больных I и II группы.....	60
3.5. Показатели системы матриксных металлопротеиназ у больных I и II группы	65

3.6. Независимые маркеры появления пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ожирение является растущей эпидемией, общая распространённость которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В России избыточную массу тела имеют более 24% населения [107]. Ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В настоящее время обсуждается роль ожирения в возникновении аритмий. Доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м^2 повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30% [123]. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Возникновение ФП ухудшает качество жизни пациентов и уменьшает продолжительность жизни [18]. 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 [18].

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 [60,78].

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. Результаты многочисленных клинических исследований дают основания утверждать, что увеличение жесткости сосудистой стенки способствует ремоделированию миокарда с развитием гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка [15, 92, 110, 137]. 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.

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

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.

Основные положения диссертации, 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.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную работу в терапевтическом и кардиологическом отделениях клиники факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4, в учебную работу на кафедре факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы доложены на Европейском конгрессе кардиологов (2020 гг.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2020), Европейской конгрессе по нарушениям сердечного ритма (2020 год), Московском международном форуме кардиологов и терапевтов (2019). Результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на заседании кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России 30 августа 2021 года (протокол № 1).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы

Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний в современном обществе. Высокая социальная значимость ожирения связана с значительным увеличением риска сердечно-сосудистой патологии и ухудшением прогноза [4].

Число пациентов с ожирением ежегодно увеличивается во всех странах мира, при этом наиболее высокая распространенность ожирения наблюдается в Северной Америке [35, 56]. Одно из первых мест по заболеваемости ожирением занимает США, где избыточный вес имеют более 30% населения, а ожирение диагностировано у 27% людей в популяции [44].

Большие эпидемиологические исследования доказали, что по распространенности ожирения Россия находится на девятнадцатом месте в мире. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ с участием более 25000 человек среднего возраста показали, что в России 29,7% страдают ожирением [7].

В настоящее время доказано, что ожирение способствует значительному увеличению роста сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологии желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, некоторых онкологических заболеваний [88, 96]. Избыточная масса тела у женщин сопряжена с высоким риском нарушения репродуктивной функции, осложнений беременности и родов и является независимым фактором риска материнской и неонатальной смертности [108].

Убедительно показано негативное влияние ожирения на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): у пациентов с избыточной массой

тела отмечается повышенная восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2, которая реализуется через лептинзависимые механизмы.

Продолжительность жизни пациентов с ожирением в среднем сокращается на 12–15 лет. Доказано, что ожирение способствует четырехкратному повышению риска смерти от сердечно-сосудистой патологии и в два раза увеличивает смертность от злокачественных онкологических заболеваний [71,72].

В ряде клинических исследований было показано, что увеличение массы тела способствует возникновению желудочковых нарушений сердечного ритма и значительно повышает вероятность внезапной сердечной смерти [17,22,36].

Одной из таких работ является исследование Alpert M.A. и соавт., которые доказали что увеличение индекса массы тела более 30 кг/м^2 способствует расширению полостей сердца, появлению недостаточности кровообращения и повышает число жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Число пациентов, умерших внезапно, было достоверно выше среди больных с ожирением [22].

В работе G.A.Gray и соавт. было продемонстрировано, что висцеральное ожирение является одним из важных факторов, повышающих риск внезапной сердечной смерти [36].

В последних рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ожирением эксперты предлагают выделять «метаболически здоровый» фенотип ожирения у пациентов, не имеющих других факторов сердечно-сосудистого риска. В крупном мета-анализе Kramer C.K. и соавт. было показано, что у 10–40% пациентов с избыточной массой тела нет повышения артериального давления, признаков дислипидемии и сахарного диабета [80]. Отсутствие вышеперечисленных факторов значительно снижает риск сердечно-сосудистой смертности, поэтому такой фенотип ожирения может быть назван относительно «здоровым».

В многоцентровом исследовании Bell J.A. и соавт. было обнаружено,

что у 10–27% лиц с нормальной массой тела выявляются инсулинорезистентность и дислипидемия. Авторы сделали вывод, что пациенты с ожирением, имеющие инсулинорезистентность, АГ или признаки дислипидемии составляют фенотип «метаболически нездорового» ожирения [32].

Избыточная масса тела ассоциирована с большим числом сердечно-сосудистых факторов риска: АГ, сахарным диабетом, синдромом обструктивного апноэ сна, дислипидемией. Доказано, что наличие тяжелых коморбидных заболеваний при ожирении значительно увеличивает риск развития разнообразных аритмий и нарушений проводимости. Вместе с тем, изолированное морбидное ожирение можно также рассматривать как независимый фактор риска возникновения патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе ФП [5,21].

Одним из важных факторов в возникновении ФП принадлежит метаболическим нарушениям. Сахарный диабет 2 типа у больных с ожирением вносит существенный вклад в формирование аритмогенного субстрата [48,58]. Известно, что при ожирении значительно повышается уровень инсулина, что обусловлено необходимостью поддержания метаболизма углеводов и жирных кислот на более высоком уровне. Инсулин обладает свойствами вазодилататора за счет способности подавлять потенциал-зависимый поток ионов кальция. Это приводит к стимуляции транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с образованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию Са-АТФ-азы, снижает уровень внутриклеточного кальция и сосудистого сопротивления [48]. Повышение глюкозы плазмы крови при ожирении нарушает указанные механизмы и приводит к повышению сосудистого сопротивления. Накопление конечных продуктов гликирования способствует увеличению экспрессии факторов роста фибробластов, что инициирует развитие миокардиального фиброза и увеличивает возбудимость предсердной ткани [58].

В работе Fantuzzi G. и соавт. было показано, что у больных с избыточной массой тела может возникнуть изменение химической составляющей рецепторов инсулина. Одним из наиболее значимых механизмов является фосфорилирование молекулы серина с развитием инсулинорезистентности. По мнению авторов этот процесс инициируется фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α), который избыточно продуцируется лейкоцитами жировой ткани [47].

Олейник О.А. и соавт. обнаружили, что у пациентов с ожирением к развитию инсулинорезистентности приводит снижение уровня адипонектина, изменение ферментов, расщепляющих липазу, уменьшение активности и общего числа бета-адренорецепторов, что приводит к нарушению обмена глюкозы и повышению толерантности к углеводам [9]. В данной работе было показано, что развитие инсулинорезистентности у тучных пациентов происходит на молекулярном уровне, способствует изменению внутриклеточных органелл и приводит к апоптозу и гибели кардиомиоцитов. Изменение структуры миокарда на молекулярном уровне способствует нарушению межклеточных контактов, электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и развитию ФП.

Goudis C. и соавт. в своей работе показали, что при ожирении происходит изменение структуры белка коннексина, который обеспечивает взаимодействие и контакт кардиомиоцитов, а также изменение активности вегетативной нервной системы на миокард способствуют развитию аритмий. Повышение уровня глюкозы и длительная декомпенсация сахарного диабета способствуют значительному изменению не только сосудистого ремоделирования, но и возникновению диабетической полинейропатии, которая часто наблюдается у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом. Развитие диабетической ангиопатии и полинейропатии приводят к формированию тяжелых фиброзных изменений миокарда, что определяет возникновение частых приступов ФП [59].

Развитие методов генетического типирования способствовало более глубокому пониманию процессов патологических изменений на молекулярном уровне при ожирении. Доказано влияние некоторых мутаций гена семейства RAS, возникающих при сахарном диабете и приводящих к значительному увеличению синтеза коллагена в миокарде.

Синдром обструктивного апноэ сна диагностируется у большинства больных с ожирением и в ряде случаев является фактором риска появления самых разнообразных аритмий.

Значение синдрома обструктивного апноэ сна в развитии ФП было продемонстрировано в исследовании Шкадовой М.Г. Авторы показали, что выраженное ожирение приводит к значительной гипоксии во время сна и является основным механизмом в развитии аритмий [16].

Наряду с тяжелой гипоксией была доказана важная роль гиперкапнии, которая возникает во время сна у больных с синдромом обструктивного сонного апноэ. Изменение парциального давления кислорода и повышение углекислого газа способствуют нарушению вегетативной регуляции, и изменяет электрофизиологические свойства предсердной ткани. Появление тяжелой гипоксии во время эпизода ночного апноэ провоцирует возникновение фокальной электрической активности устьев легочных вен, что является триггером для пароксизма ФП [136].

Можно предположить, что синдром обструктивного апноэ сна имеет несколько следующие механизмы аритмогенеза: гипоксия, гиперкапния, нарушение вегетативной регуляции и формирование электрической нестабильности миокарда.

Среди менее изученных факторов, предрасполагающих к развитию ФП при ожирении, относят нарушение липидного обмена [20,21]. В крупном исследовании Abed H.S. и соавт. было показано, что с повышением индекса массы тела (ИМТ) наблюдаются значительный рост распространенности дислипидемии [21]. У тучных пациентов повышение уровня триглицеридов плазмы крови сопровождается ростом свободных жирных кислот и

накоплением недоокисленных продуктов их метаболизма в миокарде. Наряду с имеющимися изменениями обмена углеводов появление дислипидемии при ожирении способствует значительному прогрессированию сосудистых изменений.

В настоящее время имеются неоспоримые доказательства о влиянии свободных жирных кислот на появление различных нарушений сердечного ритма и позитивной роли омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти.

В исследовании Khawaja O. и соавт. были показаны аритмогенные эффекты свободных жирных кислот [75]. При обследовании большой популяции пациентов с ожирением авторы доказали, что увеличение в плазме крови свободных жирных кислот способствует инициации процессов перикисного окисления липидов и значительному повреждению мембран клеток.

В работе Gizurarson S. и соавт. была продемонстрирована взаимосвязь между развитием дислипидемий и частотой возникновения пароксизмов ФП. Интересным выводом работы стало утверждение исследователей, что частота и продолжительность пароксизмов аритмии может быть взаимосвязано с типом возникшей дислипидемии [55].

К молекулярным механизмам появления ФП при ожирении относят возникновение системного воспаления [52,94,99,105]. По мнению некоторых исследователей, ожирение можно рассматривать как состояние «хронического воспаления». Имеющаяся взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления.

Появление признаком «хронического воспаления» при ожирении значительно повышает вероятность эндотелиальной дисфункции и сосудистых повреждений. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) [99,105].

В работе Mahajan R. и соавт. было показано, что ожирение сопровождается значительным увеличением объема ЭЖТ [94]. У пациентов с висцеральным ожирением происходит накопление жировой ткани в миокарде путем его синтеза клетками-предшественницами и при перемещении из ЭЖТ. Эти изменения возникают при экспрессии генов миокарда предсердий. Появление жировой инфильтрации миокарда приводит в последующем к нарушению межклеточного взаимодействия, изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани и развитию фиброза.

При проведении магнитно-резонансной томографии сердца пациентам с ожирением во Фрамингемском исследовании было установлено, что увеличение объема ЭЖТ сопровождалось увеличением размеров левого предсердия и способствовало появлению и длительному персистированию ФП [52].

Большой вклад в появление ФП при ожирении вносят гуморальные факторы, которые синтезируются макрофагами и адипоцитами ЭЖТ [30,39]. Известно, что макрофаги ЭЖТ секретируют большое количество провоспалительных цитокинов, оказывающих местное аритмогенное действие на миокард предсердий. Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в ЭЖТ гораздо выше, чем в висцеральной жировой ткани иной локализации [53,54,77]. Макрофаги ЭЖТ способны синтезировать С-реактивный белок (СРБ), миелопероксидазу, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- α), трансформирующий фактор роста (ТФР), белки теплового шока (HSP) [89,97,120].

Проведенные экспериментальные и клинические исследования доказывают негативное влияние провоспалительных цитокинов на развитие ФП. В работе Choi E. K. и соавт. было показано, что у мышей с повышенной экспрессией ФНО- α риск развития ФП значительно возрастал [41]. Hu Y.F. и соавт. оценивали влияние провоспалительных цитокинов на развитие ФП в эксперименте на собаках. В данной работе было показано, что увеличение концентраций ИЛ, ТФР и ФНО- α значительно повышает риск развития ФП, а

назначение ингибитора ФНО- α инфликсимаба предотвращает появление аритмии [67].

В исследовании Girerd N. и соавт. было показано, что у пациентов с ожирением повышение уровня СРБ и миелопероксидазы увеличивает риск развития послеоперационной ФП [54]. Доказано, что концентрация миелопероксидазы в ткани предсердий у больных с ФП достоверно выше, чем у пациентов без аритмии [119].

Одним из перспективных направлений современной кардиологии является изучение влияния белков теплового шока на состояние сердечно-сосудистой системы [65,68]. Синтезируются белки теплового шока во всех ядерных клетках, а увеличение их экспрессии происходит при любых стрессовых воздействиях (воспалении, гипоксии, интоксикации). Доказано, что повышение синтеза белков теплового шока наблюдается и при ожирении. Обсуждается влияние некоторых белков теплового шока на патогенез ФП через модуляцию секреции цитокинов [37,38,85].

Таким образом, ожирение является одним из наиболее значимых факторов риска развития ФП. Среди механизмов воздействия жировой ткани на миокард предсердий выделяют метаболические нарушения, синдром обструктивного сонного апноэ, нарушения липидного обмена, воспаление.

1.2.Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при ожирении

Ожирение связано с различными гемодинамическими изменениями, которые приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы: появлению АГ, гипертрофии и дилатации камер сердца, аритмий, ХСН [23-25]. Эти изменения наиболее выражены у пациентов со значительным увеличением веса, но могут возникать и при легкой или умеренной степени ожирения.

Избыточное накопление жира приводит к увеличению общего объема крови и способствует возрастанию общего периферического сосудистого

сопротивления. У большинства людей с ожирением эти изменения способствуют увеличению сердечного выброса и увеличению индекса массы миокарда левого желудочка.

Системные, нейрогормональные и метаболические изменения, связанные с ожирением могут приводить не только к ГЛЖ, но и способствовать развитию диастолической дисфункции ЛЖ, а в ряде случаев и формированию его систолической недостаточности [23-25]. ГЛЖ способствуют повышению давления в ЛП и формированию легочной гипертензии, которая диагностируется при тяжелой степени ожирения [82,103].

Вторым механизмом формирования легочной гипертензии при ожирении считают гипоксию и гиповентиляцию, возникающие при выраженном морбидном ожирении и появлении синдрома обструктивного сонного апноэ. Легочная гипертензия в сочетании с повышенным сердечным выбросом способствует увеличению и гипертрофии правого желудочка (ПЖ), развитию его диастолической недостаточности и увеличению правого предсердия. Сердечная недостаточность, обусловленная полностью или преимущественно тяжелым ожирением, называется кардиомиопатией ожирения [23].

В исследовании Movahed M.R. и соавт. было показано, что у больных с тяжелой степенью ожирения в большинстве случаев диагностируется увеличение ЛП [103]. Однако в этом исследовании не был оценен вклад сопутствующих заболеваний, таких как АГ и ИБС, которые потенциально могут способствовать дилатации ЛП.

Alpert M.A. и соавт. доказали, что распространенность дилатации ЛП у лиц с избыточной массой тела и ожирением взаимосвязана не только с тяжестью и продолжительностью ожирения, но и наличием АГ. Авторы предположили, что ремоделирование ЛП является важным предрасполагающим фактором в развитии ФП у пациентов с ожирением [22-25].

В 10-летнем проспективном исследовании MONICA/KORA ожирение и АГ были идентифицированы как независимые предикторы увеличения ЛП [126]. После корректировки на возраст и пол авторы сделали вывод, что ожирение оказалось более мощным предиктором увеличения ЛП, чем даже АГ.

В исследовании Tsang T.S., включавшего 3248 пациентов с пароксизмальной ФП, было установлено, что ИМТ и объем ЛП могут использоваться как предрасполагающие факторы в прогрессировании ФП от пароксизмальной к перманентной форме [131]. Необходимо отметить, что продолжительность наблюдения за пациентами в этом исследовании составила 21 год.

Среди лиц с ожирением АГ наблюдается в 5-6 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. В исследовании Daugherty S.L., было показано, что более чем у 60% пациентов с АГ было диагностировано ожирение [42]. Согласно результатам масштабного исследования NHANES, распространенность АГ среди пациентов с ИМТ более 30 кг/м² приближается к 40% [26].

В настоящее время имеется много гипотез, о причинах развития АГ при ожирении, к которым относят высокую активность симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); гиперлиптемию и дисфункцию эндотелия. АГ способствует увеличению объема ЛП. Это связано в первую очередь с развитием ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ.

Установлено, что при ожирении значительно повышается уровень катехоламинов в плазме крови, что способствует увеличению ригидности сосудистой стенки и прогрессированию дисфункции эндотелия [3]. Снижение веса уменьшает симпатическую активность.

В рандомизированном клиническом исследовании NAS при обследовании пациентов с ожирением была выявлена взаимосвязь между увеличением ИМТ уровнем катехоламинов в плазме крови, что приводило к значительному увеличению частоту сердечных сокращений, повышало

возбудимость предсердной ткани и увеличивало риск развития ФП. Данная работа доказывает значимую роль ожирения на возникновение ФП [63].

В работе Chen W. и соавт. было показано, что большой вклад в возникновение АГ оказывает высокая активность вегетативной почечной иннервации [40]. Безусловно активация симпато-адреналовой нервной системы при ожирении является одним из наиболее значимых звеньев патогенеза АГ.

При ожирении наблюдается выраженная активация РААС, значительно повышается уровень альдостерона, происходит нарушение механизмов регуляции работы всех звеньев РААС [79]. Компоненты РААС напрямую влияют на изменение транспорта ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита. Ангиотензин II инициирует активацию кальциевых каналов L-типа, аналогичные изменения транспорта ионов кальция происходят при увеличении концентрации альдостерона. Изменение потока ионов по кальциевым каналам L-типа приводит к укорочению потенциала действия, высокой возбудимости тканей предсердий и появлению ФП [111].

Одним из наиболее важных патологических механизмов влияния РААС на электрофизиологические свойства предсердной ткани можно считать изменение функции ионных каналов. В ряде работ была доказана способность ангиотензина II приводить к нарушению транспорта ионов натрия и калия в кардиомиоцитах, что приводит к изменению электрофизиологических свойств миокардиальной ткани [111].

В фундаментальных исследованиях было доказано, что повышение уровня ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей [138]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП. Активация РААС при ожирении играет ведущую роль в развитии структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий и возникновению ФП.

Высокая активность РААС повышает синтез коллагена, способствует

появлению значимых фибротических изменений ткани миокарда и появлению признаков ХСН. Ключевую роль в развитии структурных поражений миокарда отводят повышению синтеза альдостерона, который индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и способствует значительному увеличению фиброза. Прогрессирование фиброзных изменений в предсердиях можно считать основным фактором аритмогенеза. Возникает порочный круг, в котором сочетание структурных изменений миокарда с электрофизиологическим ремоделированием приводит к появлению и длительному персистированию ФП. Доказано значение генетических факторов в развитии высокой активности РААС при ожирении: появление мутаций в гене RAS способствует активации различных протеинкиназ и высокой активности фибробластов.

Помимо влияния ангиотензина II на проницаемость ионов натрия и калия, описаны его эффекты на угнетение тока ионов кальция внутрь кардиомиоцитов. Значительное увеличение содержания кальция в межклеточном пространстве также приводит к формированию тяжелых фибротических процессов и индуцирует синтез коллагена.

Определенную роль в появлении АГ у пациентов с ожирением играет нарушение системы натрийуретических пептидов [121]. В работе Wang и соавт. было доказано, что увеличение степени ожирения сопровождалось уменьшением содержания натрийуретических пептидов [132].

Интересные результаты были получены в продолжении данной работы, где было показано значение генетического полиморфизма жировой ткани, обеспечивающего синтез натрийуретических пептидов [133].

Еще одним из наиболее значимых факторов, вносящих вклад в развитие АГ при ожирении, считают значительное увеличение уровня лептина в плазме крови. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что увеличение степени ожирения значительно повышает уровень лептина в плазме крови, которое опосредовано большим числом секретирующих адипоцитов. Большой объем висцеральной жировой ткани обеспечивает высокий уровень лептина плазмы крови [93,113].

Основной мишенью действия лептина является центральная нервная система. Высокий уровень лептина способствует увеличению концентрации нейропептидов, отвечающих за пищевое поведение человека и его аппетит. Лептин увеличивает активность симпатической нервной системы, способствует повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови [57].

Abed S.H. и соавт. показали, что в экспериментальной модели ожирения на овцах увеличение объема ЛП сопровождается повышением концентрации трансформирующего фактора роста, воспалительной инфильтрации, что значительно увеличивает степень фиброза миокарда ЛП [20]. Ожирение у овец в эксперименте возникало через 8 недель высококалорийной диеты, при проведении электрофизиологического обследования были выявлены значительные изменения электрофизиологических свойств миокарда предсердий, что приводило к увеличению спонтанной и индуцированной ФП. Авторы сделали вывод, что увеличение массы тела способствует не только структурному ремоделированию предсердий, но и развитию их электрофизиологического ремоделирования и возникновению ФП.

Аналогичные результаты были получены в работе Mahajan R. и соавт. При проведении гистологического исследования у овец, перенесших стойкое ожирение в течение 72 недель, была обнаружена инфильтрация прилегающего миокарда предсердий эпикардальным жиром [95]. Эндокардиальное картирование выявило значительное укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий, замедление проводимости и повышение возбудимости предсердной ткани. По мнению авторов ожирение способствует важным электрофизиологическими изменениями ткани предсердий, которые формируют аритмогенный субстрат и инициируют развитие ФП [141].

Таким образом, увеличение массы жировой ткани сопровождается увеличением общего сосудистого сопротивления и сердечного выброса. Центральным звеном ремоделирования сердечно-сосудистой системы при

ожирении можно считать появление АГ, с последующим развитием ГЛЖ и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, которая является непосредственной причиной увеличения размеров полости ЛП и формирования фиброза предсердной ткани с развитием ФП.

1.3. Влияние ожирения на эластические свойства сосудистой стенки

Одним из наиболее важных звеньев патогенеза в формировании сердечно-сосудистых осложнений при ожирении является появление сосудистого ремоделирования.

К наиболее простым и доступным способам оценки сосудистого русла относят определение жесткости сосудистой стенки, данные методы включены в современные рекомендации по диагностике и лечению АГ, обсуждается их значение и в диагностике ангиопатии при сахарном диабете.

