

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

Гатаулин Радик Габдуллович

**Роль висцерального ожирения в развитии фибрилляции
предсердий у больных артериальной гипертензией**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Висцеральное ожирение и заболевания сердечно-сосудистой системы.....	8
1.2. Методология количественного определения висцеральной жировой ткани.....	17
1.3. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенетических механизмах появления фибрилляции предсердий.....	21
1.4. Адипокины: современные представления об их влиянии на развитие фибрилляции предсердий.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Клинические данные пациентов.....	35
2.2. Модель диссертационного исследования.....	42
2.3. Методология клинико-инструментального диагностического комплекса пациентов.....	44
2.3.1. Антропометрия.....	44
2.3.2. Методы оценки эпикардальной ЖТ.....	44
2.3.3. Исследование уровня плазменных концентраций адипоцитокинов.....	46
2.3.4. Статистическая обработка данных	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	48
3.1. Антропометрические показатели висцерального ожирения и их взаимосвязь с развитием ФП у пациентов АГ.....	48
3.2. Эхокардиографическое состояние функции сердца и толщины эпикардальной жировой ткани в исследуемых группах.....	56
3.3. Исследование объема эпикардальной жировой ткани у пациентов I и II группы.....	63
3.4. Изменение плазменных концентраций адипоцитокинов в исследуемых группах.....	67

3.5. Независимые маркеры развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Значимый этиопатогенетический вклад в появление ФП вносит артериальная гипертензия (АГ). Обсуждается множество механизмов развития аритмии при АГ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и дилатация левого предсердия (ЛП); активация симпатoadреналовой нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; развитие интерстициального фиброза миокарда. Несмотря на то, что было проведено большое количество исследований, посвященных патогенетическим аспектам развития ФП при АГ, данная проблематика требует дальнейшего изучения.

Большой интерес в кардиологии вызывает изучение роли висцерального ожирения в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Характер распределения жировой ткани является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от подкожного жира, на долю которого приходится до 75% от всей жировой ткани организма и который является основным хранилищем липидов, висцеральный жир рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань.

К статистически влиятельным факторам сердечно-сосудистого риска относят увеличение эпикардальной жировой ткани (ЖТ), окружающей миокард. Эпикардальная ЖТ располагается между эпикардом и висцеральным листком перикарда и тесно прилегает к миокарду. К основным функциям эпикардальной ЖТ относят накопление липидов, терморегуляцию и защиту вегетативных ганглиев сердца. Гипертрофия и гиперплазия эпикардальной ЖТ провоцирует развитие геометрической диспропорции камер сердца, ремоделирования и фиброза миокарда, что приводит к появлению диастолической сердечной недостаточности.

В рамках пускового аритмогенетического механизма при висцеральном ожирении относят возникновение системного воспаления. Фактически

ожирение можно рассматривать как состояние «хронического воспаления». Несомненно, что имеющаяся взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления. Известно, что макрофаги эпикардиальной ЖТ секретируют большое количество провоспалительных цитокинов, оказывающих местное аритмогенное действие на миокард предсердий. Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в эпикардиальной ЖТ гораздо выше, чем в висцеральной жировой ткани иной локализации.

Остается предметом дискуссий вопрос о значении различных гуморальных факторов ЖТ в развитии ФП. Жировые клетки эпикардиальной ЖТ активно секретируют разнообразные адипоцитокينات, их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы неоднозначно и подлежит изучению.

Несмотря на большое число исследований, доказывающих негативное влияние висцеральной ЖТ на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, нет убедительных данных о роли висцерального ожирения в развитии ФП при АГ. В этой связи вышеупомянутые аспекты предопределили цель и задачи диссертационной работы.

Цель исследования:

Изучить влияние размеров эпикардиальной ЖТ и плазменных концентраций адипоцитокينات на возникновение фибрилляции предсердий у больных АГ.

Задачи исследования:

1. Оценить толщину и объем эпикардиальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.
2. Установить взаимосвязь между размерами эпикардиальной ЖТ и антропометрическими показателями у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП.
3. Оценить влияние толщины и объема эпикардиальной ЖТ на возникновение ФП у больных АГ.

4. Оценить уровень плазменных концентраций адипоцитокинов (оментина-1 и висфатина) у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

5. Изучить взаимосвязь между уровнем плазменных концентраций адипоцитокинов и размерами эпикардальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка антропометрических показателей висцерального ожирения, толщины и объема эпикардальной ЖТ и уровня адипоцитокинов у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

Впервые выявлены взаимосвязи между толщиной, объемом эпикардальной ЖТ, уровнем висфатина и объемом ЛП.

Впервые установлено, что интегральными маркерами развития пароксизмальной формы ФП у больных с АГ являются толщина, объем эпикардальной ЖТ и высокие плазменные концентрации висфатина.

Практическая значимость

Изучение толщины и объема эпикардальной ЖТ и плазменной концентрации висфатина имеет большое практическое значение в оценке риска возникновения ФП пациентов с АГ. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу кардиологического и терапевтического отделений Университетской клинической больницы №4, а также в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. В работе показано, что у больных АГ оценка толщины и объема эпикардальной ЖТ может применяться для стратификации риска развития ФП наряду со стандартными лабораторно-инструментальными методами обследования.

2. Доказано, что увеличение толщины эпикардиальной ЖТ более 10 мм и объема эпикардиальной ЖТ более 6 мл ассоциировано с развитием ФП у больных АГ.

3. Выявлено, что плазменные концентрации оментина-1 и висфатина могут использоваться как дополнительные маркеры для оценки риска развития ФП у пациентов с АГ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК и индексируемых в базах SCOPUS, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 117 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 201 источников, из которых 27 отечественных и 174 зарубежных. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 37 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Висцеральное ожирение и заболевания

сердечно-сосудистой системы

Ожирение представляет из себя один из лидирующих факторов риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий. Достоверно значимые органические поражения сердечно-сосудистой системы возникают при висцеральном ожирении. Под висцеральным ожирением понимают тип ожирения, при котором ЖТ избыточно накапливается вокруг внутренних органов. Процентное содержание и характер распределения висцеральной ЖТ в организме человека неоднородны и имеют мультифакторную природу. На распределение висцеральной ЖТ влияет возраст человека, пол, раса, этническое происхождение, экспрессия генов, а также гиперпластический и гипертрофический потенциал жировой ткани [134]. Висцеральное ожирение может быть следствием развития неспособности подкожной ЖТ увеличиваться через гиперплазию преадипоцитов из-за высокого положительного калорийного баланса. Накопление висцеральной ЖТ прямо или косвенно способствует развитию сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Висцеральное ожирение характеризуется дисфункцией адипоцитов, нарушением их секреции; развитием хронического воспаления и резистентности к инсулину.