В исследовании J.J. Toto-Moukouo и соавт. было показано, что у пациентов с ожирением жесткость сосудистой стенки, которая оценивалась по показателю скорости распространения пульсовой волны, была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным весом [141]. Скорость распространения пульсовой волны не зависела от возраста и гендерных различий больных, у большинства пациентов была диагностирована АГ.

Интересные результаты о влиянии ожирения на эластичность сосудистой стенки были выявлены в исследовании J. Ott и соавт. [112]. В эксперименте принимали участие здоровые добровольцы, которым была назначена высококалорийная диета для увеличения веса. Увеличение массы тела на 5 кг за короткий промежуток времени приводило к достоверному повышению жесткости сосудистой стенки. При соблюдении строгой диеты и снижении веса до нормальных значений выявленные изменения жесткости сосудистой стенки полностью нивелировались. Авторы пришли к выводу, что увеличение массы тела у здоровых людей может сопровождаться увеличением жесткости сосудистой стенки. Наиболее выраженные изменения жесткости

сосудистой стенки наблюдались у пациентов с висцеральным ожирением при повышении соотношения объема талии к объему бедер.

В нескольких клинических исследованиях было продемонстрировано влияние висцерального ожирения на изменение тонуса сосудистой стенки. Среди факторов, влияющих на тонус сосудистой стенки при ожирении, наиболее значимым считают метаболические нарушения и гипергликемию. Появление сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением способствует возникновению диабетической ангиопатии как сосудов микроциркуляторного русла, так и в артериях среднего калибра.

I. Ferreira и соавт. изучали изменение жесткости сосудистой стенки в большой группе пациентов [50]. Проводилась оценка скорости распространения пульсовой волны и оценивалась жесткость сосудистой стенки артерий среднего и крупного калибра. При обследовании 336 больных было выявлено, что наличие висцерального ожирения способствует увеличению скорости распространения пульсовой волны, что свидетельствует о повышении ригидности сосудистой стенки и снижении ее эластичных свойств.

Результаты большинства клинических исследований убедительно доказывают, что повышение массы тела и увеличение показателей висцерального ожирения (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) являются общепризнанными факторами риска увеличения жесткости сосудистой стенки без других факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидных состояний [27,117,127]. Увеличение жесткости сосудистой стенки при ожирении можно рассматривать как синдром раннего сосудистого старения, который лежит в основе ремоделирования не только сосудистого русла, но и всей сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время получены доказательства различных факторов, участвующих в повреждении сосудистого русла при ожирении. К наиболее значимым относят высокое содержание свободных жирных кислот, которые образуются из жировых клеток – адипоцитов и могут накапливаться в

различных органах и тканях. Следующий важный механизм развития сосудистой резистентности при ожирении – инсулинорезистентность. Ее появление при ожирении приводит к высокому содержанию глюкозы плазмы крови и значительному повышению инсулина. Изменение тонких механизмов регуляции уровня глюкозы и развитие гиперинсулинемии способствует значительной реабсорбции натрия, перегрузке объемом сосудистого русла, вазоконстрикции и развитию эндотелиальной дисфункции [26,31,129]. Повышение уровня глюкозы плазмы крови приводит к изменению структуры гладкомышечных клеток сосудистой стенки, значительному повышению синтеза коллагена и фиброзу, все компоненты данных изменений способствуют увеличению жесткости сосудистой стенки [29,49,119].

Не менее важным механизмом, приводящим к увеличению жесткости сосудистой стенки, является повышение синтеза триглицеридов и атерогенных липопротеидов печенью при повышении концентрации свободных жирных кислот [98]. Развитие нарушений липидного обмена при ожирении способствует развитию и быстрому прогрессированию атерогенеза.

Разнообразные изменения сосудистой стенки, включающие эндотелиальную дисфункцию, появление выраженного воспаления и апоптоз клеток эндотелия возникают в ответ на повышение содержания свободных жирных кислот в различных тканях. Кроме того доказано, что высокий уровень свободных жирных кислот значительно снижает чувствительность клеток к инсулину и способствует инсулинорезистентности [69,114].

В исследовании Pils S. было показано, что высокие значения свободных жирных кислот могут использоваться для стратификации риска внезапной сердечной смерти [114].

В работе Mathieu P. и соавт. было показано, что у пациентов с ожирением наиболее часто отмечается дислипидемия с повышением триглицеридов и апополипротеина E [98]. Достоверное увеличение данных показателей приводит к повышению скорости пульсовой волны и свидетельствует о возникновении жесткости сосудистой стенки.

Большое число клинических исследований доказывает неоспоримую роль нарушений липидного обмена в развитии повреждений сосудистой стенки при ожирении [125]. Новым трендом современной кардиологии является оценка уровня различных аполипопротеидов, наряду с изменением рутинных показателей липидного обмена – триглицеридов, липопротеидов и изучения их вклада в процесс атерогенеза [10,109].

Жировая ткань вырабатывает большое число адипоцитокинов, ряд из которых обладают атерогенными свойствами и также приводят к возникновению серьезных изменений сосудистого русла. Повышение уровня некоторых адипоцитокинов тесно взаимосвязаны с нарушениями липидного обмена [11].

Одним из наиболее изученных адипоцитокинов является адипонектин. Имеются противоречивые данные о механизмах влияния адипонектина на сосудистую стенку. Доказано, что увеличение плазменной концентрации адипонектина способствует росту липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов [81]. В ряде работ было показано, что у пациентов с висцеральным ожирением концентрация адипонектина может снижаться, были установлены обратные взаимосвязи между толщиной сосудистой стенки и плазменной концентрацией адипонектина [81].

По мнению некоторых исследователей адипонектин имеет обратные эффекты, чем резистин и лептин. Повышение адипонектина препятствует развитию дисфункции эндотелия, снижает оксидативный стресс, может стимулировать синтез некоторых вазодилататоров, в том числе NO-синтетазы [102]. Было доказано позитивное влияние адипонектина на липидный спектр и способность уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [102].

Проведенные фундаментальные исследования доказывают роль резистина в поражении сосудистой стенки при ожирении. Berg A.H. и соавт. продемонстрировали усиление экспрессии резистина адипоцитами при ожирении и появлении инсулинорезистентности [33]. В ряде клинических

исследований также было показано негативное влияние резистина на эластичность сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом [114,139].

При обследовании большой группы пациентов в исследовании M.P. Reily и соавт. [116] было установлено, что повышение содержания резистина в плазме крови было взаимосвязано с тяжестью коронарного атеросклероза.

В работе A. Kunnary и соавт. [83] была оценена толщина сосудистой стенки сонных артерий с помощью доплерографии и ее зависимость от уровня резистина плазмы крови. Авторы сделали вывод, что нет взаимосвязи между содержанием резистина в плазме крови и толщиной сосудистой стенки.

Известны некоторые негативные эффекты резистина на сосудистую стенку: повышение тонуса сосудистой стенки, стимуляция выработки провоспалительных цитокинов и эндотелиальных факторов вазоконстрикции, миграция гладкомышечных клеток сосудистого русла. Доказана роль резистина в индукции синтеза интерлейкинов и фактора некроза опухоли [83,116].

Ожирение способствует также более высокому содержанию амилоида А и провоспалительных цитокинов. Доказано, что уменьшение ИМТ приводит к значительному снижению уровня сывороточного амилоида А и воспалительных цитокинов в плазме крови.

Одним из ключевых факторов возникновения аритмий при ожирении можно считать ремоделирование сердечно-сосудистой системы, которое начинается от изменений микроциркуляторного русла, изменений жесткости артерий среднего и крупного калибра до возникновения структурных изменений полости предсердий и ее фиброза.

Одним из наиболее крупных метаанализов, доказывающих взаимосвязь между повышением жесткости стенки артерий с риском возникновения аритмий, стал анализ исследования LIFE. При обследовании большого числа пациентов было показано, что изменение ригидности сосудистой стенки достоверно увеличивали вероятность появления новых эпизодов ФП [84].

В исследовании Drager L.F. и соавт. (2010 год) было показано, что повышение жесткости сосудистой стенки взаимосвязано с увеличением объема левого предсердия [46].

В арсенале современного врача имеется много неинвазивных методов оценки структуры и функции сосудистой стенки. Определение жесткости сосудистой стенки может использоваться для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.

К наиболее современным методам оценки жесткости сосудистой стенки относят определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса - CAVI (cardio-ankle vascular index) [6,51], основанный на параметре жесткости β . Данный метод имеет значительное преимущество, его можно применять у пациентов с любыми значениями АД, так как наличие АГ не искажает показатели жесткости сосудистой стенки. Увеличение CAVI свидетельствует о повышении ригидности сосудистой стенки.

В работе Kawada T. и соавт. было показано, что значения CAVI у пациентов ожирением возрастало при увеличении возраста, АГ и дислипидемией. Авторы также отметили гендерные различия индекса CAVI: у мужчин значения сердечно-лодыжечного индекса были выше [73].

В исследовании Dobsak P. и соавт. было обнаружено повышение сердечно-лодыжечного индекса у больных с дислипидемией [45].

Одним из наиболее важных факторов риска, приводящих к увеличению индекса CAVI считают АГ. В работе Tanisawa K. при обследовании больных с АГ отмечали повышение сердечно-лодыжечного индекса при низкой толерантности к физической нагрузке [128]. Результаты некоторых клинических исследований доказывают тесную взаимосвязь между значением CAVI и массой миокарда левого желудочка [122].

В ряде работ было показано возрастание индекса CAVI при нарушениях углеводного обмена. Доказана прямая сильная зависимость между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и уровнем гликированного гемоглобина [62,70]. Авторы отмечают, что прием лекарственных препаратов и достижение

целевых значений гликированного гемоглобина приводит к нормализации значений индекса сосудистой жесткости [70].

Результаты большинства исследований показали, что у больных сахарным диабетом увеличение индекса САVI взаимосвязано с кальциевым индексом коронарных артерий, выраженностью периферического атеросклероза и диабетической ангиопатией [62,76,100].

В исследованиях Miyashita Y. И соавт. отмечено положительное влияние приема гипогликемических препаратов, статинов и гипотензивных препаратов на индекс САVI у больных с СД [101].

Таким образом, результаты последних исследований доказывают значимую роль ожирения в развитии жесткости сосудистой стенки. Однако в современной медицинской литературе нет работ, в которых оценивается влияние жесткости сосудистой на развитие ФП при ожирении.

1.4.Значение системы матриксных металлопротеиназ в развитии фиброза миокарда

Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП участвуют в пролиферации, миграции и запрограммированной гибели клеток [104]. Фрагменты матричных белков образуют биологически активные молекулы - «матрикины», которые стимулируют образование соединительной ткани в различных органах и тканях. Доказано, что некоторые типы ММП в избыточном количестве продуцируются при АГ, ИБС, ХСН [64,66,106,128].

Клинические исследования, проведенные в последние годы, доказывают важную роль фиброза миокарда в развитии нарушений сердечного ритма. При проведении морфологических исследований было доказано, что уменьшение числа жизнеспособных кардиомиоцитов с появлением диффузного отложения коллагена способствуют изменениям жесткости предсердий и желудочков. Фиброз миокарда возникает при значительном преобладании процесса синтеза

коллагена над его распадом. При развитии большой площади замещения миокардиальной ткани коллагеном значительно уменьшается растяжимость миокарда. При развитии гипертрофии левого желудочка и увеличении массы миокарда наблюдается снижение коллагена III типа и замещение его коллагеном I типа. Для последнего характерно снижение эластичности и возникновение более плотного матрикса [8]. Снижение эластических свойств левого желудочка вследствие появления большого содержания коллагена I типа определяет появление клинической картины диастолической сердечной недостаточности [104].

Наиболее достоверным исследованием, доказывающим выраженность миокардиального фиброза, является биопсия миокарда, однако в рутинной клинической практике применение этого метода крайне затруднено.

В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [64,66].

ММП являются одними из наиболее распространенных эндопептидаз, основной функцией которых является регуляция синтеза и распада компонентов соединительной ткани. ММП играют большую роль в ремоделировании межклеточного матрикса различных органов. В настоящее время доказано значение некоторых ММП в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы [135].

Наряду с ММП на состояние межклеточного матрикса оказывают влияние и их тканевые ингибиторы, которые сдерживают активность ММП. Синтез всех компонентов системы ММП происходит с участием как кардиомиоцитов, так и фибробластов [128].

ММП 1 типа (коллагеназа) участвует в расщеплении коллагена и ремоделировании различных органов. Коллагеназа обладает рядом позитивных свойств. Высокая активность ММП-1 снижает пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз, замедляет рост злокачественных

новообразований и ангиогенез. В ряде исследований была показана способность коллагеназы влиять на уровень цитокинов [128].

В норме ММП содержатся в лизосомах, их активность в цитоплазме клеток значительно ограничена. Распад белков внутри клеток происходит в лизосомах, транспорт белков внутрь лизосом осуществляется с помощью эндоцитоза. При повреждении мембраны клеток ММП попадают в межклеточное пространство, где и происходят основные протеолитические процессы. Повреждение клеток возникает в различных органах и тканях, и в большинстве случаев связано с патологическими процессами [104].

Не менее важную роль в формировании фибротических процессов играют тканевые ингибиторы ММП. Тканевые ингибиторы способны взаимодействовать с ММП различных видов, приводя к изменению их химической структуры и уменьшая активность их протеолитических свойств. В норме наблюдается равновесие системы ММП и их тканевых ингибиторов, изменение соотношения ММП и ТИМП приводят к изменению компонентов межклеточного матрикса, появлению коллагена и ремоделированию органов [66].

Повышение одновременно уровня ММП и ТИМП в плазме крови свидетельствует об относительной компенсации протеолитических процессов, значительное повышение ММП и дефицит ТИМП могут считаться признаком тяжелых фибротических изменений и являются маркером декомпенсации большинства патологических процессов [104].

В настоящее время описано множество различных видов ММП и их ТИМП, некоторые ТИМП способны необратимо ингибировать ММП конкретного вида, различие структуры ММП определяет их активность в разных органах и тканях.

Одной из наиболее хорошо изученных протеаз является ММП-9, или желатиназа В, которая регулирует патологические процессы ремоделирования миокарда. ММП-9 играет главную роль в деградации внеклеточного матрикса при различных физиологических и патофизиологических процессах. ММП-9

секретируется большим количеством клеток: кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами, макрофагами и фибробластами.

Впервые значение ММП-9 как одного из новых маркеров фиброза миокарда было показано S. Blankenberg и соавт. При обследовании пациентов с ХСН авторы сделали вывод, что высокие значения плазменных концентраций ММП-9 наблюдались у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией миокарда. Средняя продолжительность жизни пациентов с высокими значениями ММП-9 была достоверно ниже, чем у больных с ее нормальными значениями [34].

В ряде других работ была показана связь желатиназы с другими биохимическими маркерами, определяющими высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Значения ММП-9 возрастали при повышении уровня С-реактивного белка и фибриногена плазмы крови [74].

I.V. Squire и соавт. доказали, что увеличение содержания ММП-9 взаимосвязано с увеличением объема и снижением инотропной функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда. Оценив количественный уровень ММП-9 в течение 5 дней после инфаркта миокарда у 60 пациентов, авторы пришли к выводу, что уровень ММП-9 позволяет определить характер ремоделирования миокарда [124].

В настоящее время описаны два основных механизма воздействия желатиназы на зону некроза после перенесенного инфаркта миокарда. Во-первых, ММП-9 повышает активность цитокинов, разрушает внеклеточный матрикс и является основным ферментом, регулирующим постинфарктное ремоделирование [135]. Во-вторых, желатиназа уменьшает фагоцитоз макрофагов, что приводит к длительному персистированию воспаления и способствует дилатации полости левого желудочка [43].

К дополнительным свойствам ММП-9 можно отнести ее влияние на остеопонтин, при расщеплении которого активируется миграция фибробластов в зону некроза сердечной мышцы и скорость формирования

плотного соединительно-тканного рубца значительно повышается. Данное свойство ММП-9 можно считать позитивным [90].

В некоторых работах изучались свойства не только ММП-9, но и ММП-2. Было показано, что данные желатиназы разрушают коллаген 1 и 3 типа и могут изменить не только межклеточное содержание соединительной ткани, но и содержание внутриклеточных белков. Одной из отличительных свойств ММП-9 является ее способность разрушать коллаген сосудистой стромы, в том числе изменять жесткость и растяжимость стенки коронарных артерий [1].

В исследовании S. Yasmin и соавт. было показано, что ММП-9 может расщеплять эластин артериальных стенок, увеличивает жесткость артерий крупного и среднего калибра и увеличивает значение артериального давления [18].

Высокое значение ММП-9 в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы была показана в работе Rugmani P.I. и соавт. [120]. На большом клиническом материале авторы доказали, что способность желатиназы влиять на сосудистый тонус приводит к возникновению атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС и ХСН. ММП-9 воздействуя на различные цитокины, приводит к снижению активности лейкоцитов и уменьшению разрушения коллагена.

Основным тканевым ингибитором ММП-9 является ТИМП-1. В некоторых работах также была продемонстрирована высокая прогностическая значимость данного показателя в отношении исходов сердечно-сосудистых событий.

В работе Cavusoglu E. И соавт. была изучена взаимосвязь между плазменными значениями ТИМП-1 и смертностью от сердечно-сосудистой патологии. При проспективном наблюдении за пациентами было показано, что снижение уровня ТИМП-1 в плазме крови сопровождалось повышением риска смерти в ближайшие 2 года [47].

Снижение плазменной концентрации ТИМП-1 приводил к увеличению объемов камер сердца и уменьшению фракции выброса левого желудочка [140].

Одной из наиболее важных величин при оценки системы матриксных металлопротеиназ является соотношение ММП-9 к ТИМП-1. Нарушение оптимального баланса в системе приводит к развитию быстро прогрессирующего ремоделирования камер сердца.

Одновременное повышение ММП-9 и ТИМП-1 приводит к избыточному синтезу коллагена и характеризует появление диастолической сердечной недостаточности. Значительное повышение ММП-9 и дефицит ТИМП-1 способствует избыточному разрушению внеклеточного матрикса и развитию систолической сердечной недостаточности [2].

Имеется небольшое количество исследований, в которых изучалось влияние ожирения на активность системы матриксных металлопротеиназ. Ряд исследователей считают, что изменение концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ожирением приводит к появлению признаков ХСН.

В работе Luizon MR и соавт. было показано, что у пациентов с ожирением уровень ММП-9 и соотношение ММП-9/ТИМП-1 были значительно выше, чем в контрольной группе [61]. Наиболее высокие плазменные концентрации ММП-9 наблюдались у больных с «метаболически активным ожирением», при возникновении гипергликемии, гиперхолестеринемии и АГ. Авторы сделали вывод, что изменение активности системы матриксных металлопротеиназ у больных с ожирением взаимосвязано с появлением компонентов метаболического синдрома.

В исследовании Grzechocińska В. и соавт. увеличение плазменных концентраций ММП-9 наблюдалось у женщин репродуктивного возраста с ожирением и было прямо пропорционально ИМТ [86].

В ряде исследований было продемонстрировано, что значительное увеличение массы эпикардальной жировой ткани способствуют формированию фиброза предсердий и повышает соотношение ММП-9 к

ТИМП-1. При этом у пациентов с ожирением и сахарным диабетом возрастание плазменных концентраций ММП-9 наблюдалось достоверно чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Маркерами фиброза предсердной ткани считают повышение плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1. Обсуждает значение ММП-9 и ТИМП-1 в развитии ФП. В исследовании Lewkowicz J. и соавт. увеличение уровня ММП-9 наблюдалось у пациентов с персистирующей формой ФП и повышало вероятность рецидива ФП после кардиоверсии. Авторы выявили корреляционную зависимость между уровнем ММП-9 и толщиной задней стенки ЛЖ [86]. Однако в этой работе не проводилась оценка влияния ожирения на развитие аритмий.

В исследовании Eleftherios M. и соавт. уровень ММП-9 был снижен, а уровень ТИМП-1 повышен при хронической ФП в сравнении с персистирующей. Авторы сделали вывод, что повышение ММП-9 может возникать в ответ на острое событие, например, при пароксизме ФП [86].

В исследовании Chen C.L. было показано, что ремоделирование внеклеточного матрикса в предсердиях при ФП приводит к изменениям в экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [91].

В работе Abe I. и соавт. при гистологическом исследовании миокарда предсердий была обнаружена взаимосвязь между фиброзом предсердной ткани и увеличением плазменных концентраций ММП-2 и ММП-9 у пациентов с ФП [19]. Значение ММП-9 как предиктора раннего рецидива ФП после радиочастотной катетерной аблации была доказана в работе Wu G. и соавт. [134].

Таким образом, роль системы матриксных металлопротеиназ в развитии ФП у больных с ожирением малоизучена и требует дальнейшего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Диссертационное исследование проводилось на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на базе Университетской клинической больницы №4.

В исследование было включено 105 пациентов с ИМТ более 30 кг/м² в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст 58,3±2,1 лет). В зависимости от наличия ФП больные были разделены на две группы.

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. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все больные, включенные в исследование, подписывали письменное информированное согласие пациента. Данное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено локальным этическим комитетом Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской

Федерации (Сеченовский Университет) (протокол заседания №04-21 от 18.02.2021 года).

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

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.

Возраст больных I группы находился в диапазоне от 44 до 64 лет (в среднем $59,1 \pm 1,6$ лет), у пациентов II группы от 41 до 64 лет (средний возраст $55,53 \pm 1,4$ года). В I группе было 29(53%) женщин и 26(47%) мужчин, во II группе - 28(56%) и 22(44%) соответственно.

Ожирение диагностировали на основании подсчета индекса массы тела. Степень ожирения была оценена по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), что представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Классификация степени ожирения (ВОЗ, 1997 год)

Значение индекса массы тела, кг/м ²	Степень ожирения
от 30,0 до 34,9	Ожирение I степени
от 35,0 до 39,9	Ожирение II степени
более 40,0	Ожирение III степени (морбидное ожирение)

Тип ожирения оценивали по антропометрическим показателям: объем талии, объем бедер, отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), объема талии к росту (ОТ/р).

Исследуемые группы имели достоверные различия по степени ожирения: I степень ожирения была диагностирована у 13(23%) больных I группы и 19(28%) II группы ($p=0,03$); 2 степень - у 25(46%) и 17(34%) ($p=0,02$), 3 степень - у 17(31%) и 10(20%) пациентов соответственно ($p=0,09$), что представлено на рисунке 1.

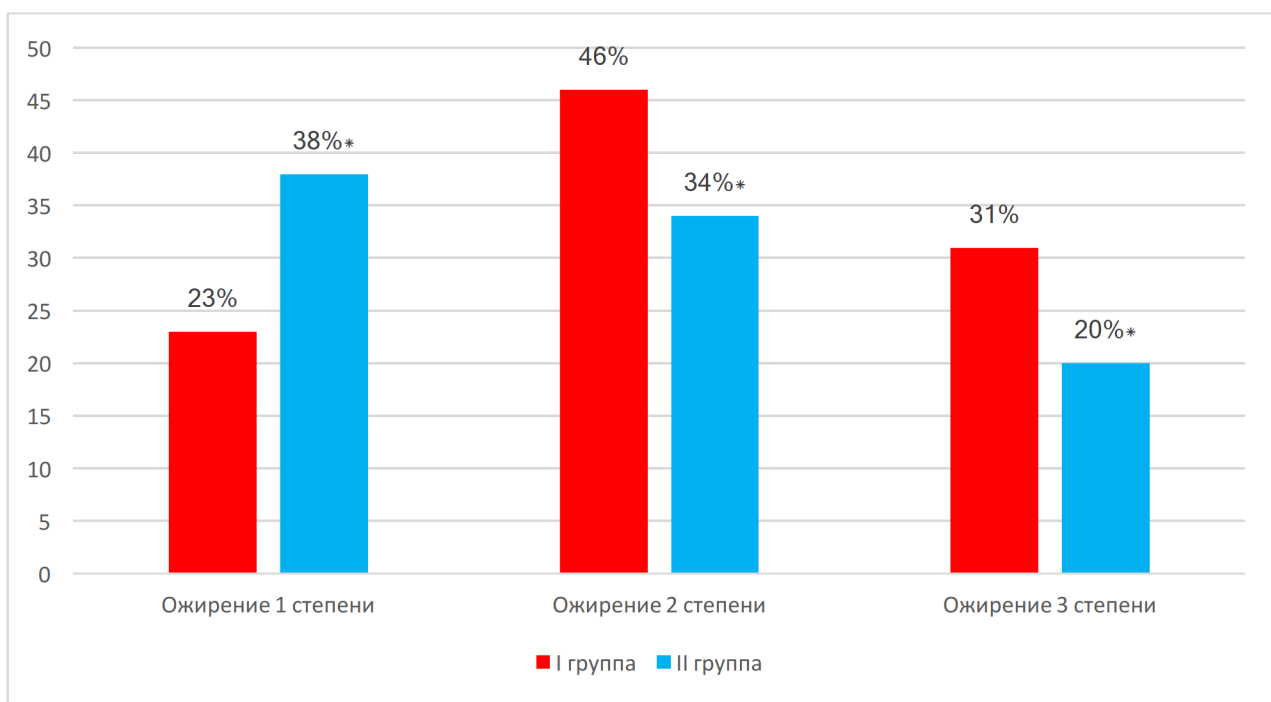


Рисунок 1 - Распределение пациентов I и II группы по степени ожирения

У пациентов основной группы чаще было диагностировано ожирение II и III степени, чем в группе сравнения.

Висцеральное ожирение было диагностировано у 55 (100%) больных основной группы и его распространенность была достоверно больше, чем в группе сравнения – 40 (80%) пациентов (рисунок 2).

АГ встречалась достоверно чаще в I группе, чем во II группе. Диагноз АГ был верифицирован у 52 (95%) у пациентов основной группы и у 35(70%) больных в группе сравнения ($p < 0,05$).

Степень повышения АД также имела достоверные отличия. АГ 1 степень верифицирована у 15(27%) больных I группы и 13(26%) пациентов II группы ($p=0,13$); АГ 2 степени - у 18(32%) и 12(24%) ($p=0,03$); 3 степень - у 19(35%) и 10(20%) пациентов ($p=0,04$). Более высокие значения АД регистрировались чаще у больных I группы.

Продолжительность АГ была сопоставима и составила $9,2 \pm 1,2$ и $8,7 \pm 1,3$ лет соответственно.

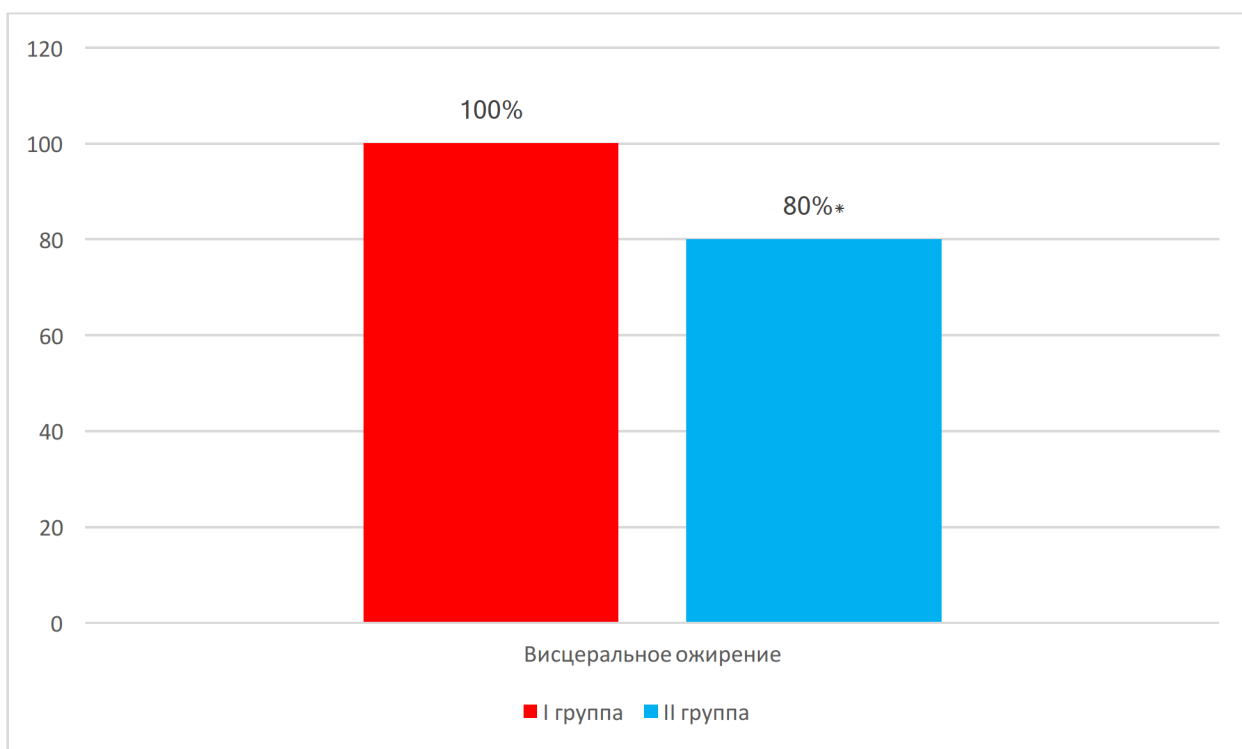


Рисунок 2 - Распространенность висцерального ожирения у пациентов I и II группы

Распространенность нарушений углеводного обмена в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения. Диагноз сахарного диабета был верифицирован в I группе у 20(36%) больных, во II группе у 4(28%) пациентов ($p=0,02$).

Нарушения липидного обмена достоверно чаще выявлялись в I группе - 16(29%) больных, чем во II группе - 11(22%) пациентов ($p=0,03$). Нарушения пуринового обмена выявлены у 6(10,9%) и 4(8%) пациентов соответственно ($p=0,19$) и были сопоставимы.

Курильщиками были 9 (16%) пациентов I группы и 8 (16%) больных II группы; семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний имели 38(69%) и 30(60%) пациентов. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений была выше среди больных группы сравнения.

У больных основной группы были оценены длительность последнего пароксизма аритмии, риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.

Длительность эпизода ФП находилась в диапазоне от 0,5 часа до 12 часов (среднее значение $6,3 \pm 1,5$ часа). Диагноз пароксизмальной формы ФП

был верифицирован у большинства пациентов до включения в исследование, продолжительность аритмии составила $2,8 \pm 1,2$ лет.

Риск возникновения тромбоэмболических осложнений проводился с использованием шкалы CHA₂DS₂VASc и составил $2,5 \pm 1,0$ баллов; риск развития кровотечений, оцененный по шкале HAS-BLED - $1,4 \pm 0,5$ баллов. Большинство пациентов основной группы принимали новые оральные антикоагулянты.

Медикаментозная терапия, которая проводилась пациентам основной группы и группы сравнения представлена в таблице 3.

Антигипертензивная терапия была представлена всеми группами препаратов, включая блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретики, антагонисты кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы.

Таблица 3 - Медикаментозная терапия, проводимая пациентам в I и II группе

	I группа	II группа	p
Антигипертензивная терапия	52(95%)	34(70%)	0,03
иАПФ или БРА	50(90%)	32(64%)	0,02
Диуретики	18(33%)	16(32%)	0,21
Антагонисты кальция	6(11%)	6(12%)	0,12
Бета-блокаторы	40(73%)	12(24%)	0,02
Гипогликемическая терапия	20(36%)	14(28%)	0,03
Статины	12(22%)	8(16%)	0,12
Антиаритмические препараты	30 (55%)	-	
Антикоагулянты	39(71%)	-	

Ингибиторы АПФ или БРА принимали достоверно больше больных I группы - 50(90%), чем пациентов II группы - 32(64%) ($p < 0,05$); тиазидные или тиазидоподобные диуретики - 18 (33%) и 16(32%) пациентов; антагонисты кальция - 6(11%) и 6(12%) больных соответственно. Бета-адреноблокаторы

достоверно чаще принимали больные основной группы – 40(73%), чем пациенты группы сравнения – 12(24%), ($p=0,02$).

Гипогликемическую терапию получали 20(36%) пациентов I группы и 14 (28%) больных II группы; статины принимали 12(22%) и 8(16%) пациентов соответственно.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений 39(71%) пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП получали терапию антикоагулянтами. Антиаритмическая терапия была назначена 30(55%) больным I группы, для удержания синусового ритма использовался пропafenон, соталол или амиодарон.

2.2. Дизайн исследования

На визите I 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 с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ; общий анализ мочи; биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов. Проводилось ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиография. После оценки критериев включения/исключения пациенты были распределены по группам.

На втором визите больным выполнялось исследование жесткости сосудистой стенки на аппарате Vasera, определение концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови.

Исследование жесткости сосудистой стенки в основной группе проводилось только при сохранении синусового ритма (рисунок 3).

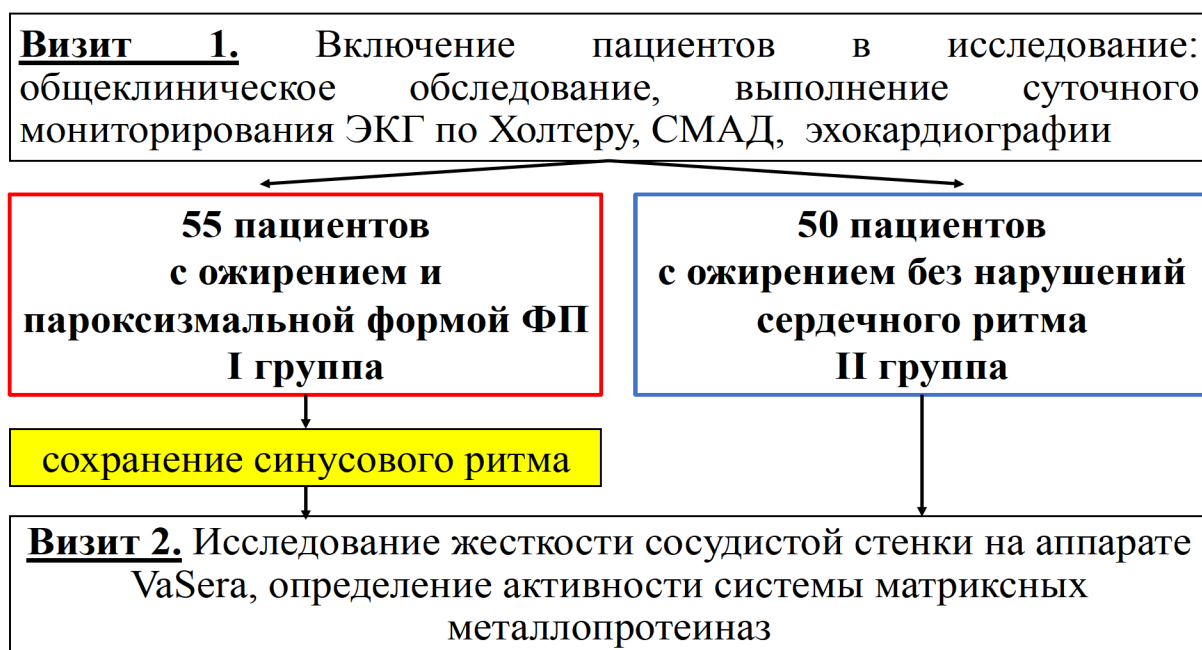


Рисунок 3 - Дизайн исследования

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Оценка жесткости сосудистой стенки

Жесткость сосудистой стенки была оценена на аппарате VaSera (VS-1000, фирма Fucuda Denshi, Япония). 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.

С помощью прибора VaSera автоматически определялись сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI). CAVI и ABI являются основными показателями, отражающими эластичность стенки магистральных артерий.

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса проводилось автоматически, применялся алгоритм с формулой расчета

Bramwell-Hil [13]. Для которой необходима запись плетизмографии, ЭКГ и фонокардиографии.

Прибор позволяет определить 4 показателя CAVI:

R-CAVI – это CAVI между клапаном аорты и артериями правой голени, регистрация проводилась с помощью манжет, установленных на правом плече и правой голени;

L-CAVI – это CAVI между клапаном аорты и артериями левой голени, манжеты были установлены на правом плече и левой голени;

R-kCAVI – это CAVI между клапаном аорты и правой подколенной артерией, манжеты устанавливались на правом плече и с помощью специального коленного датчика измерялись пульсовые волны на правой подколенной артерии;

L-kCAVI – это CAVI между клапаном аорты и левой подколенной артерией, регистрация пульсовых волны осуществлялась на правом плече и с помощью специального коленного датчика на левой подколенной артерии.

При расчете показателя CAVI используются два вида скорости пульсовой волны: от клапана аорты до артерий правой (левой) голени и от клапана аорты до правой (левой) подколенной артерии.

CAVI – показатель ригидности сосудистой стенки. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса основано на оценке параметра жесткости β , что является интегральной величиной и позволяет максимально точно судить об изменениях стенки артерий.

Отличительной особенностью данного показателя является его независимость от цифр артериального давления в момент проведения исследования. Увеличение CAVI сопряжено с ростом жесткости стенки артерий среднего калибра и позволяет диагностировать синдром сосудистого старения. Величина CAVI, соответствующая высокому риску, зависит от возраста пациента и составляет в возрасте до 30 лет - более 7,6 ед, 30-40 лет - более 8,3 ед, старше 40 лет - более 9 ед.

Показатель ABI позволяет определить стеноз артерий нижних конечностей и косвенно судить о выраженности атеросклероза. Расчет лодыжечно-плечевого сосудистого индекса осуществляется при помощи подсчета соотношения артериального давления, измеренного на голени к систолическому артериальному давлению, измеренному на плече.

Как и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс определялся автоматически на разных конечностях: R-ABI и L-ABI.

Снижение показателя ABI менее 0,9 является одним из признаков атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

2.3.2. Суточное мониторирование артериального давления

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.

Для верификации пароксизмов ФП, оценки ишемических изменений миокарда, исключения других нарушений сердечного ритма и проводимости всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по стандартной методике. Применялись 3-х канальные электроды CardioMEM CM 3000 «Getemed» (Германия).

2.3.3. Эхокардиография

Для оценки сократительной функции миокарда, размеров камер сердца и состояния клапанного аппарата на первом визите всем пациентам

проводилась трансторакальная эхокардиография на аппарате «Siemens» (Германия) по стандартной методике [10].

Были изучены показатели: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого и правого желудочков, ударный объем, фракция выброса левого и правого желудочков, объем левого и правого предсердий, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда левого желудочка. Диастолическая функция миокарда была оценена на основании расчета соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения.

2.3.4. Исследование системы матриксных металлопротеиназ

На втором визите пациентам проводился забор крови для оценки плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Забор крови из кубитальной вены проводился натошак, в вакуумные пробирки с концентратом ЭДТА. Пробирки с кровью центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту.

Исследование плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа 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).

2.4. Статистическая обработка результатов

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распространенность АГ и 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 4).

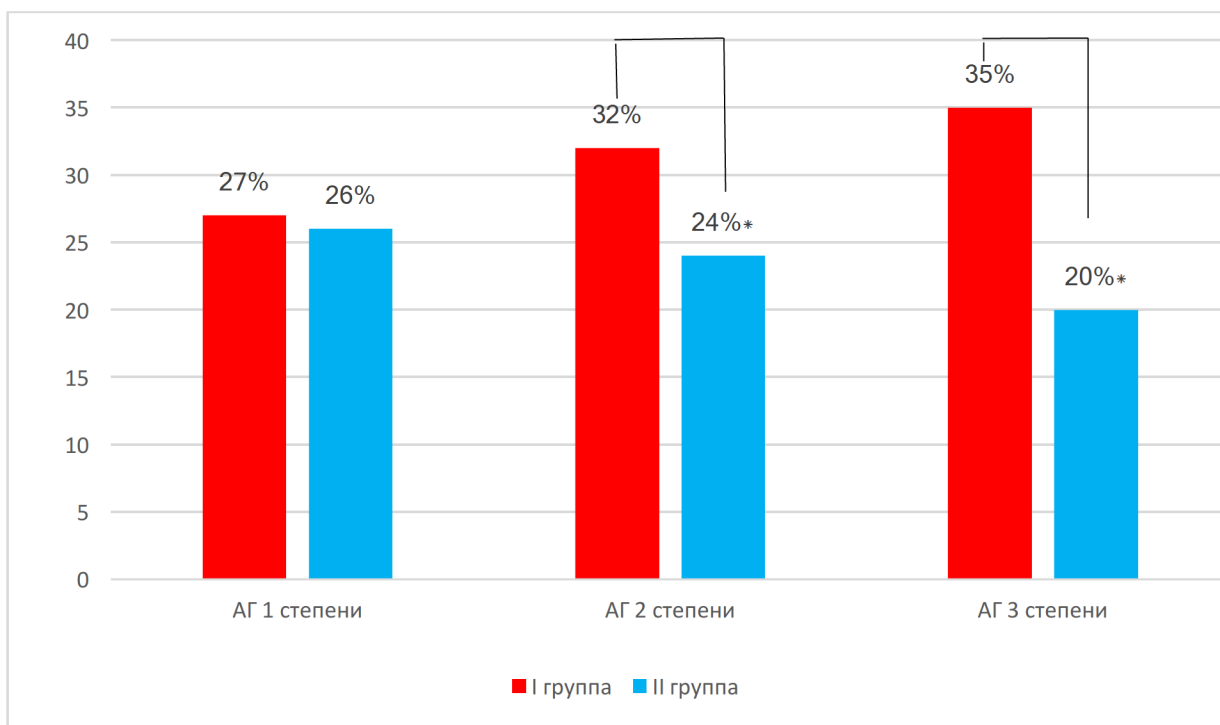


Рисунок 4 - Распределение пациентов I и II группы по степени АГ

Для оценки изменений суточного профиля АД всем больным выполнялось СМАД, результаты которого представлены в таблице 4.

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 ($p < 0,05$).

Таблица 4 - Результаты суточного мониторинга АД 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

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.

Величина утреннего подъема САД и ДАД была несколько выше у больных I группы, чем во II группе, но не имела достоверных различий.

Скорость утреннего подъема САД составила $11 \pm 1,2$ мм.рт.ст./час, скорость утреннего подъема ДАД - $9 \pm 1,2$ мм.рт.ст./час в основной группе и не имела достоверных различий с аналогичными показателями в группе равнения - $9 \pm 0,9$ и $8 \pm 1,1$ мм.рт.ст./час соответственно.

Средние значения САД в дневное время увеличивались при повышении степени ожирения как в I группе, так и во II группе (рисунок 5).

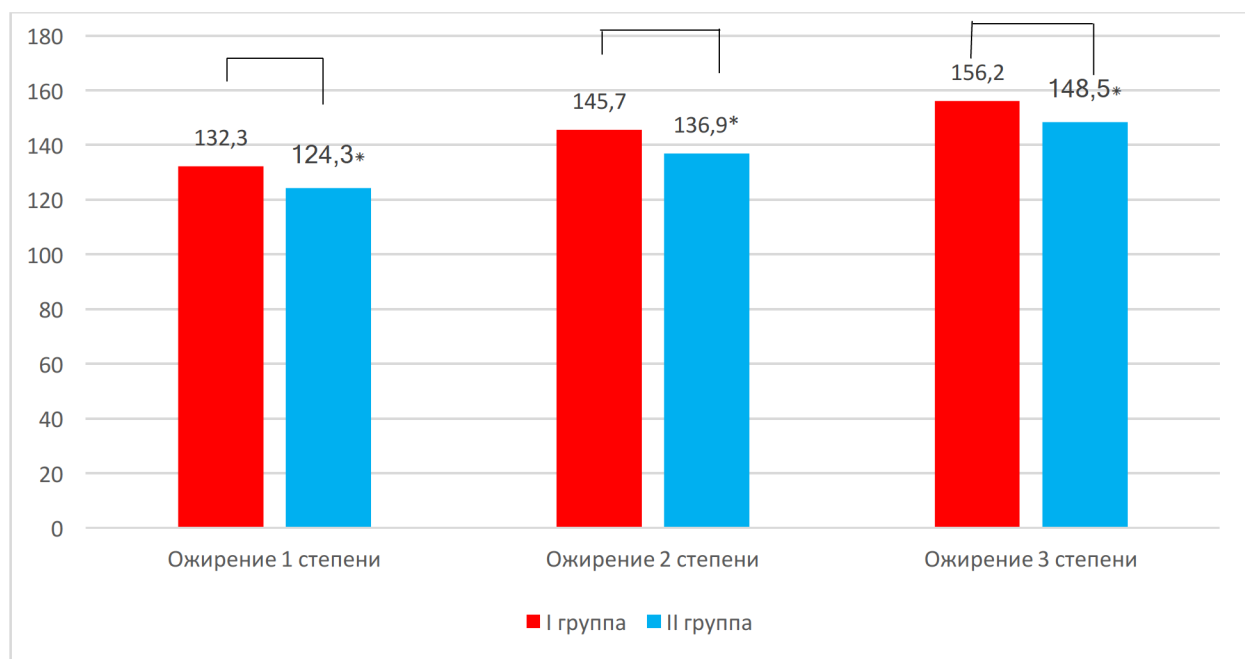


Рисунок 5 - Средние значения САД при различной степени ожирения у больных I и II группы

При анализе средних значений ДАД в дневное время было обнаружено повышение показателей при увеличении степени ожирения (рисунок 6).