За последние 30 лет было проведено большое количество крупных эпидемиологических исследований, в которых оценивался сердечно-сосудистый риск у пациентов с ожирением. Было доказано, что висцеральная ЖТ является независимым маркером общей заболеваемости и смертности, а содержание подкожной ЖТ вносит существенно малый вклад в сердечно-сосудистый риск [85]. Дислипидемия в рамках висцерального ожирения является ключевым фактором развития ИБС. В работе Després J.P. было показано, что наличие избыточной висцеральной ЖТ вокруг печени и сердца может способствовать увеличению риска развития атеросклероза [59, 73, 45].

Существует несколько механизмов возникновения сердечно-сосудистых осложнений у лиц с избытком висцеральной ЖТ: дислипидемия, гормональный дисбаланс, хроническое воспаление [135].

В организме существует несколько областей, где сконцентрирована гормонально-активная висцеральная ЖТ. Доказано, что висцеральная ЖТ, расположенная вокруг сердца и почек, вносит существенный вклад в повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [87]. Висцеральная ЖТ сердца преимущественно располагается около передней стенки правого желудочка (ПЖ), но также может быть обнаружена на передней поверхности левого желудочка (ЛЖ), в атриовентрикулярных бороздах, вдоль задней поверхности ЛП и вокруг устьев легочных вен.

Топографическая терминология висцеральной ЖТ сердца не стандартизирована. Эпикардальная ЖТ, как часть висцеральной ЖТ, локализуется между поверхностью миокарда и висцеральным слоем перикарда. Под перикардальной ЖТ понимают жировую клетчатку, расположенную между двумя перикардиальными слоями: висцеральным и париетальным. Паракардальная ЖТ располагается за париетальным перикардом, и поэтому иногда называется экстраперикардиальным внутригрудным жировым депо. Коронарные артерии окружены периваскулярной (перикоронарной) ЖТ [86].

В клиническом значении важно отличать эпикардальный жир от перикардального. Как эпикардальная ЖТ, так и перикардальная ЖТ происходят из бурой жировой ткани, но в эмбриологическом аспекте они отличаются друг от друга. Эпикардальная ЖТ похожа на висцеральную ЖТ и происходит из мезодермальных клеток, а перикардальная ЖТ имеет эктодермальное происхождение и по своему составу похожа на подкожную ЖТ. Эпикардальная ЖТ обладает высокой биологической активностью. Она секретирует метаболические факторы (свободные жирные кислоты, связывающий инсулиноподобный фактор роста), ангиогенные факторы (ангиотензин, эндостатин, фактор роста эндотелия сосудов-1, тромбоспондин-

2, ангиопоэтин), факторы роста и ремоделирования (фоллистатин, трансформирующие факторы роста 1–3, матричные металлопротеиназы 1–13), адипоцитоктины (адипонектин, лептин, резистин, висфатин, оментин), воспалительные цитокины и интерлейкины (включая интерлейкины 1 и 6, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли-альфа, хемотаксический белок моноцитов-1, адреномедуллин и фосфолипазу A₂). Перикардальная ЖТ в большей степени выполняет функции депо висцеральной ЖТ [82, 37].

Эпикардальная ЖТ содержит плотную сеть вегетативных ганглиев, состоящих преимущественно из парасимпатических нервных волокон. Существует также разница в кровоснабжении между этими двумя жировыми образованиями. Эпикардальная ЖТ кровоснабжается мелкими коронарными артериями миокарда, а перикардальная ЖТ - ветвями перикардодиафрагмальных артерий. В процентном соотношении объем эпикардиальной и перикардиальной ЖТ также различается. Эпикардиальная ЖТ обычно составляет до 20% от всей массы сердца, в то время как процент перикардиальной ЖТ варьируется от 21 до 40%.

Вокруг почки располагается значительное количество висцеральной ЖТ, которое разделено на несколько отделов. Периренальная ЖТ располагается вокруг почек и представляет собой жировую клетчатку, расположенную в забрюшинном пространстве. Паранефральная ЖТ располагается ретроренально и анатомически прилегает к периренальной ЖТ. Паранефральная ЖТ отделена от периренальной клетчатки почечной фасцией. Периренальная ЖТ находится близко к почке, а паранефральная жировая клетчатка находится относительно дальше и образует последний слой ЖТ и фасций, связанных с почкой [113, 23]. С гистологической точки зрения паранефральная жировая клетчатка представляет собой типичное скопление белой жировой ткани, периренальная ЖТ - совокупность белой и бурой жировой ткани.

Жировая клетчатка почечного синуса является периваскулярным жировым компонентом соединительной ткани, расположенным в почечном синусе. Он в первую очередь увеличивается в объеме при развитии ожирения. Жировая клетчатка почечной пазухи ограничена почечной пазухой и почечной фиброзной мембраной. Структурные и функциональные различия между этими жировыми пространствами следует учитывать при рассмотрении периренальной ЖТ в качестве одного из факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости [67, 1].

В ряде работ было показано, что увеличение периренальной ЖТ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [56,24].

Периренальная клетчатка непосредственно прилегает к почкам, активно секретирует различные провоспалительные факторы и адипоцитокины [50, 68, 94]. Объем периренальной ЖТ считают фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД).

В эксперименте на мышах, страдавших СД, было показано, что адипонектин усугубляет метаболизм глюкозы посредством ингибирования натрий-глюкозы котранспортера 2 (SGLT2) [198]. В исследовании Katsiki N. и соавторов доказано, что ремоделирование периренальной ЖТ сочетается с развитием метаболического синдрома и липодистрофии [179, 95].

Были проведены крупные исследования, в которых обнаружено, что гиперплазия и гипертрофия эпикардальной ЖТ достоверно значимо и многократно повышает риск заболеваемости ИБС. В работе Lewandowski A. и соавторов было выявлено, что гемодинамически значимые стенозы артерий коронарного русла чаще всего были диагностированы среди пациентов с висцеральным ожирением (67,7% пациентов с висцеральным ожирением по сравнению с 23,2% больных без ожирения) [111, 118].

В исследовании Haberka M. и соавторов было обследовано 390 пациентов в рамках количественного измерения толщины интима-медиа сонных артерий, а также количественной оценки висцеральной и подкожной ЖТ. Было доказано, что толщина интима-медиа сонных артерий коррелирует

со степенью стеноза каротидного русла, а также является независимым предиктором выраженного атеросклеротического стеноза внутренних сонных артерий. Никаких зависимостей не было обнаружено между окклюзионным поражением каротидного русла и объемом висцеральной ЖТ [80].