У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП гипертонический индекс САД оставил $38 \pm 2,4\%$ и был достоверно больше, чем у пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма - $21 \pm 2,1\%$ ($p=0,01$). Гипертонический индекс ДАД был также достоверно выше в I группе, чем во II и составил $18 \pm 2,4$ и $10 \pm 1,7$ соответственно ($p<0,05$).

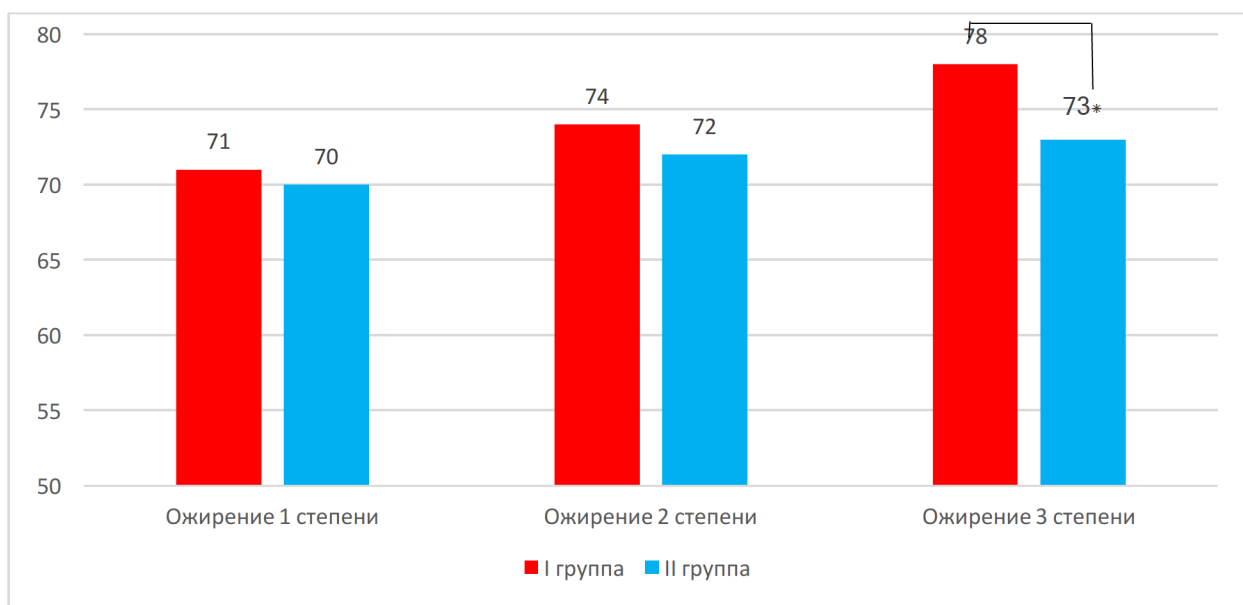


Рисунок 6 - Средние значения ДАД при различной степени ожирения у больных I и II группы

При проведении антропометрических измерений было выявлено, что ИМТ был достоверно больше у больных основной группы и составил $35,4 \pm 0,45$ кг/м², чем у пациентов в группе сравнения - $32,9 \pm 0,52$ кг/м² 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 (таблица 5).

Таблица 5 - Показатели антропометрии у больных I и II группы

Показатели	I группа	II группа	p
ИМТ, кг/м ²	$35,4 \pm 0,45$	$32,9 \pm 0,52$	0,002
ОТ, см	$126 \pm 8,6$	$115 \pm 9,9$	0,04
ОТ/ОБ	$1,27 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,07$	0,01
ОТ/росту	$0,71 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02$	0,02

Распространенность висцерального ожирения у больных I группы была значительно выше, чем во II группе и составила 55(100%) и 40(80%) пациентов ($p=0,002$).

При повышении степени ожирения показатели ОТ, ОТ/ОБ и ОТ/росту имели тенденцию к увеличению как в основной группе, так и в группе сравнения. Повышение ОТ/ОБ свидетельствуют о значительном увеличении кардиоваскулярного риска у больных I группы (рисунок 7).

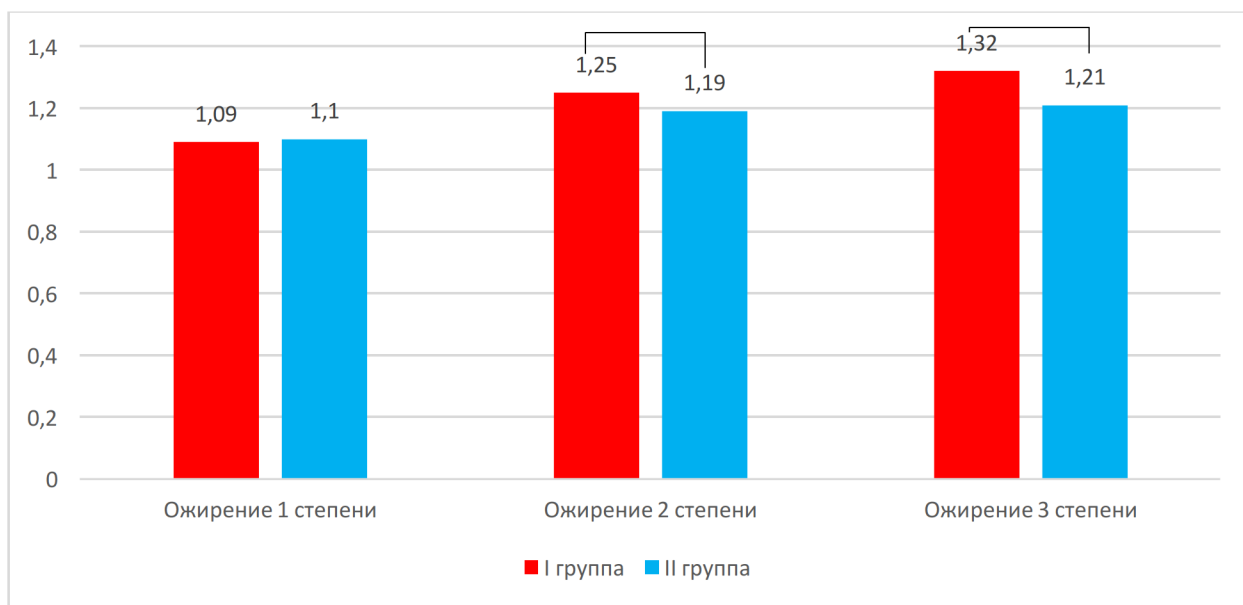


Рисунок 7 - Отношение ОТ/ОБ при различной степени ожирения у больных I и II группы

Одним из наиболее значимых показателей, отражающих наличие висцерального ожирения является отношение ОТ к росту. С повышением степени ожирения наблюдалось увеличение ОТ у росту как в I группе, так и во II группе, что представлено на рисунке 8.

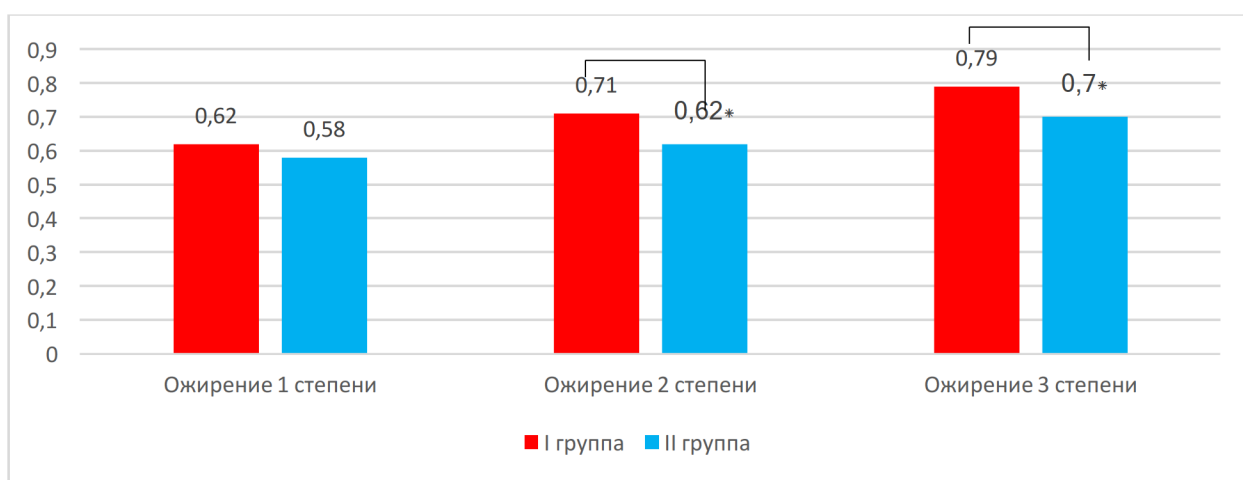


Рисунок 8 - Отношение объема талии к росту при различной степени ожирения у больных I и II группы

У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП были выявлены взаимосвязи между показателями антропометрии и результатами СМАД. В I группе получена положительная корреляционная зависимость умеренной силы между отношением ОТ к росту и значением среднего САД в дневные часы ($r=0,62$, $p<0,05$, рисунок 9).

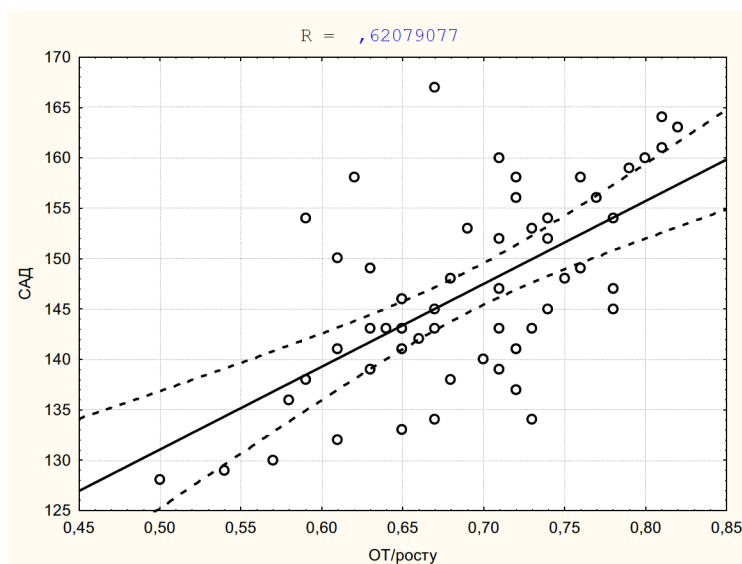


Рисунок 9 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и средним значением САД у больных I группы

Получена достоверная корреляционная зависимость между соотношением ОТ\росту и средним значением ДАД в дневные часы у больных I группы ($r=0,61$, $p<0,05$, рисунок 10).

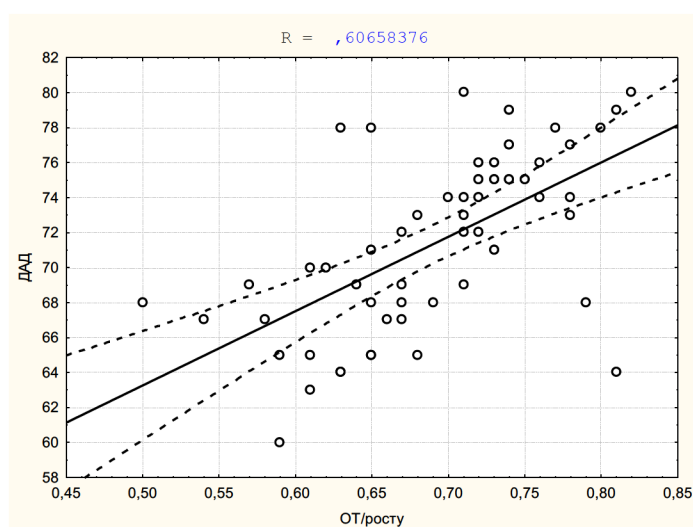


Рисунок 10 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и средним значением ДАД у больных I группы

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 11.

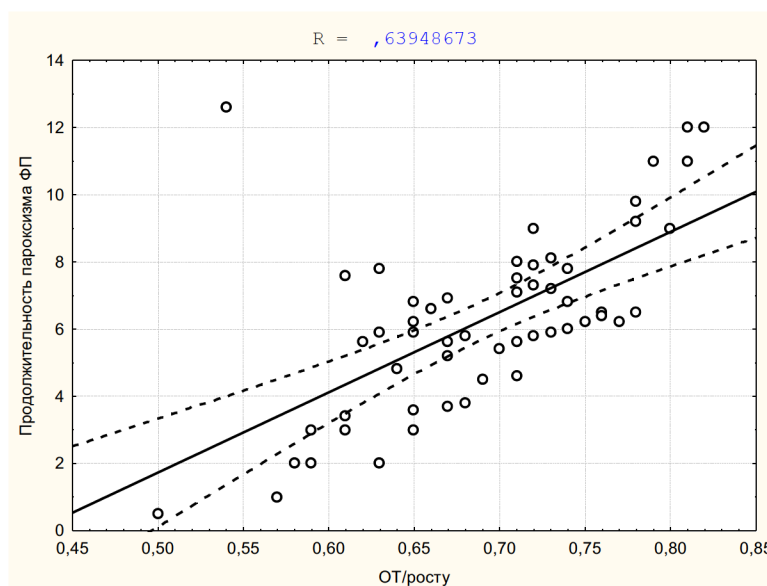


Рисунок 11 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и продолжительностью пароксизма ФП у больных I группы

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. Выявлены взаимосвязи между соотношением ОТ к росту и средними значениями САД и ДАД у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП. Обнаружена прямая зависимость умеренной силы между соотношением ОТ к росту и продолжительностью пароксизма ФП у больных I группы.

3.2. 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 12.

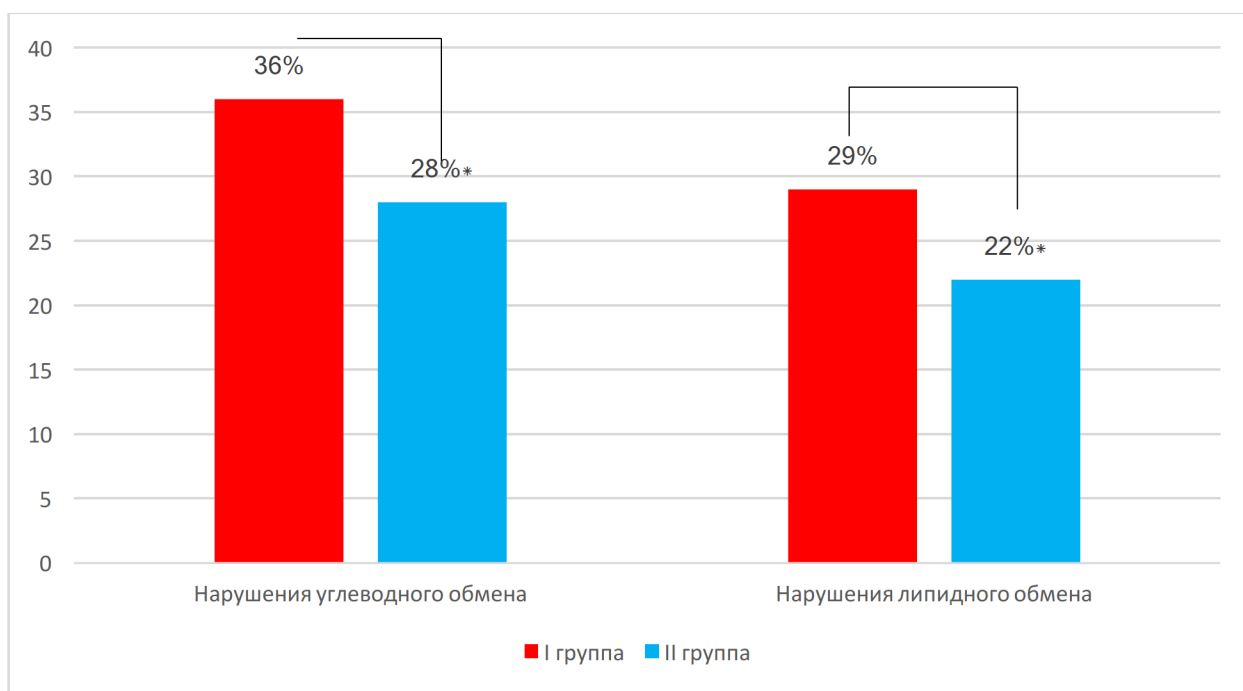


Рисунок 12 - Распространенность нарушений углеводного и липидного обмена в I и II группах

Всем больным, включенным в исследование, определялись плазменные концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели углеводного и липидного обмена у больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,1±1,1	6,0±1,2	0,007
Гликированный гемоглобин, %	6,7±1,1	5,8±1,2	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±1,3	5,9±1,7	0,04
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,3	2,7±0,2	0,03
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,1	1,8±0,2	0,12
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,2	1,4±0,2	0,21

Средние значения глюкозы плазмы крови были достоверно больше в I группе - 7,1±1,1 ммоль/л, чем во II группе - 6,0±1,2 ммоль/л (p=0,007); гликированного гемоглобина - 6,7±1,1% и 5,8±1,2%.

Была обнаружена прямая зависимость умеренной силы между соотношением ОТ к росту и уровнем глюкозы плазмы крови у пациентов I группы (рисунок 13).

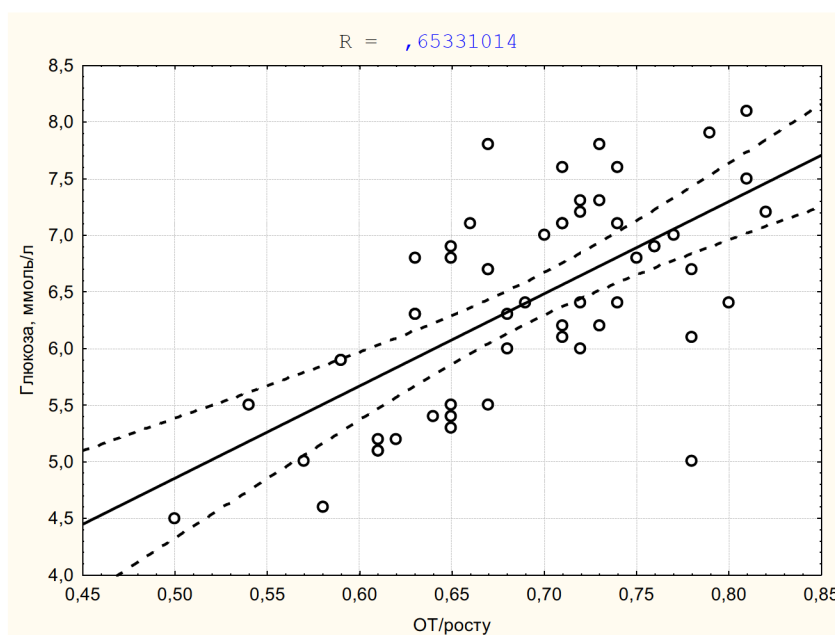


Рисунок 13 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и уровнем глюкозы плазмы крови у больных I группы

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 (рисунок 14).

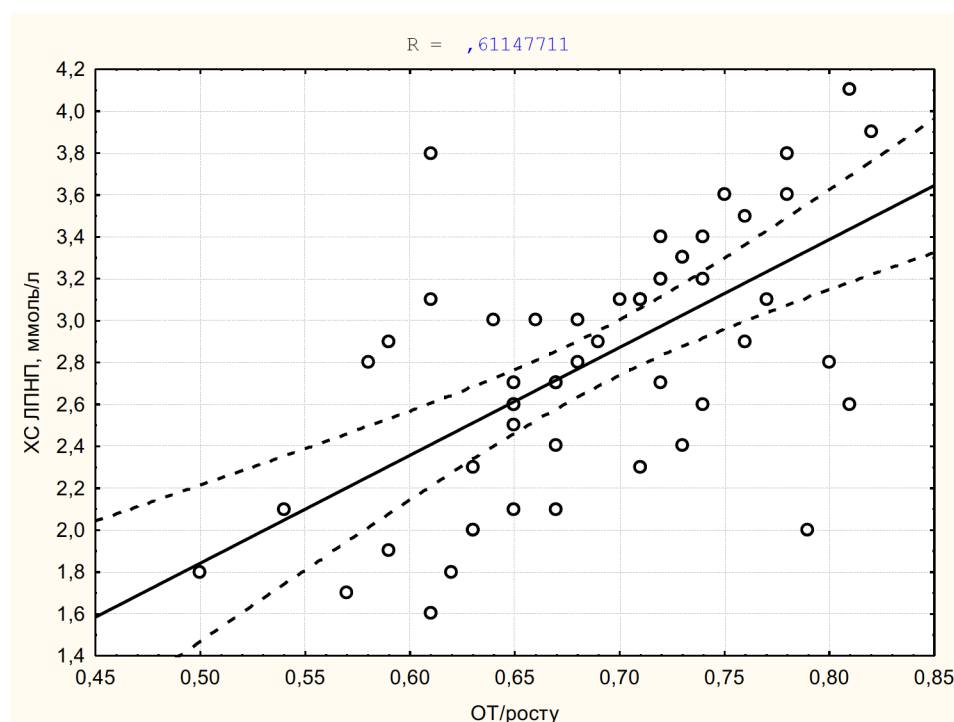


Рисунок 14 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и плазменной концентрацией ЛПНП у больных I группы

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. У больных I группы взаимосвязь между соотношением ОТ к росту и уровнем глюкозы плазмы крови, отношением ОТ к росту и плазменной концентрацией ЛПНП [13].

3.3. Показатели эхокардиографии у больных I и II группы

При выполнении эхокардиографии было установлено, что показатели систолической функции миокарда левого желудочка были сопоставимы (таблица 7).

Таблица 7 - 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 ²	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

Показатели ТЗС ЛЖ и ТМЖП были больше в основной группе, чем в группе сравнения. Индекс массы миокарда ЛЖ составил 143,3±12,8г/м² в I группе и был достоверно больше, чем во II группе - 124,4±13,6 г/м² (p=0,03). Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ характеризует большую степень ГЛЖ у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. ГЛЖ была диагностирована у 35 (63%) пациентов I группы и встречалась достоверно чаще, чем у больных II группы – 22 (44%, p=0,004).

Индекс массы миокарда ЛЖ увеличивался при повышении степени ожирения в I и во II группах. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП значения показателя были достоверно больше, чем у больных

группы сравнения (рисунок 15).

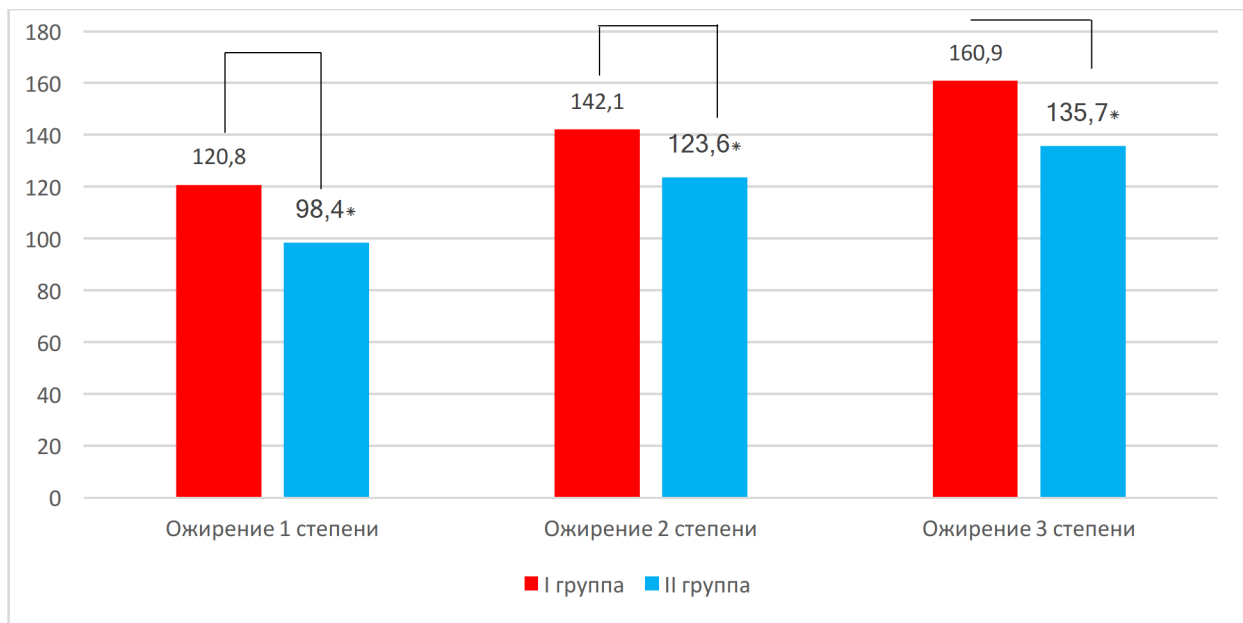


Рисунок 15 - Средние значения индекса массы миокарда при различной степени ожирения у больных I и II группы

Одним из важных показателей структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с аритмиями считают объем ЛП. Средние значения объема ЛП в основной группе составили $71,5 \pm 3,2$ мл и были достоверно больше, чем в группе сравнения $58,9 \pm 3,3$ ($p=0,002$), что связано с развитием аритмогенного ремоделирования при часто повторяющихся пароксизмах ФП.

В I группе была диагностирована диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ. Показатель E/A у пациентов I группы составил $0,8 \pm 0,23$, что было достоверно ниже по сравнению с больными II группы - $1,01 \pm 0,19$ ($p=0,04$).

При сопоставлении результатов СМАД с параметрами эхокардиографии была выявлена корреляционная зависимость умеренной силы между средним значением САД в дневное время и объемом ЛП у больных I группы ($r=0,5$, $p<0,05$, рисунок 16).

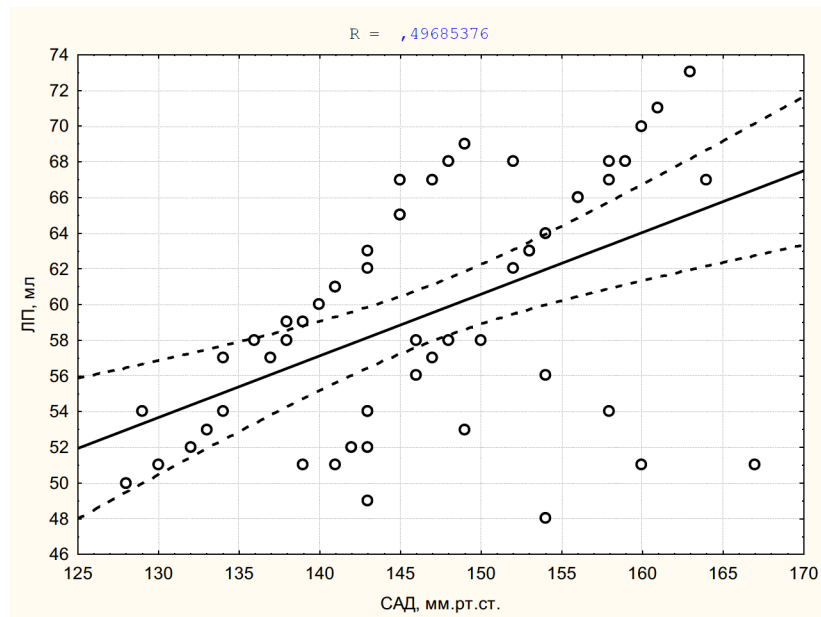


Рисунок 16 - Корреляционная зависимость между средним значением САД в дневное время и объемом ЛП у больных I группы

Сопоставление параметров антропометрии с показателями эхокардиографии выявило взаимосвязи. При проведении корреляционного анализа у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП обнаружена положительная зависимость умеренной силы между соотношением ОТ/росту и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,5$, $p<0,05$, рисунок 17).

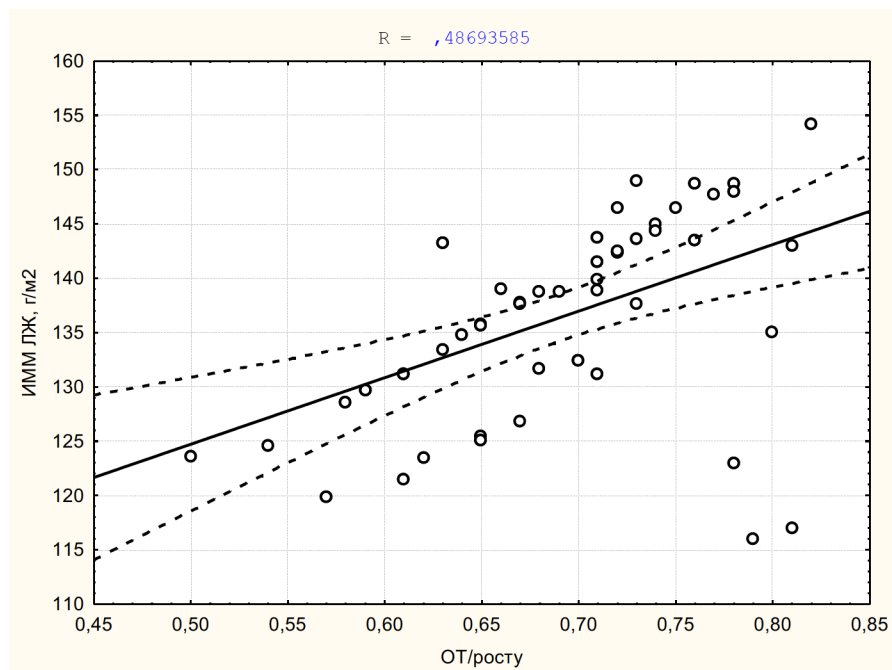


Рисунок 17 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и индексом массы миокарда ЛЖ у больных I группы

В I группе была выявлена положительная корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и объемом ЛП ($r=0,7$, $p<0,05$, рисунок 18).

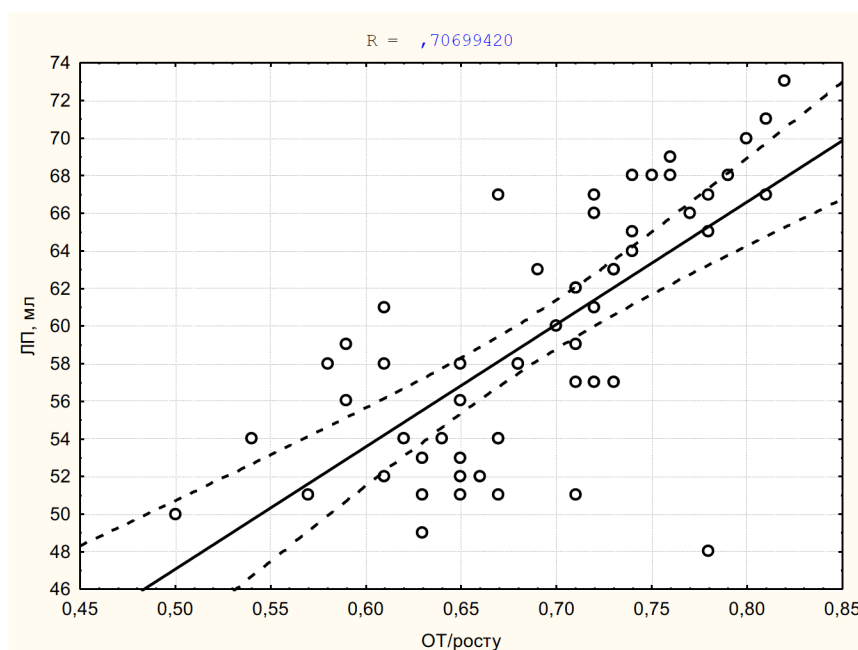


Рисунок 18 - Корреляционная зависимость между соотношением ОТ/росту и объемом ЛП у больных I группы

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. Обнаружены взаимосвязи между

3.4. 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 (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели жесткости сосудистой стенки у больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа	P
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI)	9,21±1,51	7,92±0,18	0,0003
Лодыжечно-плечевой индекс (ABI)	1,05±0,02	0,96±0,04	0,12

Для оценки влияния ожирения на показатели жесткости сосудистой стенки нами были проанализированы изменения индексов CAVI и ABI при различной степени ожирения.

Индекс CAVI увеличивался пропорционально повышению степени ожирения, у больных I группы средние значения данного показателя были достоверно выше, чем в группе сравнения (рисунок 19).

Средние значения индекса ABI имели тенденцию к увеличению при повышении степени ожирения, но достоверных различий выявлено не было.

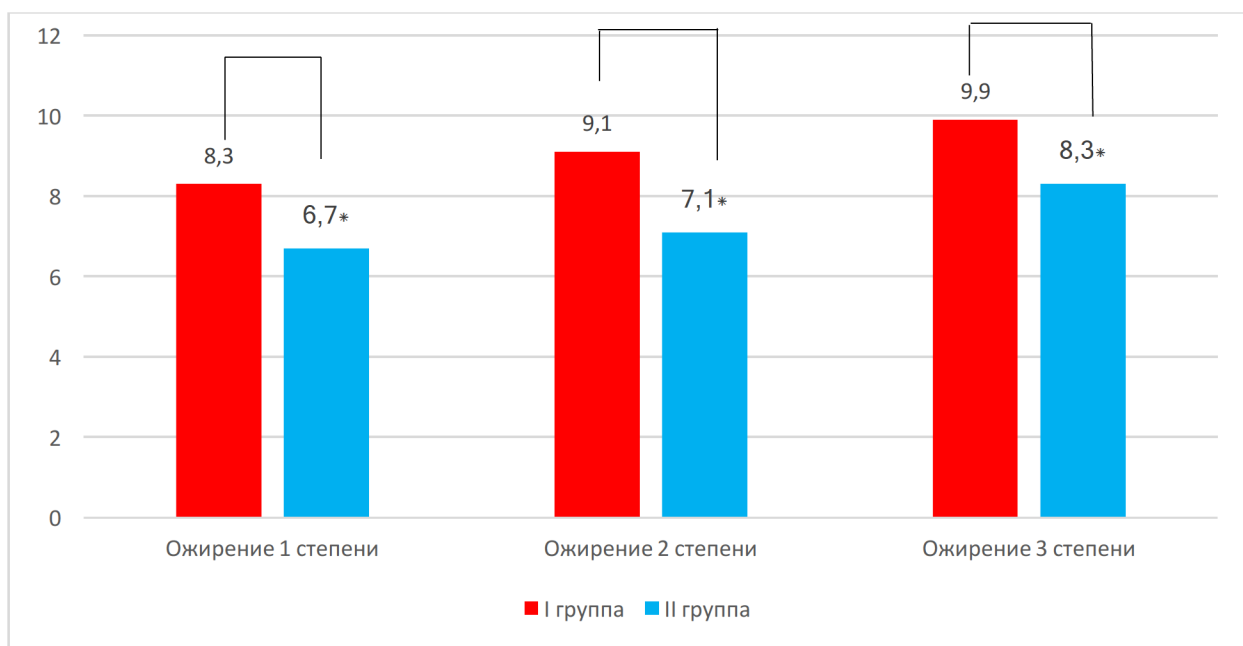


Рисунок 19 - Значение индекса CAVI при различной степени ожирения у больных I и II группы

Нами была изучена зависимость между показателями антропометрии и индексами жесткости сосудистой стенки. У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП были выявлены взаимосвязи между ОТ и

индексом САVI ($r=0,4$, $p=0,002$); соотношением ОТ/ОБ и индексом САVI ($r=0,4$, $p=0,004$); соотношением ОТ/росту и индексом САVI ($r=0,6$, $p=0,003$), что представлено на рисунках 20 и 21.

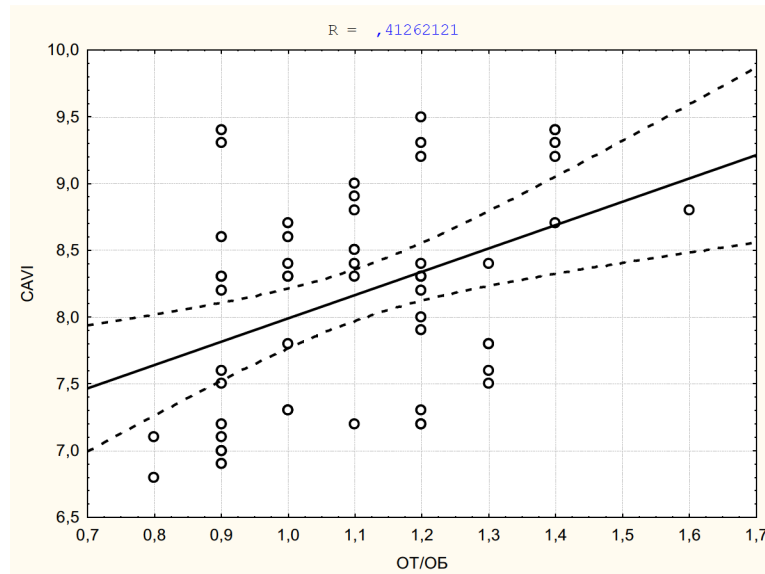


Рисунок 20 - Корреляционная связь между соотношением ОТ/ОБ и индексом САVI у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП

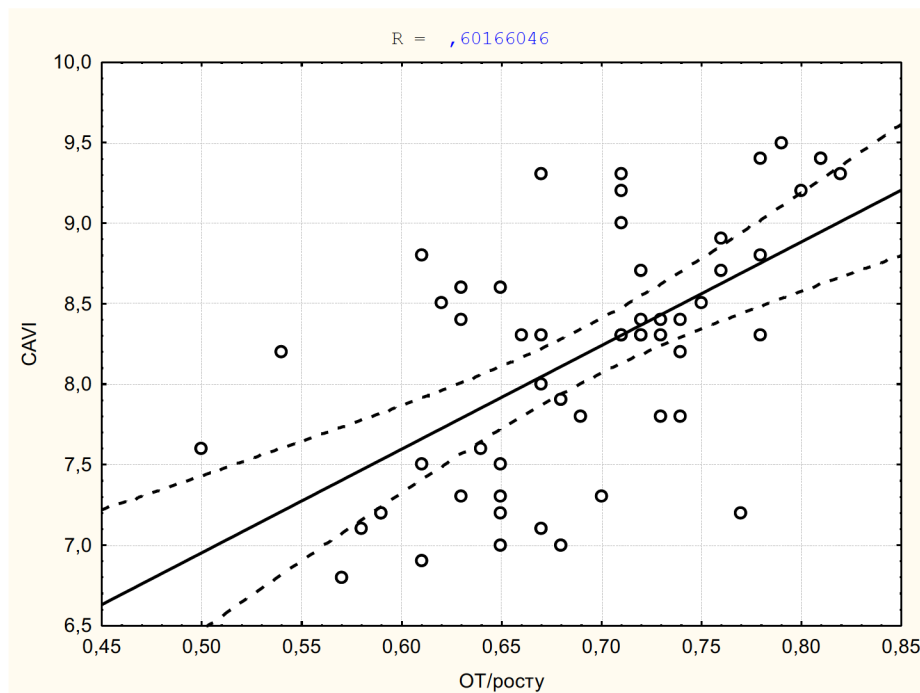


Рисунок 21 - Корреляционная связь между соотношением ОТ к росту и индексом САVI у больных с ожирением и пароксизмальной формой

Для оценки влияния показателей углеводного обмена на эластические свойства стенки артерий нами был проведен корреляционный анализ. У

пациентов I группы была получена прямая зависимость умеренной силы между значением ЛПНП и индексом САVI (рисунок 22).

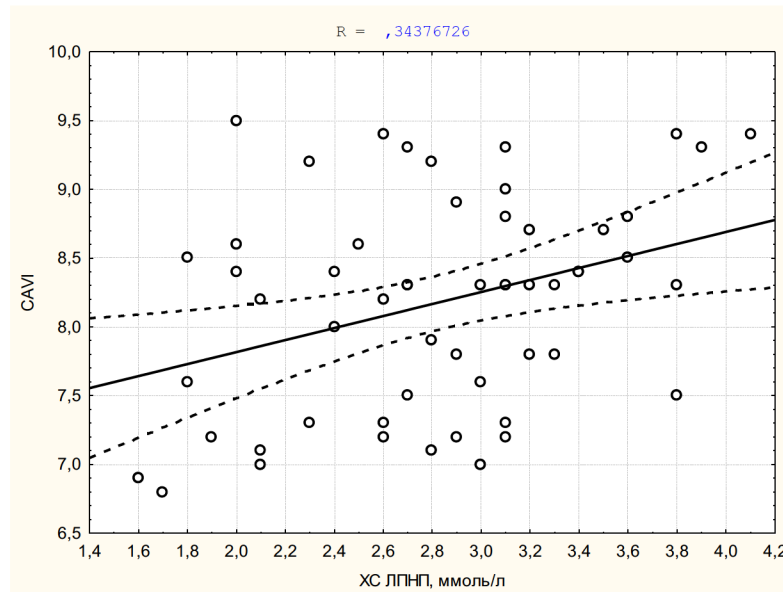


Рисунок 22 - Корреляционная связь между уровнем холестерина ЛПНП и индексом САVI у больных I группы

При проведении корреляционного анализа между показателями углеводного обмена и параметрами жесткости сосудистой стенки были получены достоверные взаимосвязи между уровнем глюкозы натощак и индексом САVI у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП (рисунок 23).

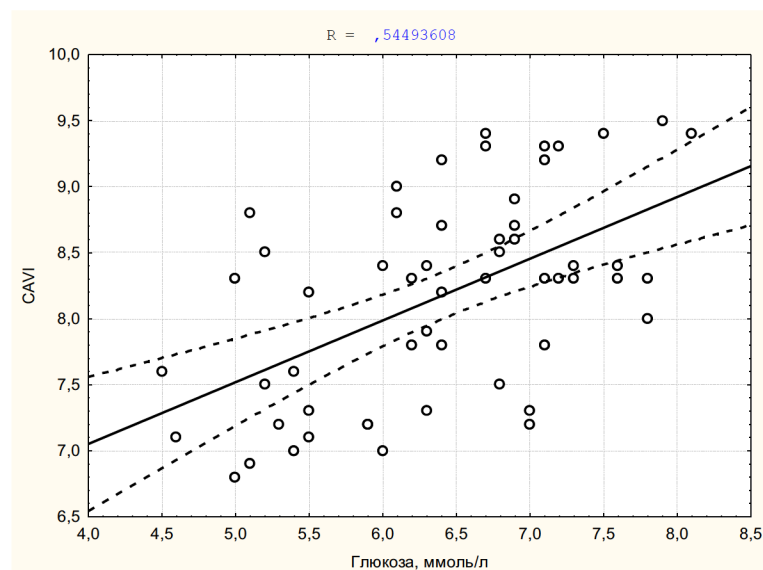


Рисунок 23 - Корреляционная связь между уровнем глюкозы натощак и индексом САVI у больных I группы

При анализе корреляционных связей между показателями суточного мониторирования АД и параметрами жесткости сосудистой стенки было установлено, что средние значения САД достоверно взаимосвязаны с индексом САVI ($r=0,78$, $p=0,01$). (рисунок 24).

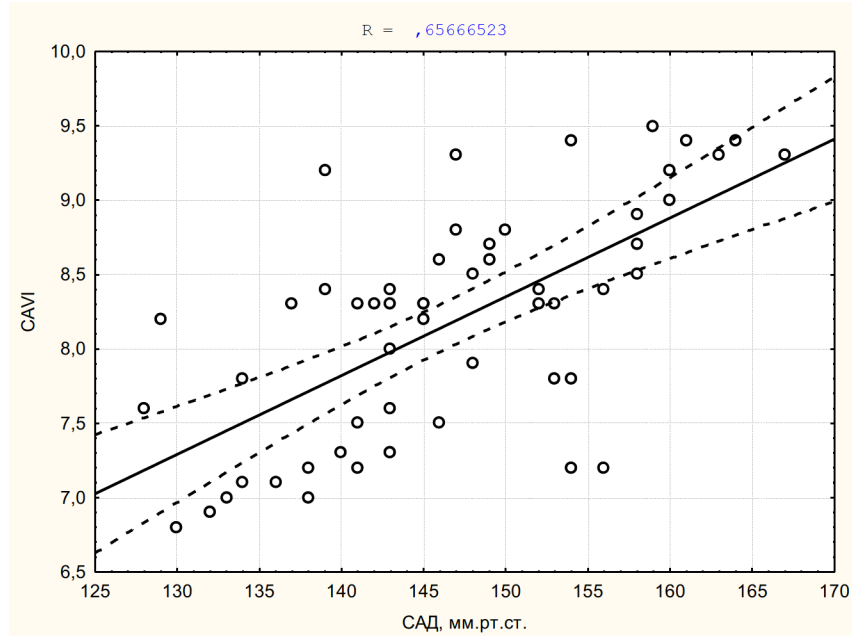


Рисунок 24 - Корреляционные связи между значением САД и индексом САVI у больных I группы

Нами была получена сильная прямая зависимость между индексом САVI и объемом левого предсердия, что представлено на рисунке 25.