В работе Varghese В. площадь висцеральной ЖТ была значительно выше среди пациентов, страдающих ИБС, в то время как площадь подкожной ЖТ не обладала значимыми расхождениями по группам. По мнению авторов площадь висцеральной ЖТ является надежным предиктором сердечно-сосудистого риска. Выявлена взаимосвязь между висцеральной ЖТ и индексом массы тела (ИМТ), отношением окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), уровнем глюкозы крови и плазменной концентрацией С-реактивного белка [175]. Авторы сделали вывод, что наличие висцерального ожирения достоверно коррелирует с развитием и тяжестью течения ИБС.

В работе De Pergola G. и соавт. было показано независимое влияние висцерального ожирения на риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Развитие инсулинорезистентности, изменение метаболизма жирных кислот и глюкозы способствует нарушению митохондриального дыхания, что приводит к появлению избыточного оксидативного стресса. Выраженная гипертрофия и фиброз миокарда являются ранними микроскопическими изменениями у пациентов с ХСН, страдающих ожирением. Избыток перикардальной ЖТ способствует развитию диастолической дисфункции ЛЖ [57, 6].

В ряде исследований были показаны взаимосвязи между висцеральной ЖТ и течением ХСН. Shah R.V. и соавторы доказал наличие корреляционной связи между увеличением объема периренальной ЖТ и повышением общей смертности от ХСН [161].

В крупном исследовании MESA на протяжении 11 лет проводилось наблюдение 1806 пациентов. Всем больным регулярно выполнялось лабораторно-инструментальное обследование, в том числе мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с целью

количественной оценки висцеральной ЖТ. Было доказано, что в многонациональной когорте, изначально не страдающей сердечно-сосудистыми заболеваниями, абдоминальная висцеральная ЖТ независимо коррелировала с развитием ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) [147].

В настоящее время изучается роль висцерального ожирения в развитии АГ. В исследовании PREDAPS, в котором приняло участие 2022 пациента, была показана зависимость между АГ и абдоминальным висцеральным ожирением [154]. Результаты работы Krzesiński P. и соавторов доказали, что появление избыточного количества висцеральной ЖТ у пациентов АГ приводит к развитию гемодинамической нестабильности за счет ухудшения диастолической функции сердца [104].

Одним из наиболее современных методов оценки висцерального ожирения является индекс висцерального ожирения (ИВО), который рассматривается в качестве маркера избыточного накопления висцеральной ЖТ и отражает её дисфункцию. В 10-летнем проспективном исследовании АТТИСА был оценен риск сердечно-сосудистых событий с использованием ИВО [103]. Авторы показали независимую положительную связь между ИВО и 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемостью у мужчин, ранее не страдавшими сердечно-сосудистой патологией.

В исследовании Zhang Z. и соавторов был оценен ИВО в качестве предиктора АГ среди 360 пациентов с высоким нормальным АД. Было показано, что риск развития АГ возрастает с увеличением ИВО. Авторы сделали вывод, что ИВО является независимым фактором риска и ранним предиктором АГ у лиц с нормальным высоким АД [197].

В настоящее время имеются противоречивые данные о значении висцеральной ЖТ в развитии инсульта. Ряд исследователей считают, что провоспалительные и атерогенные свойства висцеральной ЖТ способствуют сосудистым поражениям мелких и крупных церебральных сосудов. Подобные

изменения могут клинически манифестировать в виде лейкоареоза, лакунарного или обширного инфаркта головного мозга [184, 191].

В исследовании Kim K.W. и соавторов принимали участие 2046 пациентов, которые на момент включения в исследование не страдали цереброваскулярными заболеваниями. Всем больным в рамках обычной диспансеризации выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и МСКТ органов брюшной полости. Пациенты с лейкоареозом имели большую площадь висцеральной абдоминальной ЖТ, более высокие значения ИМТ и ОТ. В то же время у пациентов с лейкоареозом не было выявлено значительных различий в площади подкожной ЖТ по сравнению с группой контроля. Больные с лакунарным инфарктом также имели значительно большую площадь висцеральной абдоминальной ЖТ, более высокие значения ОТ и ИМТ. Многофакторный анализ показал, что висцеральная абдоминальная ЖТ представляет из себя сильный фактор риска развития сосудистой церебральной патологии [97].

В работе Widya R.L. и соавторов объем висцеральной ЖТ значимо коррелировал с микроструктурными изменениями белого вещества полушарий головного мозга среди пожилых пациентов [184]. В эпидемиологическом исследовании Winter Y. были исследованы около 7 тысяч пациентов. Было установлено, что отношение окружности талии к росту (ОТ/р) значимо коррелировал с высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения [185].

Патофизиологические механизмы, посредством которых висцеральное ожирение влияет на риск инсульта, недостаточно изучены. Одним из предполагаемых механизмов является секреция протромботических и провоспалительных факторов. В работе Antillon D. и соавторов показано, что высокие концентрации С-реактивного белка способны значимо уменьшить степень секреции оксида азота эндотелиальными клетками. Подобные явления приводят к вазоконстрикции, опосредованной активации тромбоцитов, тромбозу [38].

Висцеральное ожирение провоцирует развитие структурных изменений и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [34, 35, 36]. Эти изменения наиболее выражены у пациентов с морбидным ожирением, но могут встречаться в меньшей степени у пациентов с ожирением 1 или 2 степени.

Чрезмерное накопление жировой ткани в сочетании с увеличением мышечной массы тела приводит к увеличению общего и центрального объема крови. У большинства людей, страдающих ожирением, эти изменения способствуют увеличению сердечного выброса за счет увеличения ударного объема ЛЖ. В ответ на увеличение систолической функции сердца понижается системное сосудистое сопротивление. Увеличение сердечного выброса предрасполагает к эксцентрической ГЛЖ. В настоящее время доказано, что ожирение приводит к симпатикотонии за счет акселерации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует развитию гипертрофии и дилатации ЛЖ, относительной недостаточности митрального клапана и последующей дилатации ЛП. Такие изменения сопровождаются развитием легочной артериальной гипертензии, которую чаще диагностируют среди пациентов с тяжелым морбидным ожирением. Легочная гипертензия со временем приводит к гипертрофии правого желудочка, гипертрофии и дилатации правого предсердия. Сердечная недостаточность, возникающая на фоне морбидного ожирения, трактуется в рамках кардиомиопатии ожирения [14, 108].

В последнее время всё чаще обсуждается роль висцерального ожирения в качестве независимого фактора риска возникновения ФП [47, 101, 158, 170].

Во Фремингемском исследовании было доказано, что ожирение является модифицируемым фактором риска развития ФП [181]. В крупном Исследовании Женского Здоровья был продемонстрирован динамический характер изменений риска возникновения ФП при изменении массы тела пациенток [170]. В исследовании показано, что кратковременное увеличение ИМТ более 25 кг/м² было связано с повышенным риском развития ФП.