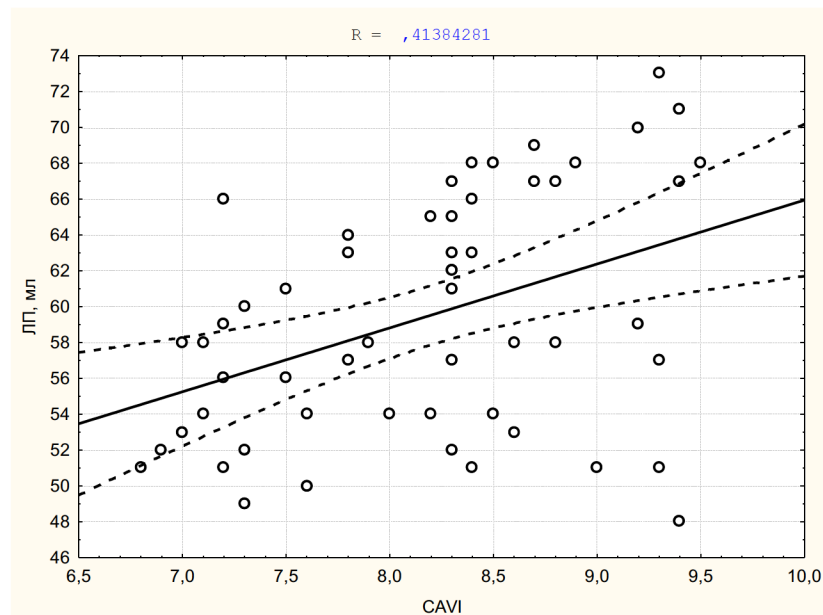


Рисунок 25 - Корреляционная связь между индексом САVI и объемом левого предсердия у больных I группы

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: $r=0,61$ ($p=0,001$, рисунок 26).

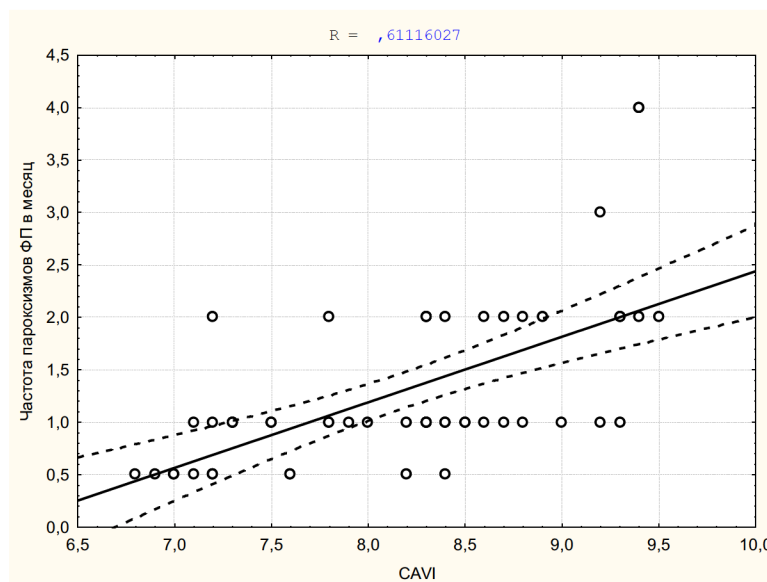


Рисунок 26 - Корреляционная связь между индексом САVI и частотой пароксизмов ФП у больных I группы

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 [12]. У пациентов I группы обнаружены корреляционные взаимосвязи между значением индекса САVI и объемом ЛП.

3.5. Показатели системы матриксных металлопротеиназ у больных I и II группы

Для оценки биохимических маркеров фиброза миокарда нами были изучены показатели системы матриксных металлопротеиназ – ММП-9 и ТИМП-1.

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 9)

Таблица 9 -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	$315,7 \pm 53,4$	$220,9 \pm 54,7$	0,002
Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа, нг/мл	$185,3 \pm 42,2$	$119,2 \pm 42,6$	0,007

Для оценки влияния ожирения на плазменные концентрации маркеров фиброза нами были изучены плазменные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 при различной степени ожирения.

Плазменные концентрации ММП-9 увеличивались пропорционально повышению степени ожирения. Были обнаружены достоверно более высокие значения показателя у больных I группы, чем у пациентов II группы (рисунок 27).

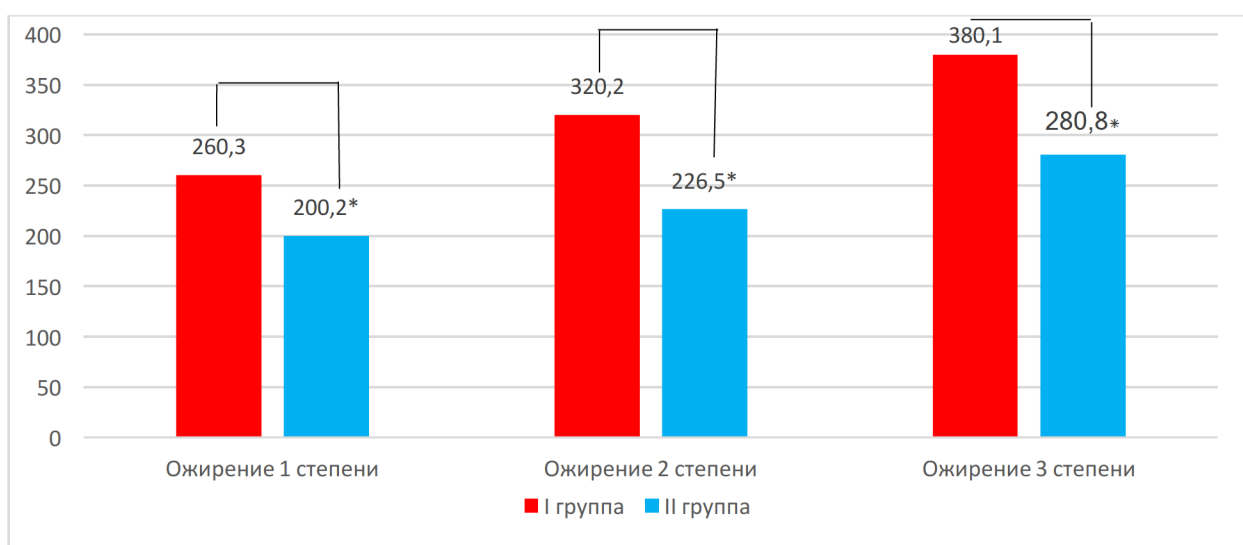


Рисунок 27 - Значения ММП-9 при различной степени ожирения у пациентов I и II группы

Уровень ТИМП-1 также возрастал с увеличением степени ожирения, средние значения ТИМП-1 были достоверно выше в I группе, чем во II группе (рисунок 28).

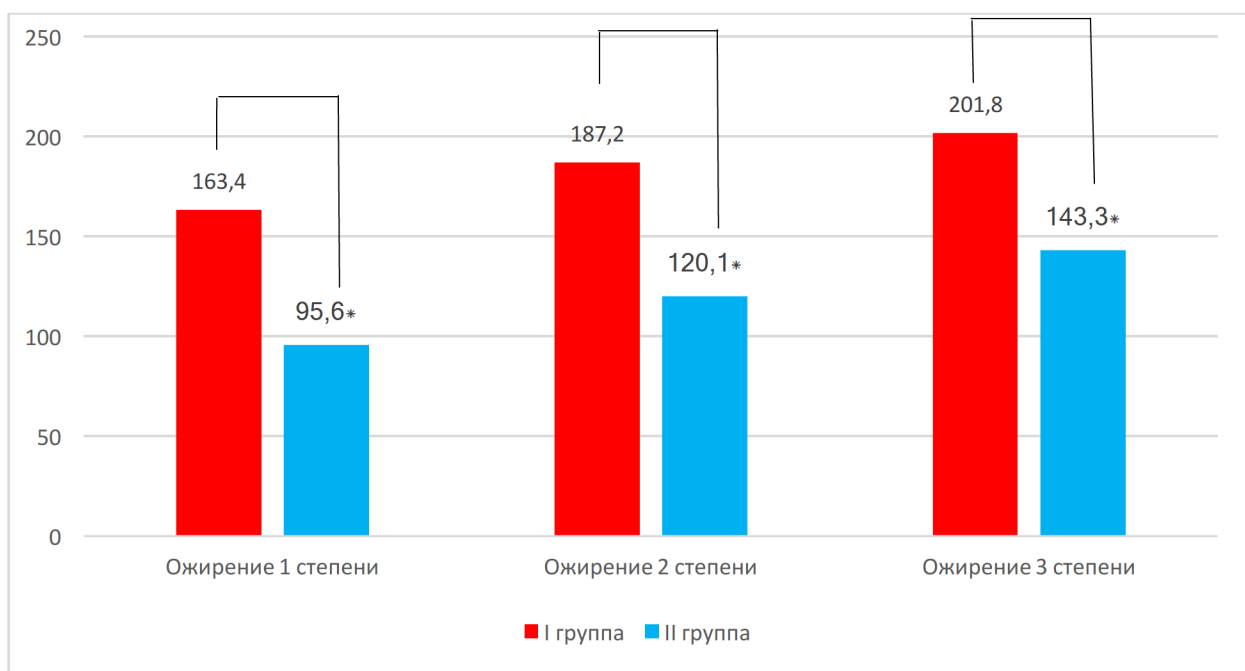


Рисунок 28 - Значения ТИМП-1 при различной степени ожирения у пациентов I и II группы

Установлена взаимосвязь между ИММ ЛЖ и уровнем ММП-9 у пациентов основной группы (рисунок 29).

Данная зависимость отражает влияние АГ на появление плазменных маркеров фиброза миокарда у больных с ожирением.

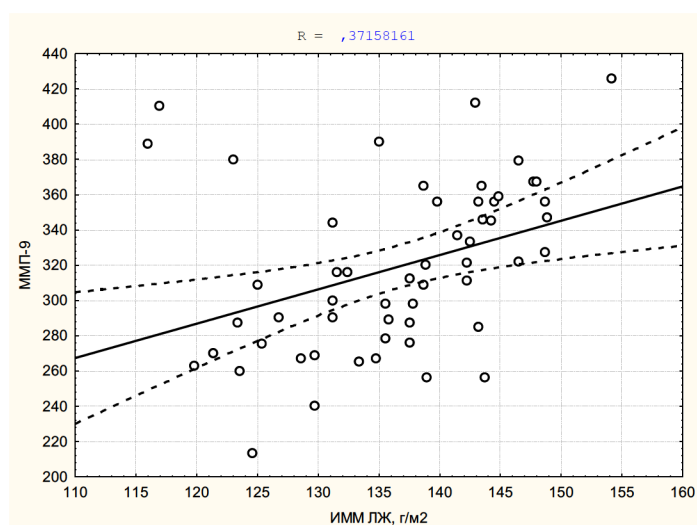


Рисунок 29 - Корреляционная связь между ИММ ЛЖ и уровнем ММП-9 у больных I группы

Выявлена зависимость между соотношением ОТ к росту, ОТ/ОБ и плазменными значениями ММП-9 (рисунок 30 и 31).

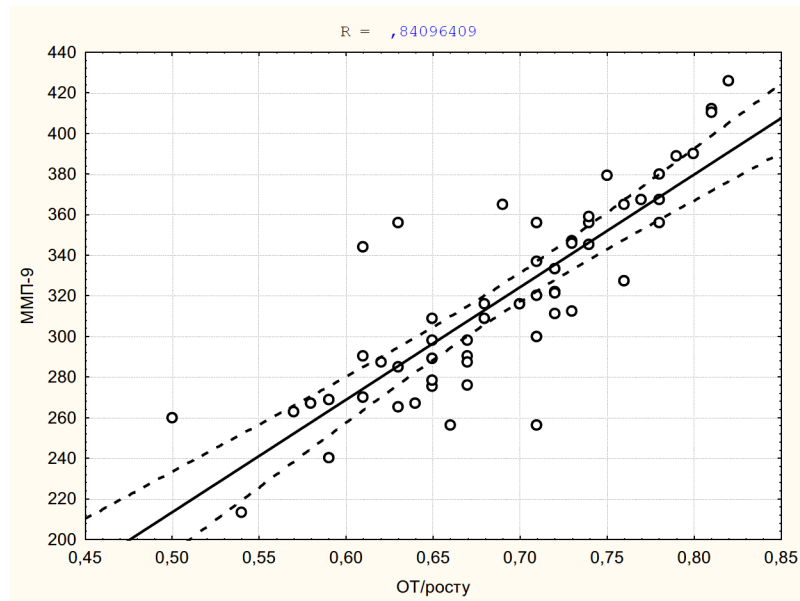


Рисунок 30 - Корреляционная связь между соотношением ОТ/росту и уровнем ММП-9 у больных I группы

Выявленные зависимости свидетельствуют о влиянии висцерального ожирения на появление фиброза миокарда.

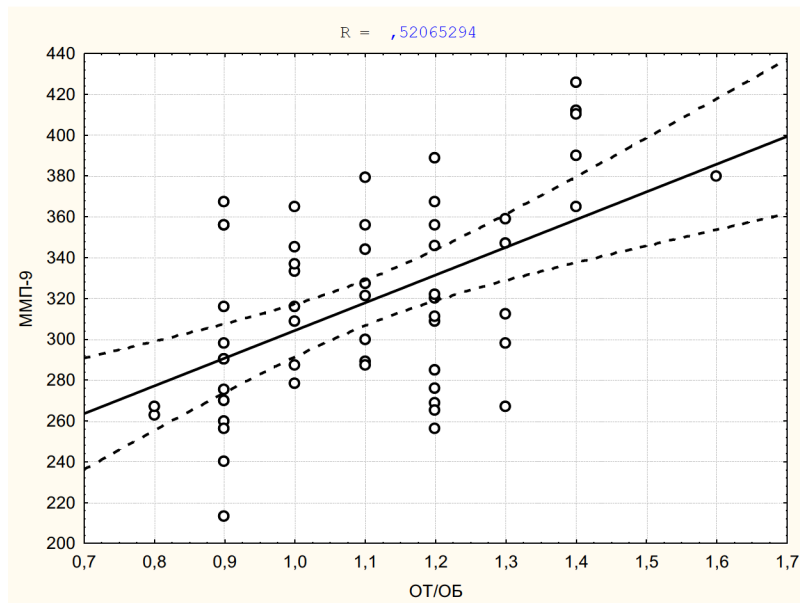


Рисунок 31 - Корреляционная связь между соотношением ОТ/ОБ и плазменной концентрацией ММП-9 у больных I группы

В нашем исследовании были изучены взаимосвязи между показателями жесткости сосудистой стенки и системой матричных металлопротеиназ. Была

выявлена прямая сильная корреляционная зависимость между индексом САVI и плазменной концентрацией ММП-9 у пациентов I группы (рисунок 32).

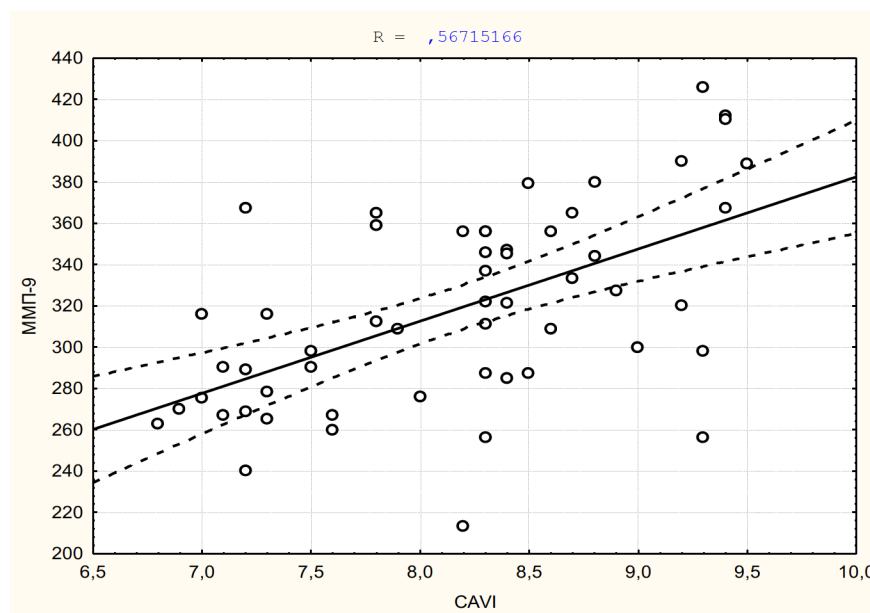


Рисунок 32 - Корреляционная связь между индексом САVI и плазменной концентрацией ММП-9 у больных I группы

Выявленная взаимосвязь доказывает, что увеличение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП сопровождается повышением биохимических маркеров фиброза миокарда и отражает ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

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, что иллюстрирует рисунок 33.

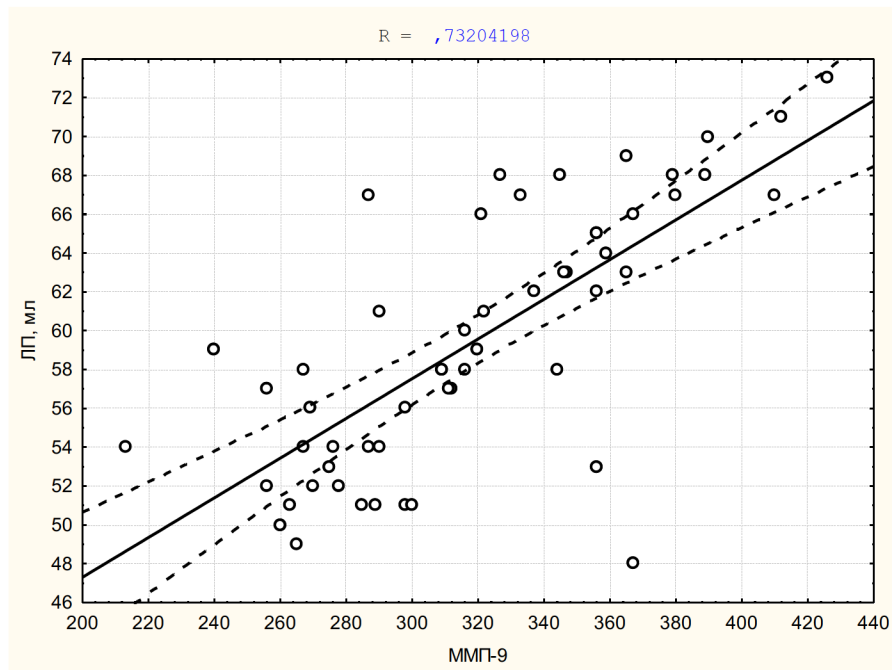


Рисунок 33 - Корреляционная связь между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП

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.

При оценке изменений уровня ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов I группы была выявлена зависимость умеренной силы между значением ММП-9 и частотой возникновения пароксизмов ФП (рисунок 34).

Полученная зависимость доказывает тесную связь между появлением фиброза миокарда и развитием пароксизмов ФП у больных с ожирением.

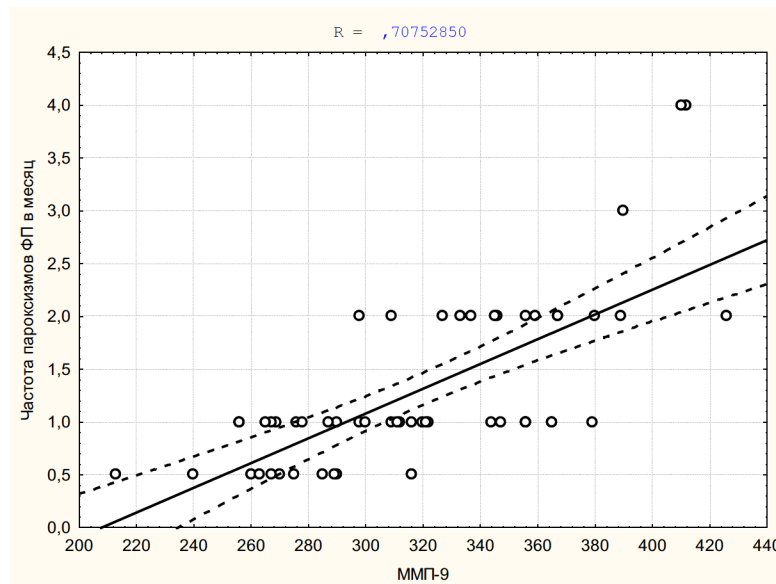


Рисунок 34 - Корреляционная связь между уровнем ММП-9 и частотой пароксизмов ФП у больных I группы

Таким образом, у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены изменения биохимических маркеров фиброза в виде увеличения плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1.

Данные изменения показателей системы матриксных металлопротеиназ повышались при увеличении степени ожирения и были взаимосвязаны с уровнем САД. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП обнаружены взаимосвязи между индексом САVI и биохимическими маркерами фиброза миокарда. Уровень ММП-9 возрастал пропорционально с увеличением объема ЛП и был взаимосвязан с частотой пароксизмов ФП в I группе.

3.6. 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. Выявленные параметры являются независимыми маркерами наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением. Для каждого маркера были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) (таблица 10).

Таблица 10 - 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

*- $p < 0,05$

ОШ для параметра АГ составляет 1,8 (ДИ 1,4-2,5), ОШ при наличии сахарного диабета – 1,5 (ДИ 1,1-1,7), увеличение ригидности сосудистой стенки ОШ – 1,7 (ДИ 1,2-2,1), ОШ для увеличение плазменных значений ММП-9 составляет 2,1 (ДИ 1,8-2,6).

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 (таблица 11).