Ожирение представляет собой второй по величине после АГ риск возникновения ФП [10, 26, 159, 182]. В крупном исследовании Chatterjee N.A. и соавторов была показана связь между ожирением и развитием ФП. Было выдвинуто предположение, что первичная профилактика ожирения может способствовать нивелированию эпидемии ФП [9,49].

По оценкам исследования ARIC почти 1 из 5 случаев ФП может быть связан с ожирением. Было показано, что наличие множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний влияет на последующее развитие ФП [136].

В метаанализе Wong C.X. и соавторов оценивалось влияние ожирения на разные варианты развития ФП. В данный метаанализ объединил 51 исследование, в котором участвовало более 600 000 человек [189]. Было установлено, что увеличение ИМТ на 5 единиц создает дополнительный риск возникновения ФП до 29%.

Согласно результатам исследований Женского Здоровья и Олмстед-Кантри ожирение способствует прогрессированию ФП. Увеличение ИМТ значительно повышает риск развития персистирующей или постоянной формы ФП [152].

Таким образом, данные о патогенетической роли висцеральной ЖТ в развитии сердечно-сосудистой патологии противоречивы. Необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения механизмов влияния висцеральной ЖТ на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

1.2. Методология количественного определения висцеральной жировой ткани

Эпикардальную ЖТ можно неинвазивно визуализировать с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ и КТ. Визуализация с помощью ЭхоКГ (парастеральный доступ по короткой и длинной оси в трех последовательных конечных систолических фазах) позволяет просто и дешево оценить толщину ЭЖТ у свободной стенки правого желудочка.

Согласно исследованию Iacobellis G. и соавторов толщина эпикардальной ЖТ у молодых здоровых добровольцев составила 7 мм [88]. Тем не менее, этот метод имеет ряд недостатков, включая субъективность метода, его относительность, плохую воспроизводимость и высокую зависимость от опыта исполнителя. ЭхоКГ может не точно отражать всё количество эпикардальной ЖТ из-за двумерного характера измерения [129].

В крупных исследованиях, посвященных оценке висцеральной ЖТ, была показана высокая диагностическая ценность визуализирующих методик, таких как компьютерная томография (КТ) и МРТ. Получены убедительные данные о том, что распределение висцеральной ЖТ неоднородно по своему морфологическому составу [133].

В отличие от ЭхоКГ, МРТ способно точно измерить площадь, объем и массу эпикардальной ЖТ. Показатели измерения площади с помощью МРТ хорошо коррелируют с толщиной эпикардальной ЖТ при проведении ЭхоКГ. Однако МРТ малодоступна в обычной клинической практике, является более дорогой методикой и имеет более низкое пространственное разрешение по сравнению с КТ [129].

Оценка объема эпикардальной ЖТ возможна с использованием КТ сердца. Обычно расчет объема эпикардальной ЖТ с помощью КТ выполняется по короткой си сердца. Реконструкция трехмерного изображения с помощью МСКТ имеет лучшее пространственное разрешение среди доступных методов визуализации. Следует отметить, что специфичность и чувствительность измерений, проведенных с помощью МСКТ, являются

лучшими по сравнению с альтернативными методами визуализации. Количественное определение эпикардальной ЖТ проводится на неконтрастных КТ-снимках, снятых под контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Подобная КТ-съемка проводится от бифуркации легочной артерии до диафрагмы. Дифференцировка эпикардальной ЖТ основана на порогах ослабления КТ. Как правило, нижние пороги ослабления КТ находятся в диапазоне от -250 до -190 единиц Хаунсфилда (HU), а верхние пороги устанавливаются в диапазоне от -50 до -30 HU. В отличие от измерений площади и толщины эпикардальной ЖТ, количественная оценка объема эпикардальной ЖТ обеспечивает наиболее точный способ оценки истинного количества эпикардальной жировой клетчатки. С помощью описанной методики можно рассчитать кальцификацию коронарных артерий, что приводит к более надежной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний. Важно отметить, что нативная КТ приводит к очень маленькой дозе облучения (1 мЗв) [3,12,60].

В работе Dagvasumberel M. и соавторов среди 45 пациентов был проведен сравнительный анализ объема эпикардальной ЖТ и толщины эпикардальной ЖТ, измеренных с помощью КТ. Было доказано, что методологическая воспроизводимость объема эпикардальной ЖТ была более высокой, нежели чем при измерении толщины эпикардальной ЖТ [17,55]. Объем эпикардальной ЖТ вычисляется суммированием толщины эпикардальной ЖТ, измеренных по короткой и длинной оси. С помощью МРТ эпикардальная ЖТ может быть определена в виде общего объема или в виде линейной толщины различных участках миокарда или [25].

В исследовании Klopfenstein B.J. и соавторов проводилось сравнение оценки висцерального жира с помощью МСКТ и МРТ. Существенных отличий двух методов визуализации не было обнаружено. Однако каждый метод имеет свои недостатки и преимущества. При проведении МСКТ необходимо учитывать дозу воздействия лучевой нагрузки на пациента в момент исследования. При проведении МРТ отсутствует лучевая нагрузка на

пациента, но время проведения исследования больше, и оно обладает ограничением по весу больных. Преимуществом МРТ является тот факт, что ЖТ обладает высоким МР - сигналом, в связи с чем жировая клетчатка отчетливо визуализируется [100].

Периренальную ЖТ можно количественно оценить с помощью УЗИ, КТ, МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). УЗИ, КТ и МРТ широко используются в научных исследованиях. ПЭТ подходит для измерения метаболических параметров. Эти методы визуализации облегчают эпидемиологические исследования влияния периренальной ЖТ с целью оценки развития риска сердечно-сосудистых заболеваний. De Pergola и соавторы [56] доказали, что увеличение периренальной жировой клетчатки (наряду с паранефральной ЖТ) является значимым фактором риска развития АГ у пациентов с избыточным весом и ожирением. В данном исследовании оценка периренальной и паранефральной клетчатки проводилась с помощью УЗИ, так как эти жировые депо расположены близко друг по отношению к другу. Также были выполнены антропометрические измерения. Артериальное давление измеряли с помощью амбулаторного суточного мониторинга АД. Толщина периренальной ЖТ и паранефральной ЖТ положительно коррелировали с суточным средним диастолическим АД (ДАД). Используя многофакторный анализ и множественную линейную регрессию, было обнаружено, что суточное среднее ДАД является зависимой переменной от толщины периренальной ЖТ и суточной продукции альдостерона и не зависит от других антропометрических и метаболических параметров. Паранефральная клетчатка потенциально играет непосредственную роль в повышении ДАД, наблюдаемом у пациентов с избыточным весом и ожирением. Аналогичные результаты были обнаружены и у пациентов с синдромом поликистозных яичников [77,151].