Таблица 11 - Результаты ROC-анализа индекса САVI у больных I группы

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
Индекс САVI	0,76	8,2	60%	86%	0,002

У больных с ожирением при увеличении индекса САVI более 8,2 можно с чувствительностью 60% и специфичностью 86% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП (рисунок 35).

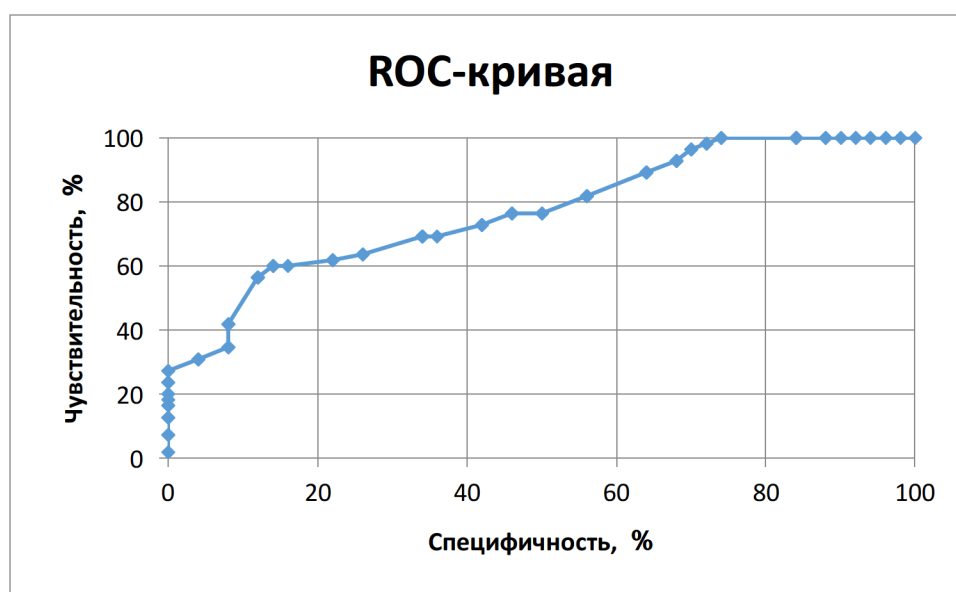


Рисунок 35 - ROC-кривая индекса САVI для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением

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% (таблица 12).

Таблица 12 - Результаты ROC-анализа уровня ММП-9 в плазме крови у больных I группы

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
Уровень ММП-9 в плазме крови, нг/мл	0,72	285	74,5%	94%	0,0001

При увеличении уровня ММП-9 более 295 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением (рисунок 36).

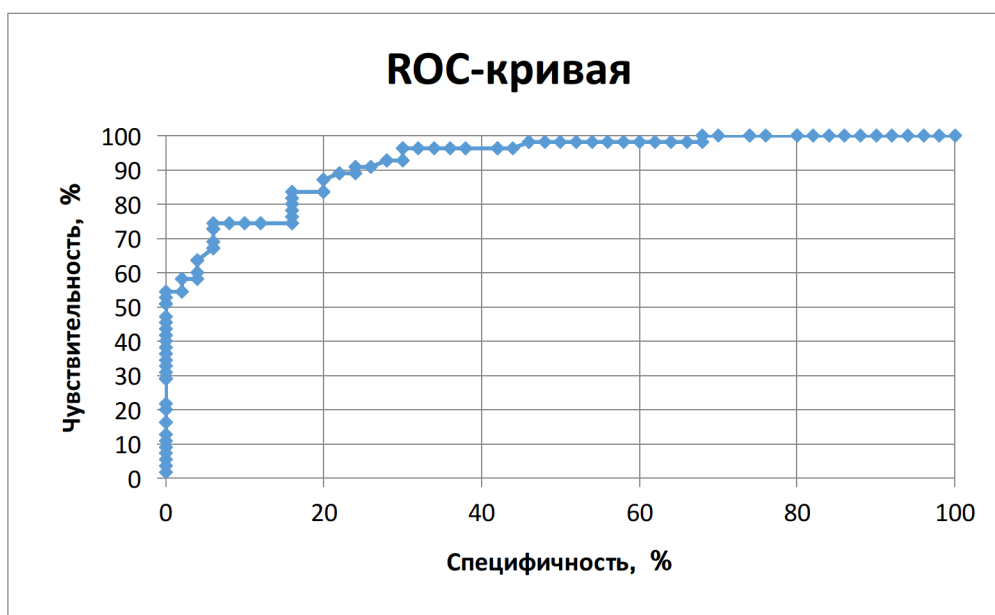


Рисунок 36 - ROC-кривая уровня ММП-9 в плазме крови для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ожирение является одним из наиболее распространенных предрасполагающих факторов развития ФП. Появление аритмий при ожирении значительно ухудшает прогноз больных, сопровождается повышением риска тромбоэмболических осложнений, ухудшением качества жизни и ее продолжительности [14]. До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о механизмах возникновения аритмий при ожирении.

В нашей работе было показано, что у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП достоверно чаще, чем в группе сравнения диагностировали АГ. Распространенность АГ составила 50(95%) пациентов в I группе и 35 (70%) больных во II группе.

При анализе результатов СМАД было обнаружено, что среднее значение САД и ДАД в дневные часы в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения. Гипертонический индекс САД и ДАД также был достоверно больше у больных I группы, чем у пациентов II группы.

Ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития АГ. Взаимосвязи между ожирением и АГ впервые были убедительно продемонстрированы во Фрамингемском исследовании [15]. Проведенные клинические исследования последних лет раскрыли основные закономерности развития АГ при ожирении, к которым относят высокую активность симпатoadреналовой системы, активацию РААС, возникновение эндотелиальной дисфункции. Оценка клинической значимости АГ, связанной с ожирением чрезвычайно высока, так как сочетание ожирения и АГ значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий.

Высокие значения АГ у больных I группы в нашем исследовании можно объяснить более выраженной степенью ожирения. При оценке средних значений САД и ДАД при разной степени ожирения было установлено, что

повышение АД существенно возрастает с увеличением степени ожирения. При этом были выявлены взаимосвязи между показателями висцерального ожирения – соотношения ОТ к росту и уровнем САД и ДАД в I группе.

В крупном многоцентровом исследовании NHANES было показано, что увеличение ИМТ тесно взаимосвязано с распространенностью АГ и степенью его повышения. Многоцентровые исследования, проводимые в последние десятилетия позволяют сделать вывод, что именно повышение АД при ожирении способствует значительному ремоделированию сердечно-сосудистой системы [18].

Появление АГ у пациентов с ожирением является основным патогенетическим механизмом возникновения ФП. Высокие значения АД и продолжительный анамнез АГ способствуют развитию гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что инициирует значительную перегрузку и дилатацию полости ЛП.

В нашем исследовании была выявлена корреляционная зависимость между соотношением ОТ к росту и продолжительностью последнего пароксизма ФП. Данная зависимость доказывает влияние висцерального ожирения на длительность персистирования ФП. Появление морбидного ожирения способствует более интенсивному фиброзу предсердной ткани, что ухудшает ее проводимость и приводит к значительному снижению эффективности антиаритмической терапии.

В исследовании Packer M. было показано, что повышение ИМТ и увеличение степени ожирения могут быть неблагоприятными факторами, снижающими эффективность электрической и фармакологической кардиоверсии при ФП. В своей работе авторы продемонстрировали, что назначение нагрузочной дозы антиаритмических препаратов I и III класса имеет более низкий процент восстановления синусового ритма у пациентов с ожирением, чем у больных с нормальной массой тела [44].

Появление висцерального ожирения по данным различных авторов также способствует снижению эффективности приема бета-блокаторов и

дигоксина. Наиболее часто у пациентов с ожирением требуется назначение более высокой дозы антиаритмических препаратов, что может повышать появление неблагоприятных побочных эффектов: увеличение продолжительности интервала QT и развитие желудочковых нарушений сердечного ритма.

В рандомизированном исследовании Voskoboïnik A. было показано влияние ожирения на эффективность восстановления синусового ритма при проведении электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП. Повышение ИМТ более 35 кг/м^2 сопровождалось значимым уменьшением эффективности электрической кардиоверсии, даже при уровне разряда 200 Дж и его повышении до 300 Дж. Авторы доказали, что у пациентов с ожирением 3 степени необходимо повышение разряда до 360 Дж [51].

В настоящее время появилось много исследований, по изучению эффективности РЧА у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Ожирение является одним из неблагоприятных факторов рецидива ФП после РЧА. Увеличение массы тела способствует не только снижению эффективности проводимой РЧА при пароксизмальной форме ФП, но также является одним из противопоказаний для ее проведения при весе пациента более 120 кг.

Таким образом, в нашем исследовании у больных I группы наблюдались более высокие показатели ИМТ, висцерального ожирения, распространенности АГ, чем во II группе. Средние значения САД и ДАД, гипертонического индекса САД и ДАД у пациентов основной группы были достоверно больше, чем в группе сравнения. Выявлены взаимосвязи между соотношением QT к росту с продолжительностью пароксизма ФП, что доказывают ведущую роль ожирения в возникновении данного нарушения сердечного ритма.

Важнейшим звеном патогенеза в развитии сердечно-сосудистых осложнений считают нарушения углеводного обмена и дислипидемию.

В нашей работе распространенность сахарного диабета была достоверно выше у больных основной группы, чем у пациентов группы сравнения – 20

(36%) и 14 (28%) соответственно. Уровень глюкозы плазмы крови натощак и гликированный гемоглобин были также выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

Данные изменения имели тенденцию к увеличению при повышении степени ожирения, однако достоверных различий глюкозы и гликированного гемоглобина с повышением степени ожирения выявлено не было.

Возникновение сахарного диабета при ожирении приводит к развитию диабетической ангиопатии. Доказано, что высокие значения глюкозы плазмы крови способствуют выраженным изменениям функции эндотелия и развитию инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность значительно изменяет функцию органелл внутри клетки. Все эти изменения на клеточном уровне способствуют возникновению электрической нестабильности миокарда предсердий, что повышает возбудимость предсердной ткани и увеличивает вероятность появления ФП у больных с ожирением и сахарным диабетом.

Развитию ФП у пациентов с ожирением и сахарным диабетом способствует также изменение на молекулярном уровне. В ряде фундаментальных исследований было показано, что длительная гипергликемия способствует структурному изменению белка коннексина, который находится в щелевых контактах кардиомиоцитов. Ремоделирование коннексина приводит к нарушению передачи волны возбуждения в ткани предсердий, укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и повышению возбудимости миокарда.

Одним из наиболее хорошо изученных механизмов влияния нарушений углеводного обмена на сократительную функцию миокарда является развитие диабетической полинейропатии. Неврологические изменения способствуют повреждению кардиомиоцитов на молекулярном уровне, а также изменению межклеточных взаимодействий. В результате данных изменений происходит синтез коллагена 1 типа и увеличение фиброза сердечной мышцы, что

провоцирует появление электрической нестабильности миокарда и развитию аритмий.

В нашей работе у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП была выявлена более высокая распространенность нарушений липидного обмена. У больных 16(29%) больных I группы и у 11(22%) пациентов II группы были обнаружены высокие уровни общего холестерина. Средние значения холестерина ЛПНП были также выше в основной группе, чем в группе сравнения.

Повышение значений общего холестерина и ЛПНП можно считать одним из наиболее значимых негативных факторов в развитии дисфункции эндотелия и наиболее важным фактором риска возникновения ИБС. Доказано, что дислипидемия способствует повышению концентрации свободных жирных кислот.

В исследовании Khawaja O. было показано влияние свободных жирных кислот на возникновение как наджелудочковых, так и желудочковых нарушений сердечного ритма [31]. Высокий уровень свободных жирных кислот значительно изменяет работу ионных каналов и межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов.

В исследовании Gizurason S. была показана прямая связь между изменениями показателей липидного обмена с частотой развития ФП при ожирении [58].

В нашем исследовании были обнаружены взаимосвязи между соотношением ОТ к росту и уровнем глюкозы плазмы крови, а также между соотношением ОТ к росту и значением холестерина ЛПНП у больных основной группы. Данные взаимосвязи доказывают значимую роль ожирения в развитии нарушений углеводного и липидного обмена.

Таким образом, у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП были выявлены более высокая распространенность нарушений углеводного и липидного обмена, чем у больных группы сравнения. Выявлены

взаимосвязи между соотношением ОТ к росту и уровнем глюкозы плазмы крови, а также соотношением ОТ к росту и плазменной концентрацией ЛПНП.

При анализе результатов эхокардиографии было выявлено, что у больных I группы имеет место более выраженная степень ГЛЖ, чем во II группе. Средние значения толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ и ИММ ЛЖ были достоверно больше в основной группе, чем в группе сравнения. Данные показатели имели тенденцию к росту при повышении степени ожирения и были взаимосвязаны с уровнем САД.

Гипертрофия ЛЖ у больных с выраженным ожирением и высокими значениями АД сопровождалась ухудшением его диастолической функции и приводила к структурному изменению ЛП, что является основным анатомическим субстратом развития ФП.

Увеличение объема ЛП у больных I группы можно объяснить двумя факторами: появление частых и длительных пароксизмов ФП приводит к дилатации ЛП с развитием его «аритмогенного» ремоделирования; возникновение «гипертонического» ремоделирования миокарда при высоких значениях АД. Данное предположение подтверждают выявленные нами взаимосвязи между уровнем САД и объемом ЛП, между отношением ОТ к росту и объемом ЛП.

Таким образом, увеличение объема ЛП у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП было взаимосвязано с уровнем АД и выраженностью висцерального ожирения.

Одним из наиболее значимых звеньев патогенеза в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ожирении считают изменения жесткости сосудистой стенки.

В нашей работе было показано, что у больных I группы средние значения индекса САVI были достоверно выше, чем у пациентов II группы и повышались при увеличении степени ожирения. Обнаружены взаимосвязи между соотношением ОТ/росту, ОТ/ОБ и сердечно-лодыжечным индексом. Данные взаимосвязи указывают на значение висцерального ожирения в

изменении жесткости стенки артерий. Увеличение объема жировой ткани, эпикардиальной, паранефральной жировой ткани и жировых включений вокруг крупных артерий способствуют изменению структуры сосудистой стенки.

Интересные результаты были получены в работе Kotsis V. и соавт. Авторы включили в исследование тучных пациентов, у которых не регистрировалось стойкого повышения артериального давления. Все больные в зависимости от ИМТ были разделены на несколько групп, в том числе в исследование были включены пациенты с нормальной массой тела (группа сравнения). При оценке толщины комплекса интима-медиа авторы пришли к выводу, что наиболее высокие показатели имели пациенты с морбидным ожирением. Были выявлены корреляционные связи между ИМТ и размером комплекса интима-медиа [74].

В исследовании Ferreira I. было показано, что именно висцеральное ожирение способствует изменению эластичности артерий крупного калибра и аорты. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости большой группы пациентов авторы доказали, что увеличение объема парааортальной жировой ткани сопровождалось увеличением ригидности стенок аорты и значительному повышению скорости распространения пульсовой волны [50].

Не менее значимым фактором в развитии жесткости сосудистой стенки при ожирении является АГ. В нашей работе были выявлены прямые сильные корреляционные зависимости между САД и индексом CAVI. Данные взаимосвязи характеризуют одно из центральных звеньев патогенеза синдрома раннего сосудистого старения: стойкое и длительное повышение АД приводит к наиболее тяжелым изменениям жесткости сосудистой стенки. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП значения АГ были достоверно выше, чем в группе сравнения, поэтому ригидность сосудистой стенки у пациентов I группы также была достоверно выше.

В некоторых исследованиях было показано, что при повышении массы тела и развитии метаболически «нездорового фенотипа» возможно выделить несколько основных механизмов, негативно влияющих на жесткость сосудистой стенки. Во-первых, увеличение висцерального жира приводит к развитию структурных поражений сосудистой стенки за счет пролиферации гладкомышечных клеток. Во-вторых, стойкое повышение артериального давления при повышении массы тела способствует возникновению дисфункции эндотелия и гиалинозу стенки артерий мелкого и среднего калибра. В-третьих, развитие инсулинорезистентности и дислипидемии приводит к быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений.

В нашем исследовании обнаружена корреляционная связь между уровнем глюкозы и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у пациентов основной группы. Выявленная взаимосвязь доказывает негативное влияние нарушений углеводного обмена на эластичность сосудистой стенки.

Схожие результаты были получены в исследовании PREDICT. У больных с сахарным диабетом 2 типа висцеральное ожирение было ассоциировано с более высокими показателями жесткости сосудистой стенки. Авторы отметили, что кальцификация коронарных артерий и более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений возникает при сочетании нарушений углеводного обмена и висцерального ожирения [59].

У пациентов I группы также была выявлена сильная корреляционная зависимость между уровнем холестерина ЛПНП и индексом CAVI. Повышение атерогенных липопротеидов сопровождалось у пациентов с ожирением более высокими показателями жесткости сосудистой стенки, что можно объяснить более высокой распространенностью атеросклеротических изменений сосудистого русла.

Изменения индекса CAVI у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП были взаимосвязаны с увеличением объема ЛП и частотой развития пароксизмов ФП. Данные корреляционные зависимости доказывают, что увеличение жесткости сосудистой стенки и возникновение синдрома

раннего сосудистого старения способствует увеличению объема ЛП и возникновению пароксизмов ФП.

На рисунке 37 представлены корреляционные взаимосвязи индекса CAVI с показателями антропометрии, лабораторными и инструментальными методами обследования у пациентов I группы.

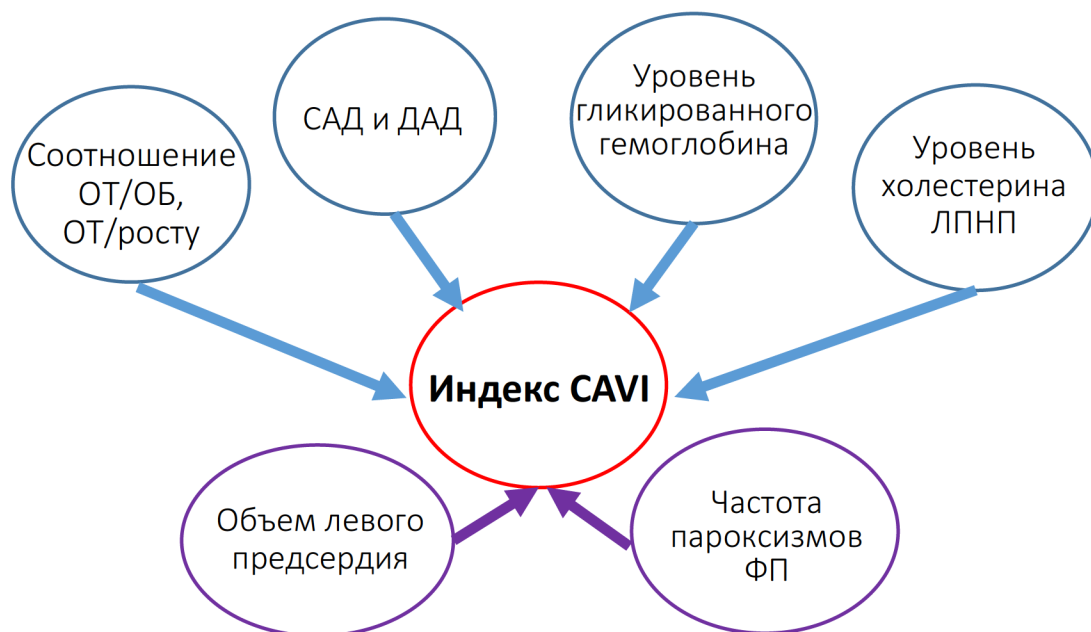


Рисунок 37. Взаимосвязи между показателями антропометрии, лабораторных и инструментальных методов обследования с индексом CAVI у больных I группы

Таким образом, при исследовании жесткости сосудистой стенки было показано, что наличие выраженного висцерального ожирения, со стойким повышением АД, нарушением углеводного и липидного обмена способствует формированию синдрома раннего сосудистого старения, ремоделированию сердечно-сосудистой системы, увеличению объема ЛП и развитию ФП.

Одним из современных трендов в кардиологии является оценка системы матриксных металлопротеиназ как одного из наиболее доступных маркеров фиброза миокарда. Наиболее хорошо изученными показателями системы матриксных металлопротеиназ для диагностики фиброза миокарда является ММП-9 или желатиназа, большое число исследований доказывают высокую прогностическую значимость ТИМП-1.

В нашей работе были обнаружены высокие значения плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения. Значение ММП-9 и ТИМП-1 повышались пропорционально увеличению степени ожирения, как в I, так и во II группе.

Одним из наиболее важных аспектов, доказывающих негативное влияние системы матричных металлопротеиназ на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, является изучение соотношения ММП-9 к ТИМП-1.

В нашем исследовании соотношение ММП-9 к ТИМП-1 не имело достоверных различий между группами и составило $1,7 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,2$ (рисунок 38).

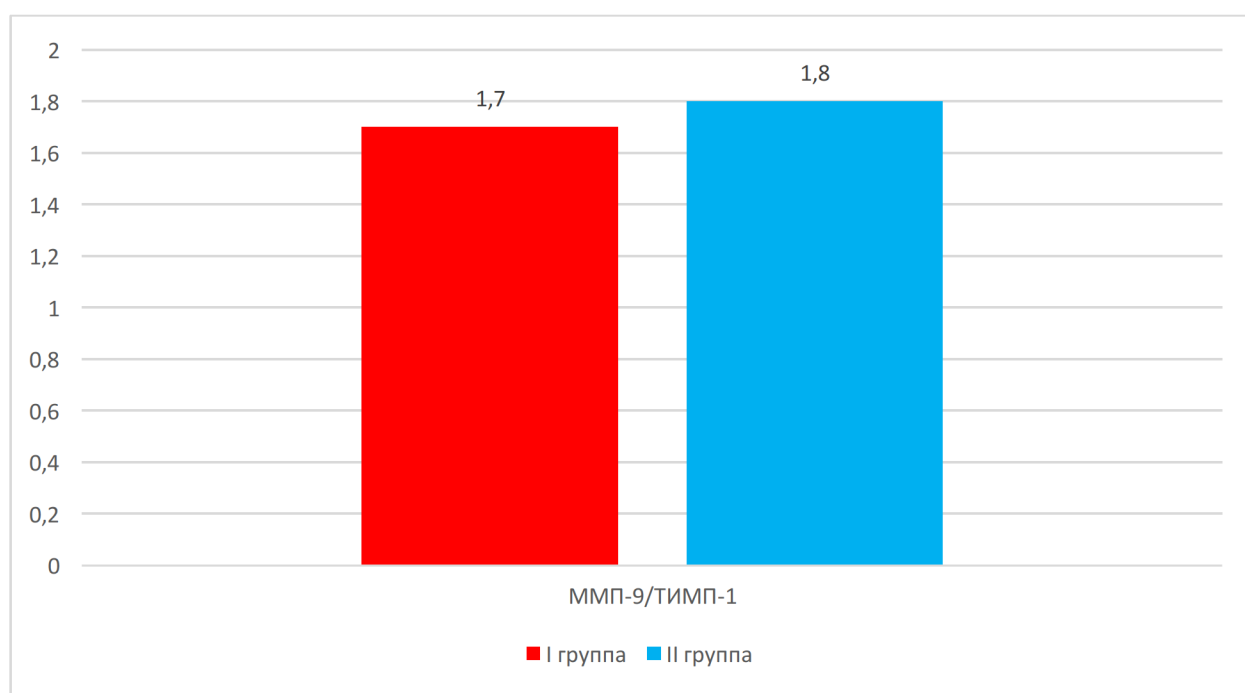


Рисунок 38. Соотношение ММП-9 и ТИМП-1 у больных I и II группы

Известно, что чрезмерное повышение ММП-9 и дефицит ТИМП-1 приводят к деградации межклеточного матрикса, развитию выраженной дилатации полости ЛЖ и быстрому прогрессированию систолической сердечной недостаточности.