Масса и толщина периренальной ЖТ обладает самыми высокими коэффициентами корреляции с сердечно-сосудистыми заболеваниями при сравнении с другими жировыми депо [5,8].

Таким образом, количественное определение висцеральной ЖТ с использованием неинвазивных визуализирующих методик позволяет наиболее точно определять суммарный кардиометаболический риск у пациентов с ожирением. Однако до настоящего времени нет работ по изучению влияния толщины и объема эпикардальной ЖТ в развитии нарушений сердечного ритма.

1.3. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенетических механизмах появления фибрилляции предсердий

Остается предметом дискуссии вопрос механизма развития ФП при ожирении. Известно, что важную роль в развитии ФП при ожирении играют гемодинамические, нейрогуморальные, воспалительные и метаболические факторы [119,132,143].

Изменения в гемодинамике провоцируют повышение систолического АД (САД), развитие диастолической дисфункции ЛЖ и дилатации ЛП. В совокупности эти перечисленные патологические явления приводят к перерастяжению предсердий и активации «триггеров» аритмогенеза [16,172]. Увеличение количества висцеральной ЖТ может привести к хронической гипоксии вследствие неадекватного кровообращения, что провоцирует развитие воспаления с высвобождением цитокинов. Циркулирующие цитокины способны влиять на уровни адипоцитокинов, функцию ионных каналов, кальциевый гомеостаз, что в совокупности приводит к развитию предсердного фиброза, а затем – к появлению ФП [13, 109]. Активация ключевых сигнальных путей (включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, секрецию трансформирующего фактора роста-1, фактор роста соединительной ткани и эндотелин-1) может привести к избыточному образованию интерстициального коллагена. Подобные изменения нарушают архитектуру миокарда, что приводит к патологическим изменениям проводимости предсердия. Образуется аритмогенный субстрат, который способствует развитию ФП.

По результатам исследования Iwasaki Y.K. и соавторов эктопический автоматизм, появившийся на фоне висцерального ожирения, может вызвать появление ФП у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна [89]. В работе Fenger-Grøn M. и соавторов показано, что именно мышечная масса тела является преобладающим антропометрическим фактором риска развития ФП [65, 131].

По результатам проведенных исследований почти у всех пациентов с висцеральным ожирением отмечалось выраженное значимое увеличение ЛП [11,15,34]. Однако в рамках подобных исследований пациенты имели такие сопутствующие заболевания, как АГ и ИБС, которые могут потенциально способствовать дилатации ЛП. Распространенность дилатации ЛП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением варьируется в зависимости от совокупного влияния множества факторов. В частности степень дилатации ЛП зависит от тяжести и продолжительности висцерального ожирения, влияния метаболических и нейрогормональных факторов, а также от концентрации провоспалительных факторов (цитокины, адипоцитокины).

Ремоделирование ЛП вносит существенный этиопатогенетический вклад развития ФП у пациентов с ожирением. В настоящее время доказано, что размер ЛП можно рассматривать в качестве независимого предиктора развития ФП [75, 117, 128, 139,142]. В 10-летнем проспективном исследовании Stritzke J. и соавторов ожирение и АГ были определены как независимые предикторы дилатации ЛП. Также было показано, что ожирение является более сильным предиктором дилатации ЛП, чем АГ, даже после учета возраста и пола исследуемых пациентов [27, 166]. В 21-летнем когортном исследовании, в котором принимало участие 3248 пациентов с пароксизмальной формой ФП, значения ИМТ и объем ЛП позволяли спрогнозировать риск развития постоянной формы ФП [173]. Неоднозначность результатов в рамках корреляций между висцеральным ожирением и размером ЛП или соотношением размера ЛП и массы тела может быть связана с использованием разных методов оценки размеров ЛП. В большинстве исследований оценка размеров ЛП проводилась с помощью двумерной ЭхоКГ по парастеральной оси по всей длине. Подобный метод имеет погрешности в измерении размера ЛП. Существуют работы, в которых измеряли объем ЛП, индексированный по площади поверхности тела. Это метод также имеет ограничения, особенно среди пациентов с морбидным ожирением, у которых увеличение жировой массы может превышать вес

мышечной массы тела. Проведены исследования, в которых предлагалось индексировать объем ЛП по росту, но этот метод широкого распространения не получил.

Патогенетические механизмы влияния избыточной массы тела и висцерального ожирения на дилатацию ЛП, риск развития и прогрессии ФП имеют комплексную многофакторную природу [18,37,82,130,171,186].

Было доказано, что пациенты с ожирением обладают высокой растяжимостью стенок ЛП и недостаточным опорожнением ЛП. В работе Abed H.S. и соавторов [29] выявлено значимое по сравнению с группой худых пациентов увеличение объема ЛП, возрастание плазменной концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и тромбоцитарного фактора роста. Также у пациентов с висцеральным ожирением были более выражены процессы фиброза, липидоза и воспаления в миокарде ЛП [22,139]. Было высказано предположение, что многие из этих факторов способствуют ремоделированию и развитию дисфункции ЛП у пациентов с ожирением, что в свою очередь повышает риск развития ФП. Изменения в морфологии ЛП также влияют и на электрофизиологию миокарда предсердий, что может приводить к длительному персистированию ФП.

В последние годы возрастает интерес к роли эпикардиальной ЖТ в развитии ФП [82,130,171,186]. Многочисленные исследования с использованием КТ продемонстрировали наличие корреляции между объемом висцеральной клетчатки сердца и риском развития ФП. Большинство проведенных работ не различают перикардиальную ЖТ и эпикардиальную ЖТ. Однако считается, что жировая ткань, непосредственно прилегающая к миокарду (а именно эпикардиальная ЖТ) существенным образом влияет на морфологию и функциональное состояние миокарда предсердий [19-21,171]. Было показано, что избыток перикардиальной ЖТ и эпикардиальной ЖТ были связаны с более высокой распространенностью пароксизмальной и персистирующей ФП. Доказано, что избыток перикардиальной ЖТ и эпикардиальной ЖТ можно трактовать как предиктор более высокой

вероятности развития рецидивов ФП после проведения радиочастотной абляции (РЧА) [82,130,171,186].

Избыток эпикардальной ЖТ связан приводит к возникновению прямой инфильтрации адипоцитов в подлежащий миокард ЛП [83, 120]. Жировая инфильтрация разделяет миоциты в миокарде предсердий, что может непосредственно приводить к замедлению проводимости или анизотропии [187,188]. Доказано, что эпикардальный жир является метаболически активной тканью и богатым источником адипоцитокинов. Прямое анатомическое расположение эпикардальной ЖТ, инфильтрация адипоцитов и накопление адипоцитокинов может способствовать паракринному воздействию на миокард предсердий, что приводит к развитию фиброза и ремоделированию предсердий [176].

В работе Wong C.X. и соавторов показаны факторы, указывающие на роль местных воспалительных процессов в патофизиологии ФП. Такие маркеры воспаления как С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α были связаны с частотой возникновения и рецидивирования ФП [150, 187]. Данные маркеры способны оказывать местное провоспалительное действие на миокард предсердий, оказывая косвенный аритмогенный эффект. Известно о значительной экспрессии матриксных металлопротеиназ среди пациентов с висцеральным ожирением.

В работе Hatern S.N. и соавторов толщина перикардальной ЖТ более 6,0 мм коррелировала с высоким риском развития рецидива ФП у пациентов, перенесших РЧА. Было показано, что значимые взаимосвязи между риском развития ФП и перикардальной ЖТ были сильнее по сравнению с корреляциями между риском развития ФП и абдоминальным ожирением [83]. Чрезмерное количество висцеральной ЖТ между предсердиями может также предрасполагать к появлению аритмии. Во Фрамингемском исследовании проводилась МСКТ 3217 больным. Было доказано, что объем эпикардальной ЖТ независимо коррелировал с распространенностью ФП [171].

В работе Al Chekatie M.O. и соавторов, в которой принимало участие 273 пациента, объем эпикардиальной ЖТ также был связан с распространенностью ФП [32]. Доказано, что увеличение эпикардиальной ЖТ коррелирует с развитием постаблационной ФП [98]. В работе Drossos G. и соавторов была показана взаимосвязь между избыточным количеством эпикардиальной ЖТ и развитием ФП после кардиохирургического вмешательства или проведения электрической кардиоверсии [61].

Учитывая большое количество вегетативных ганглиев в эпикардиальной ЖТ и вокруг легочных вен, симпатико- или парасимпатикотония может вносить вклад в развитие ФП. Патогенные эффекты эпикардиальной ЖТ включают в себя индукцию предсердного фиброза через паракринное действие адипоцитокинов, непосредственную жировую инфильтрацию прилежащего миокарда предсердия и фиброзное ремоделирование жировой ткани в субэпикарде предсердий посредством влияния местных иммунных или воспалительных реакций [81,120,176]. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины способствуют фиброзу миокарда ЛП, предрасполагая к развитию re-entry.

В исследовании Guijian L. и соавторов отмечалось наличие значимой взаимосвязи между ожирением и прогрессией ФП в послеоперационном периоде после проведения РЧА или кардиоверсии. Существуют исследования, которые продемонстрировали наличие выраженной взаимосвязи между избыточным количеством жировой ткани, и риском персистирования ФП после проведения РЧА [78,110,164].

В ряде когортных исследований демонстрируется явление парадокса ожирения. В рамках данного термина понимается более низкий риск смертности от всех причин среди пациентов с ожирением и разными формами ФП.

В крупном исследовании ORBIT-AF было показано, что среди пациентов с ФП и ожирением I степени риск общей смертности на 35% более низкий чем у пациентов с нормальным ИМТ и ФП [137]. Аналогичные выводы

были получены в результате вторичного анализа рандомизированных контролируемых исследований ARISTOTLE и AFFIRM [41, 153]. Явление «парадокс ожирения» у пациентов с ФП также было подтверждено в большом метаанализе, включавшем 8 крупных исследований [201].

Механизмы, лежащие в основе феномена парадокса ожирения, не совсем понятны, и остается неясным, является ли парадокс ожирения истинным независимым явлением или его наличие определяется совокупностью множества взаимовлияющих сопутствующих факторов. Во-первых, пациенты с нормальным ИМТ значительно старше, чем пациенты с более высоким ИМТ в большинстве обсервационных исследований. Данный факт особо актуален, потому что возраст является одним из основных предикторов общей смертности среди пациентов с ФП. В ранее проведенных исследованиях также наблюдались значительные различия в стратегиях лечения ФП по категориям ИМТ с частым использованием вмешательств ритм-контроля, бета-блокаторов и антикоагулянтов в сравнении с пациентами с ИМТ более или равно 30 кг/м² и с пациентами без ожирения [107, 138, 144]. Нормальные значения ИМТ не обязательно могут отражать отсутствие патологии и могут быть проявлением тяжелых заболеваний [42-44, 106].

Таким образом, существует значимая зависимость между висцеральным ожирением, АГ, а также их влиянием на риск возникновения ФП. На сегодняшний день остается предметом дискуссии вопрос о влиянии висцеральной ЖТ на риск развития ФП. Многофакторная оценка параметров и показателей висцерального ожирения у больных с пароксизмальной формой ФП и АГ позволит найти новые патофизиологические взаимосвязи и оптимальные методы коррекции данных заболеваний.

1.4. Адипокины: современные представления об их влиянии на развитие фибрилляции предсердий

Современный интерес вызывает изучение роли плазменных маркеров ЖТ в патогенезе сердечно-сосудистых событий, в том числе и нарушений ритма сердца. Известно, что адипоциты секретируют специфичные биологически активные гормоны - адипоцитоктины [120].

Значение адипоцитоктинов в рамках их влияния на состояние сердечно-сосудистой системы активно изучается. У пациентов с ожирением наблюдается увеличение содержания лептина — одного из наиболее хорошо изученных гормонов жировой ткани. Согласно современным представлениям о патогенезе ожирения лептин рассматривается как сигнальная молекула, осуществляющая связь между содержанием питательных веществ, состоянием жировой ткани и центральной нервной системой [72]. Лептин обладает профибротической активностью [168]. Он увеличивает выработку лейкотриенов, оксида азота и многих других провоспалительных цитокинов, что способствует развитию системного воспаления. Лептин реализует свои эффекты путем активации митоген-активируемых протеинкиназ, он индуцирует окислительный стресс и повышение концентрации молекул адгезии на эндотелии. Влияние лептина на процессы аритмогенеза в предсердиях неоднозначно. В высоких дозах лептин может обладать антиаритмогенным эффектом, что было продемонстрировано в эксперименте проведенном *in vitro*. Однако в живом организме концентрация лептина значительно меньше, поэтому потенциальные антиаритмические эффекты лептина нивелируются его негативным влиянием на миокард [46,157].

В крупных клинических и фундаментальных работах показано, что повышенная плазменная концентрация лептина у пациентов с неишемической дилатационной и воспалительной кардиомиопатией была связана с прогрессированием ХСН. Доказана роль избыточной концентрации лептина в развитии предсердного фиброза. Было показано, что лептин не только способствует хемотаксису и высвобождению активных форм кислорода

нейтрофилами, вызывая системный прооксидантный эффект, но также индуцирует пролиферацию, дифференцировку, активацию и цитотоксичность НК-клеток. Таким образом, лептин является пептидным гормоном с плейотропными эффектами; играет важную роль в возникновении системного воспаления у пациентов с ожирением [157].