У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП мы наблюдали повышение как ММП-9, так и ТИМП-1. Одновременное

увеличение показателей системы матричных металлопротеиназ свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования с развитием диастолической сердечной недостаточности. Все больные, включенные в наше исследование имели значения ФВ ЛЖ более 40%.

У пациентов I группы была получена зависимость между антропометрическими показателями висцерального ожирения и ММП-9, что подтверждает гипотезу о влиянии висцерального ожирения на баланс системы матричных металлопротеиназ.

Схожие результаты были получены в исследовании Grzechocińska В. и соавт. Авторы отмечали увеличение плазменных концентраций ММП-9 у женщин с ожирением, при этом уровень ММП-9 был прямо пропорционален ИМТ. Однако в этом исследовании не проводилась оценка изменений системы матричных металлопротеиназ у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП [95].

В некоторых клинических исследованиях было показано, что увеличение уровня АД также способствуют формированию фиброза сосудистой стенки и может быть причиной увеличения ММП-9 и ТИМП-1.

Нами была обнаружена прямая сильная зависимость между плазменной концентрацией ММП-9 и ИММ ЛЖ у пациентов I группы. Данная зависимость позволяет сделать вывод, что развитие гипертонического ремоделирования у пациентов с ожирением и АГ сопровождается повышением экспрессии ММП-9 и формированию фибротических изменений миокарда.

В нашем исследовании были получены несколько корреляционных связей, отражающих тесную взаимосвязь между изменением жесткости сосудистой стенки и системой матричных металлопротеиназ у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП. У пациентов I группы была выявлена зависимость между индексом САVI и ММП-9; взаимосвязь умеренной силы между индексом САVI и ТИМП-1.

В работе S. Yasmin и соавт. на молекулярном уровне была изучена активность ММП-9. При исследовании функции желатиназы было доказано, что ММП-9 обладает высокой активностью и может разрушать эластин стенок артерий. Авторы сделали вывод, что увеличение ММП-9 может сопровождаться не только ремоделированием миокарда, но и сосудистым ремоделированием [115].

Высокие значения показателей системы матриксных металлопротеиназ у пациентов I группы можно объяснить наличием «метаболического» ожирения. Распространенность висцерального ожирения была значительно выше у больных I группы. Пациенты основной группы имели более высокие значения АД и большую распространенность АГ, что является ведущим фактором в развитии синдрома раннего сосудистого старения и возникновению ГЛЖ. У пациентов I группы были выявлены более высокие показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, холестерина ЛПНП, которые также значительно увеличивают жесткость сосудистой стенки и способствуют появлению фиброзных изменений миокарда. Комплекс данных факторов позволяет сделать вывод, что изменение системы матриксных металлопротеиназ у пациентов основной группы отражает не только повреждение миокарда, но и является признаком раннего сосудистого старения.

В нашем исследовании были получены взаимосвязи между плазменными концентрациями ММП-9 и объемом ЛП; между уровнем ММП-9 и частотой пароксизмов ФП у больных I группы. Данные взаимосвязи свидетельствуют о развитии фиброзных изменений миокарда предсердий у пациентов с «метаболическим» ожирением и предрасполагают к возникновению и поддержанию аритмии.

Таким образом, у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены достоверно более высокие показатели ММП-9 и ТИМП-1, чем у пациентов группы сравнения. Показатели системы матриксных

металлопротеиназ были взаимосвязаны с индексом САVI, увеличением объема ЛП и частотой пароксизмов ФП.

В нашем исследовании были оценены основные маркеры возникновения пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением. Статистически значимым влиянием на развитие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладали АГ, сахарный диабет, увеличение индекса САVI и увеличение плазменных значений ММП-9.

Сочетание ожирения, АГ, сахарного диабета и дислипидемии являются классическими признаками метаболического синдрома. Общность патогенеза данных состояний доказана в множестве крупных клинических исследований и научных работ. Принято считать, что «метаболическое» ожирение является ведущим фактором риска возникновения ИБС, ОНМК и ХСН. В современной литературе имеется небольшое число исследований, доказывающих роль «метаболического» ожирения в развитии ФП.

К основным звеньям патогенеза в развитии ФП при ожирении можно отнести активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию. Значительное увеличение гуморальной активности висцеральной жировой ткани приводит к повышению уровня различных адипоцитокинов с развитием цитокинового дисбаланса, что в свою очередь стимулирует высокую активность металлопротеиназ и ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Увеличение фиброза миокарда является иницирующим фактором в появлении ФП.

В регистре Records-AF было показано, что наличие АГ, ХСН и тактика контроля частоты желудочковых сокращений являются основными предикторами прогрессирования ФП из пароксизмальной формы в постоянную. Авторы показали значимую роль АГ в появлении и поддержании ФП. Однако в данной работе не оценивались маркеры развития ФП у больных с ожирением [94].

Выявленные нами маркеры свидетельствуют о значимой роли АГ и сахарного диабета в развитии аритмий при ожирении. Появление висцерального ожирения, повышение АД и нарушения углеводного обмена пагубно влияют на функцию эндотелия, значительно увеличивают жесткость сосудистой стенки и приводят к формированию структурных изменений миокарда и развитию ФП.

Таким образом, наличие АГ, сахарного диабета, увеличение жесткости сосудистой стенки и высокие показатели системы матриксных металлопротеиназ являются основными маркерами появления пароксизмов 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО - конечный диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО - конечный систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММП-9 – матриксиная металлопротеиназа -9

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЖ - правый желудочек

РААС – ренин- ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП ЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1

УО - ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ФП - фибрилляция предсердий

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

AUC – Area Under the Curve

АВІ - лодыжечно-плечевой индекс

САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бершова Т. В. Роль матриксных металлопротеиназ в процессах ремоделирования сердца у детей с рестриктивной кардиомиопатией // Вопр. соврем. педиатрии. – 2009.–Т.8.–№5.–С.36–39
2. Говорин А. В., Рацина Е. В., Соколова Н. А. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой // Росс. кардиолог. журн. – 2014. – № 7. – С. 87–90
3. Денека И.Э., Родионов А.В. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия. \ Атеросклероз и дислипидемии. 2017, №2, стр. 16-20.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) под редакцией Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. \ Санкт-Петербург, 2017
5. Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(5):582-589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
6. Милягин В.А, Милягина И.В, Пурыгина М.А. Методобъемнойсфигмографиинааппарате VaSera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА, 2014).
7. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.
8. Овчинников А.Г., Ожерельева М.Г., Агеев Ф.Т. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение. Неотложная кардиология. 2015; №4: 11-26.

9. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., и др. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении. Сибирский Медицинский Журнал. 2011;26(4):16-22.

10. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):109-114.<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-109-114>

11. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Джафарова З.Б. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(6):2707. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2707>

12. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В., Джафарова З.Б. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):516-521. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-08-05>

13. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Оганесян К.А., Гатаулин Р.Г., Осадчий К.К. Значение метаболических факторов в развитии фибрилляции предсердий при ожирении. // Лечебное дело. 2021;2:72-76 <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12333>.

14. Рекомендации по клинической оценке структуры и функций камер сердца. \ Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95):1-196

15. Руденко Т.Е., Кутырина И.М. Ожирение как фактор сосудистого ремоделирования. \ Клиническая нефрология. 2010, №3, стр. 62-67.

16. Шкадова М.Г., Кларитская И.Л., Григоренко Е.И. Ожирение как причина синдрома обструктивного апноэ сна и ГЭРБ. Крымский Терапевтический Журнал. 2013;(2):161-6.

17. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма при метаболическом синдроме. \ Вестник аритмологии, 2008, 53, стр.56-63

18. 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, European Heart Journal, , ehaa612, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

19. Abe I, Teshima Y, Kondo H, Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2018 Nov;15(11):1717-1727. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.025. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908372.

20. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2013;10:90–100.

21. Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. Obes Rev. 2013 Nov;14(11):929-38. doi: 10.1111/obr.12056.

22. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci 2001;321 (4):225-236.

23. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestation and management. Transl Res 2014;164:345–56.

24. Alpert MA, Omran J, Bostick B. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. Curr Obes Rep 2016;5:424–34.

25. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:391–400.
26. Alvarez G.E., Beske S.D., Ballard T.P. et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533–2536.
27. Amar J., Ruidavets J.B., Chamontin B. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in population-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 381–387.
28. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2005;113(6):898–918.
29. Arcaro G., Gretti A., Balzano S., et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulations* 2002; 105: 576–582.
30. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):3006-10.doi: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
31. Begum N., Song Y., Rienzie J. et al. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. *Am J Physiol* 1988; 275: C42–C49.
32. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Obesity reviews*. 2014. Vol. 15. No 6. P. 504–515.
33. Berg A.H., Scherer P. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2005; 96: 939–949.
34. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:1579–1585. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
35. Brauer P et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in

adults in primary care // Canadian Medical Association Journal. 2015. Vol. 187. No 3. P. 184–195.

36. Bray G.A., Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006;29 (1):109-117.

37. Brundel BJ, Shiroshita-Takeshita A, Qi X, et al. Induction of heat shock response protects the heart against atrial fibrillation *Circ Res.* 2006 Dec 8;99(12):1394-402. doi: 10.1161/01.RES.0000252323.83137.fe

38. Chang SL, Chen YC, Hsu CP, et al. Heat shock protein inducer modifies arrhythmogenic substrate and inhibits atrial fibrillation in the failing heart. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4019-26. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.072.

39. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1500-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.

40. Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz.* 2015;40:190–6.

41. Choi EK, Chang PC, Lee YS, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF- β 1. *Circ J.* 2012;76(6):1354-62. PMID: PMC3593311

42. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635–42

43. DeLeon-Pennell K.Y., Tian Y., Zhang B. et al. Cd36 is a matrix metalloproteinase-9 substrate that stimulates neutrophil apoptosis and removal during cardiac remodeling. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:14–25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001249.

44. Department of Veterans Affairs et al. VA/DoD clinical practice guideline for screening and management of overweight and obesity. 2014.

45. Dobsak P, Soska V, Sochor O, Jarkovsky J, Novakova M, Homolka M, Soucek M, Palanova P, Lopez-Jimenez F, Shirai K. Increased cardio-ankle vascular index in hyperlipidemic patients without diabetes or hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(3):272–83.

46. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P. et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation.// *Int J Cardiol.* 2010 Oct 8;144(2):257-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.01.018

47. Fantuzzi G. Health versus disease as the catalyst for biomedical research: the science of adipokines as a case in point. *Front Endocrinol.* 2014;5(136):1-3. doi:10.3389/fendo.2014.00136.

48. Faselis C., Kokkinos P., Tsimploulis A. et al. Exercise Capacity and Atrial Fibrillation Risk in Veterans: A Cohort Study.// *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;5(91):558-566. doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.03.002.

49. Feener E.P., King G.L. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): S9–S13.

50. Ferreira I., Snijder M.B., Twisk J.W.R., et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and health longitudinal study. *J Clin Endocrinol metab.* 2004; 89: 2632–2639.

51. Fox C.S., Gona P., Hoffmann U. et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009 Mar 31;119(12):1586-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.

52. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009 Mar 31;119(12):1586-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.

53. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The –174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial

fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II195-9. doi: 10.1161/01.cir.0000087441.48566.0d

54. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1270-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehp091.

55. Gizurarson S, Stahlman M, Omerovic E, et al. Atrial fibrillation in patients admitted to coronary care unit in western Sweden – focus on obesity and lipotoxicity. *J Electrocardiol*. 2015 Sep-Oct;48(5):853-60. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.010.

56. Goday A et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology // *Clinical and Translational Oncology*. 2015. Vol. 17. No 10. P. 763–771.

57. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H. et al. Effects of sibutramine in non-dieting obese women // *J. Endocrinol. Invest.* – 2002. – 25. – P. 101–5.

58. Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.

59. Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.

60. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002.

61. Grzechocińska B, Dąbrowski FA, Sierdzinski J, Cyganek A, Wielgoś M. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and

hormone levels in reproductive-aged women. *Endokrynol Pol.* 2019;70(1):49-56. doi: 10.5603/EP.a2018.0067. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30259506.

62. Gymez-Marcos MB, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gymez-Sánchez L, Gomez-Sanchez M, Rodríguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L; LOD-DIABETES Group. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:7.

63. Henegar JR, Zhang Y, De Rama R, Hata C, Hall ME, Hall JE. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am. J. Hypertens.* 2014;27(10):1285–92.

64. Heo S.H., Cho C.H., Kim H.O. et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol.* 2011;7(2):69–76. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.2.69

65. Hoogstra-Berends F, Meijering RA, Zhang D, et al. Heat shock protein-inducing compounds as therapeutics to restore proteostasis in atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2012 Apr;22(3):62-8. doi: 10.1016/j.tcm.2012.06.013

66. Hsu T.W., Kuo K.L., Hung S.C. et al. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One.* 2013;8(7):e70132. DOI: 10.1371/journal.pone.0070132

67. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.

68. Hu YF, Yeh HI, Tsao HM, et al. Electrophysiological correlation and prognostic impact of heat shock protein 27 in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Apr;5(2):334-40. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965996.

69. Hufnagel B., Dworak M., Soufi M. et al., Unsaturated fatty acids isolated from human lipoproteins activate protein phosphatase type 2C β and induce apoptosis in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2005; 180: 245–254.

70. Ibata J, Sasaki H, Hanabusa T, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T, Nanjo K. Increased arterial stiffness is closely associated with hyperglycemia and improved by glycemic control in diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):82–7.

71. Jiao L et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // *Cancer Causes & Control.* 2010. Vol. 21. No 8. P. 1305–1314.

72. Jungheim ES et al. Obesity and reproductive function // *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2012. Vol. 39. No 4. P. 479–493.

73. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Relationship between cardio-ankle vascular index and components of metabolic syndrome in combination with sex and age. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(4):42–4.

74. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: A prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007;28:711–718. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm003.

75. Khawaja O, Bartz T, Ix JH, et al. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardio-vascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2012;110(2):212-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.010.

76. Kim KJ, Lee BW, Kim HM, Shin JY, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Lee HC. Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(4):328–36.

77. Kondo H, Abe I, Gotoh K, et al. Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet-Induced Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation. *Circ*

Arrhythm Electrophysiol. 2018 May;11(5):e006040. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006040.

78. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(5):386-93. doi: 10.1038/hr.2010.9.

79. Kim ES, Moon SD, Kim HS. et al. Diabetic peripheral neuropathy is associated with increased arterial stiffness without changes in carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* 2011;34(6):1403–5.

80. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis // *Annals of internal medicine.* 2013. Vol. 159. No 11. P. 758–769.

81. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S., et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85–89.

82. Kumar PV, Mundi A, Caldito G, Reddy PC. Higher body mass index is an independent predictor of left atrial enlargement. *Int J Clin Med* 2011;2:556–60.

83. Kunnary A., Ukkola O., Paivansalo M. et al. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitivity C-reactive protein and leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2755–2760.

84. Larstrop A., Ariansen I., Gjesdal K. et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patient with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study // *Hypertension.* – 2012; 60 (2) : 347-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195032.

85. Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, et al. Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unraveling the substrate in hypertension and ageing. *PLoS One.* 2013 Aug 27;8(8):e72416. doi: 10.1371/journal.pone.0072416

86. Lewkowicz J., Knapp M., Tankiewicz-Kwedlo A. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Volume 64, Issue 4, 2015, p. 285-291, <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2014.12.004>.

87. Li SB, Yang F, Jing L, et al. Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Investig Med*. 2013 Apr;61(4):722-7. doi: 10.2310/JIM.0b013e3182857fa0.

88. Ligibel JA et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32. No 31. P. 3568– 3574.

89. Lin H, Sinner MF, Brody JA, et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):452-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.012.

90. Lindsey M.L., Zouein F.A., Tian Y. et al. Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9. *Can J Physiol. Pharmacol*. 2015;93:879–886. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0019.

91. Luizon MR, Belo VA, Fernandes KS, Andrade VL, Tanus-Santos JE, Sandrim VC. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects. *Mol Biol Rep*. 2016 Jun;43(6):463-71. doi: 10.1007/s11033-016-3993-z. Epub 2016 May 5. PMID: 27146834.

92. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3239-46. doi: 10.2337/db08-0872.

93. Luque C., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – 440. – P. 119–28.

94. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.

95. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E. Et all. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. // *Diabetes Care*. 2014;37(8):2383–90.
96. Mahmood TA, Arulkumaran S. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. Newnes, 2012.
97. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):789-95. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.066.
98. Mathieu P., Poirier P., Pibarot P. et al. Visceral obesity: link among inflammation, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009; 53: 577–584.
99. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 May 1;113(9):1505-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.005
100. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2012;27(2):160–5.
101. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Shirai K. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):621–6.
102. Motoshima H., Wu X., Mahadev K., Goldstein BJ. Adiponectin suppress proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 315: 264–271.
103. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement. *Exp Clin Cardiol* 2008;13:89–91.

104. Murphy G., Nagase H. Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment. *FEBS J.* 2011;278(1):2–15. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07918.x

105. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1;5(4):676-83. doi: 10.1161/CIRCEP.112.971200.

106. Nascimento Dda C., Durigan Rde C., Tibana R.A. et al. The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise. *Sports Med.* 2015;45(2):269–278. DOI: 10.1007/s40279-014-0265-8

107. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

108. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet.* 2014. Vol. 384. No. 9945. P. 766– 781.

109. Ng T.W.K., Watts G.F., Farvid M.S, et al. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory affects of adiponectin, insulin resistance and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes* 2005; 54: 795–802.

110. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. // *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015 Oct-Dec;11(4):228-34.

111. Ohira M, Endo K, Oyama T. et all. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. // *Metabolism.* 2011;60(1):78–85.

112. Orr J., Gentile C., Davy B. et al. Large artery stiffening with weight gain in humans. Role of visceral fat accumulation. *Hypertension* 2008; 51:1519–1524. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112946.
113. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // *Science*. – 1995. – 269. – P. 540–3.
114. Pilz S., Scharnag H., Tiran B. et al. Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2542–2547.
115. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671–1679.
116. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L., et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulations* 2005; 111: 932–939.
117. Resnick L., Militianu D., Cunnings A. et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 1997; 30: 654–659.
118. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2012 Mar;101(3):217-25. doi: 10.1007/s00392-011-0383-3.
119. Safar M., Czernichow S., Blacher J. Obesity, arterial stiffness, cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17; S109–S111.
120. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, Fernandez AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Jul;299(1):H202-9. doi: 10.1152/ajpheart.00120.2010.

121. Sarzani R, Salvi F, Dessm-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J. Hypertens.* 2008;26(5):831–43.

122. Schillaci G, Battista F, Settimi L, Anastasio F, Pucci G. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res.* 2015 38(1):68–73.

123. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386:154 – 162. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.

124. Squire I.B., Evans J., Ng L.L. et al. Plasma mmp-9 and mmp-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004;10:328–333. DOI: 10.1016/j.cardfail.2003.11.003.

125. Steinberg HO., Paradisi G., Hook G. et al. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilatation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000; 49: 1231–1238.

126. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.

127. Sutton-Tyrrell K., Newman A., Simonsick E.M., et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging and body composition. *Hypertension* 2001; 38:429–433.

128. Tanisawa K, Ito T, Sun X, Kawakami R, Oshima S, Gando Y, Cao ZB, Sakamoto S, Higuchi M. Cardiorespiratory Fitness is a Strong Predictor of the Cardio-ankle Vascular Index in Hypertensive Middle-aged and Elderly Japanese Men. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(4):379–89.

129. Ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serne E.H. et al. Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute

effects on proximal tubular sodium reabsorption correlate with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14; 2357–2363.

130. Thorp E.B. Contrasting inflammation resolution during atherosclerosis and post myocardial infarction at the level of monocyte/macrophage phagocytic clearance. *Front Immunol*. 2012;3:39. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00039

131. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008;29:2227–33.

132. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(7):655–63.

133. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N. Engl. J. Med*. 2012;367(4):377–8.

134. Wu G, Wang S, Cheng M, Peng B, Liang J, Huang H, Jiang X, Zhang L, Yang B, Cha Y, Jiang H, Huang C. The serum matrix metalloproteinase-9 level is an independent predictor of recurrence after ablation of persistent atrial fibrillation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 May;71(5):251-6. doi: 10.6061/clinics/2016(05)02. PMID: 27276393; PMCID: PMC4874263.

135. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P. et al. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/physiol.00029.2013.

136. Yagmur J, Yetkin O, Cansel M. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):83-8. doi: 10.1007/s11325-010- 0477-6.

137. Yang T, Yang P, Roden DM, Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1246–1252.

138. Yang T, Yang P, Roden DM, Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1246–1252.

139. Yannakoulia M., Yiannakouris N., Bluher S., et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1730–1736.

140. Creemers EE, Davis JN, Parkhurst AM. Deficiency of TIMP-1 exacerbates LV remodeling after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(1):H364- 71. doi: 10.1152/ajpheart.00511.2002.

141. Toto-Moukouo J.J., Achimastos A., Asmar R.G. et al. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J* 1986; 112: 136–140.