В экспериментальной работе Fukui A. доказано, что лептин может быть ответственным за модуляцию развития фиброза предсердий в ответ на гиперактивацию ренин-ангиотензиновой системы [71]. Роль лептина в качестве трансммиттера, провоцирующего развитие инфильтрации макрофагов, была описана в почках. Tanaka и соавторы показали снижение степени инфильтрации макрофагами в почках после односторонней обструкции мочеточника у мышей с дефицитом лептина [168]. Существуют работы, посвященные изучению влияния лептина на гипертрофию кардиомиоцитов. В исследовании Fukui A. было описано, что воздействие лептина на культивируемые кардиомиоциты желудочков новорожденных крыс в течение 24 часов вызывает их гипертрофию. Впоследствии было доказано, что гипертрофические эффекты ангиотензина II на кардиомиоциты желудочков крыс можно предотвратить с помощью введения антагонистов лептина. Поскольку ангиотензин II вызывал 5-кратное увеличение лептина, авторы пришли к выводу, что лептин играет аутокринную роль в опосредовании гипертрофических эффектов ангиотензина II [71].

В настоящее время активно изучаются механизмы влияния адипонектина на организм человека. Ряд авторов считают, что адипонектин обладает противовоспалительным эффектом, в том числе способен замедлять процессы атерогенеза и развития инсулиновой недостаточности [63, 116, 163].

В популяционном исследовании Kizer J.R. было показано, что среди пожилых людей высокая концентрация адипонектина плазмы крови была взаимосвязана с высоким риском развития ФП [99]. Было доказано, что связь между адипонектином и смертностью у пожилых людей имеет U-образную

форму, обнаружена прямая зависимость между адипонектином и риском развития ХСН [93].

В большом когортном исследовании Macheret F. и соавторов приняло участие около 3 тысяч пожилых пациентов. Авторы доказали, что увеличение концентрации адипонектина повышало риск развития ФП [116].

В работе Ybarra J. и соавторов была показана отрицательная корреляционная связь между плазменной концентрацией адипонектина и размером ЛП. Концентрация адипонектина в плазме крови уменьшается при увеличении ИМТ [2, 193].

В крупном мета-анализе Guo Y. и соавторов было включено 18558 пациентов, у 3165 больных была диагностирована ФП. Средняя продолжительность наблюдения составила 22 года. Результаты работы доказали, что высокая концентрация адипонектина повышает риск развития впервые возникшей ФП [79].

Согласно последним данным, можно предположить, что адипонектин у мужчин и женщин по-разному влияет на развитие ФП. В работе Ермаков S. и соавторов высокие концентрации адипонектина коррелировали с повышенным риском развития нарушений ритма сердца среди мужчин. Среди женщин подобной взаимосвязи выявлено не было. У пациентов с персистирующей формой ФП экспрессия адипонектина значимо и положительно коррелировала с наличием пароксизмальной формы ФП [4,63].

В экспериментальных работах на собаках было показано, что электрическая стимуляция предсердий не приводила к возникновению ФП среди животных, которым дополнительно вводили адипонектин. Можно утверждать, что адипонектин влияет на вегетативные ганглии сердца, и косвенно опосредует активацию симпатической нервной системы, приводя к развитию ФП [180,195,200].

Оментин-1 представляет из себя белок, секретирующийся преимущественно стромально-сосудистыми клетками жировой ткани.

Существуют весьма противоречивые данные о взаимосвязи между концентрацией оментина-1 в крови и риском развития сердечно-сосудистых событий. В одних исследованиях оментин-1 выступает в роли кардиозащитного адипоцитокина. Были доказаны корреляции между оментином-1 и наличием у пациентов метаболического синдрома [114]. Снижение концентрации оментина-1 приводит к сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [7,176]. С другой стороны, проспективные исследования показали, что оментин-1 играет значимую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В работе Menzel J. и соавторов было доказано, что значимо высокие концентрации оментина-1 коррелировали с более высоким риском инсульта, особенно у пациентов без признаков метаболического синдрома [124]. Известно, что высокие показатели оментина-1 были взаимосвязаны с увеличением объема левого желудочка у пациентов с ХСН [92]. По результатам другого исследования Menzel J. и соавторов связь между оментином-1 и риском развития ХСН может различаться в зависимости от наличия у пациентов ИБС [125].

В ряде работ была оценена роль оментина-1 с точки зрения его влияния на атеросклеротическое поражение коронарных артерий. В работе Du Y. и соавторов было показано, что у пациентов с ИБС была снижена концентрация циркулирующего в крови оментина-1. Экспрессия оментина-1 у пациентов с ИБС в эпикардиальной ЖТ, прилегающей к стенозированным коронарным сегментам, была значимо ниже, чем в здоровых сегментах [62].

Согласно современным представлениям, оментин – 1 играет позитивную роль в профилактике развития ФП. Доказано, что оментин-1 обладает противовоспалительным и противоаритмическим эффектами. Было показано, что у пациентов с ФП концентрация оментина-1 плазмы крови была достоверно ниже, чем у больных с синусовым ритмом. Наиболее низкие значения оментина-1 были обнаружены у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с больными с персистирующей или пароксизмальной формой аритмии [96, 169].

Антагонистом оментина-1 можно считать резистин. Первоначально резистин изучался в рамках промежуточного биохимического звена между ожирением и инсулинорезистентностью. Однако в последующем удалось установить, что резистин связан с воспалением. Резистин играет важную роль в инициации воспалительной реакции. Макрофаги, моноциты и эндотелиальные клетки являются основными мишенями резистина [90]. Резистин усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [84,141]. Экспрессия резистина также была идентифицирована в интерстициальной части жировой ткани, в фиброзных участках печени и в атеросклеротических бляшках сосудов. Концентрация циркулирующего резистина коррелирует с воспалительными и фибринолитическими маркерами, такими как С-реактивный белок, ФНО- α и ИЛ-6 у лиц с коронарным атеросклерозом, хроническими заболеваниями почек, ревматоидным артритом [140]. Резистин человека также увеличивает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов и увеличивает проницаемость эндотелия, что способствует адгезии и инфильтрации эндотелиальных клеток [91]. Можно полагать, что человеческий резистин может играть важную регулирующую роль в модуляции взаимодействий между эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами в патогенетических аспектах развития хронических заболеваний.

Известно, что резистин принимает участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [148]. В экспериментальных работах на мышах с метаболическим синдромом уровень резистина был повышен, а уменьшение количественного показателя резистина плазмы крови провоцировало развитие гипогликемии и повышение чувствительности к инсулину. К эффектам резистина можно отнести его способность к высвобождению молекул адгезии, хемокина-1 и пентраксина-3, снижать экспрессию CD40L в эндотелиальных клетках. Резистин способен усиливать гиперплазию эндотелия

и гладкомышечных клеток, что приводит к появлению атеросклеротического поражения артерий.

Увеличение концентрации резистина плазмы крови является доказанным прогностическим фактором развития коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС [140]. Было доказано, что повышение концентрации резистина плазмы крови является независимым предиктором общей смертности среди пациентов с острым инфарктом миокарда. В работе Menzaghi С. и соавторов продемонстрировано, что резистин является маркером сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [123]. Наличие высоких уровней резистина также коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с ишемическим инсультом.

Было доказано, что повышение уровня резистина в сыворотке крови связано с развитием и ухудшением течения ХСН [156]. Однако остается неясным, действует ли резистин как этиологический фактор в развитии сердечной недостаточности. Роль резистина в развитии кардиотоксичности изучалась на мышах в экспериментальном исследовании Schwartz D.R. Кардиотоксичность, вызванная доксорубицином, усиливалась у мышей параллельно с 4-кратным повышением уровней сывороточного резистина по сравнению с контрольными мышами [181]. В клиническом исследовании Schwartz D.R. и соавторов показано, что повышенный уровень резистина связан со снижением фракции выброса у женщин, леченных от рака груди антрациклин-содержащей химиотерапией [155].

В 2005 году Fukuhara и соавторы описали висфатин – адипокин белкового происхождения с молекулярной массой в 55 кДа. Висфатин секретируется преимущественно висцеральной ЖТ. Известно, что секреция висфатина не ограничивается висцеральной ЖТ. Его экспрессия обнаружена в мышцах, печени, костном мозге, сердце, плаценте, легких, почках. Висфатин также экспрессируется в мононуклеарных клетках периферической крови, синовиальной оболочке и хрящевой ткани [74].

Ранее висфатин был известен под названием пре-В-клеточный фактор усиления колонии (PBEF) в связи с его активностью в отношении предшественников В-лимфоцитов. Другим названием висфатина является никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT) из-за своей внутриклеточной ферментативной активности. Висфатин является важным ферментом, участвующим в регуляции процессов старения, окислительного стресса, воспаления и иммунитета. Его синтез регулируется цитокинами, такими как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Висфатин также был обнаружен в макрофагах пенистых клеток нестабильных атеросклеротических бляшек [69].

Висфатин обладает инсулино-миметическим эффектом и принимает участие в гомеостазе глюкозы. Висфатин является агонистом рецепторов инсулина: стимулирует тирозинфосфорилирование инсулиновых рецепторов и ускоряет утилизацию глюкозы клетками, способствует пролиферации и продукции коллагена I типа. В работе Chen M.P. и соавторов было показано, что концентрация висфатина в плазме крови была выше у пациентов с СД 2 типа [51,70].

В работе Xie H. и соавторов было доказано, что висфатин может выполнять роль переносчика сигнала между остеобластами и адипоцитами. Известно, что строма костного мозга содержит плюрипотентные клетки, которые могут дифференцироваться в миоциты, хондроциты, остеобласты и адипоциты. Висфатин секретируется адипоцитами и способен паракринным образом регулировать развитие плюрипотентных клеток в адипоциты или остеобласты. Авторы сделали вывод, что клетки остеобластов являются прямой мишенью висфатина [74,190].

Sonoli S.S. и соавторы обнаружили, что висфатин обладает антиапоптотической активностью [165]. Уровни висфатина в плазме прямо коррелировали с концентрацией С-реактивного белка. В работе Yamawaki H. и соавторов было показано, что висфатин регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (вазкулярная молекула клеточной адгезии-1,

ИЛ-6). Было доказано, что концентрация висфатина значительно повышалась у больных с ХСН [192].

В работе Chang Y.-C. и соавторов экспрессия гена висфатина положительно коррелировала с экспрессией CD68 - маркера макрофагов в интерстиции ЖТ человека. Экспрессия CD68 в макрофагах интерстиция ЖТ была связана с наличием инсулинорезистентности и гипертриглицеридемией. Авторы сделали вывод, что висфатин является провоспалительным адипокином ЖТ, экспрессия которого повышается при инсулинорезистентности и гиперлипидемии [48].

Таким образом, гуморальная дисфункция адипоцитов и нарушение экспрессии адипоцитокинов приводит к системному воспалению, фиброзу, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, что способствует развитию аритмий, в том числе ФП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клинические данные пациентов

Диссертационное исследование проведено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – профессор В.И. Подзолков) в терапевтическом и кардиологическом отделениях Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

В диссертационной работе принимало участие 106 больных с первичной АГ в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст $56,4 \pm 2,1$ лет). Пациентов поделили две группы. В I группу вошли 63 пациента АГ с документированным пароксизмом ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или холтеровском мониторинговании. II группу составили 43 пациента АГ без аритмий. Распределение больных по исследуемым группам представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам

Критериями невключения пациентов являлись: стенокардия напряжения I-IV функционального класса; перенесенный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; вторичная артериальная гипертензия; наличие острых экстренных и неотложных состояний; ХСН III-IV функционального класса по NYHA; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; хроническая болезнь почек; тяжелая недостаточность печени; хроническое легочное сердце; хроническая обструктивная болезнь легких; воспалительные заболевания кишечника и поджелудочной железы; анемии; заболевания щитовидной железы; гинекологические заболевания; онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

До начала проведения диссертационного исследования все пациенты подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №01-20 от 22.01.2020 года).

Пациенты I и II группы не обладали достоверными различиями по полу, возрасту и степени повышения АД. Клиническая характеристика пациентов I и II группы представлена в таблице 1.

Согласно проведенному исследованию, средний возраст больных I группы составил $57,3 \pm 2,7$ лет, у пациентов II группы - $56,74 \pm 1,9$ года. Не было обнаружено достоверных отличий средних по группам ($p=0,878$).

В I группе пациентов мужского пола было 34 (54%) человека, во II группе – 25 (58%) человек. В I группе пациентов женского пола было 29 (46%) человек, во II группе - 18(42%) человек.

Исследованные группы пациентов не обладали достоверными различиями по степени повышения АД. 1 степенью повышения АД страдали 25 (40 %) больных I группы и 17 (40 %) пациентов II группы. 2 степенью повышения АД обладали 31 (49 %) больной I группы и 18 (42 %) пациентов II группы. 3 степень повышения АД была диагностирована среди 7 (11 %) больных I группы и 8 (18 %) пациентов II группы.

Среднее значение анамнеза длительности АГ среди всех пациентов было больше 10 лет и составляла в I группе $16,1 \pm 1,2$ лет, во II группе $14,3 \pm 1,8$ лет.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p
Количество пациентов	63	43	
Средний возраст, лет	$57,3 \pm 2,7$	$56,74 \pm 1,9$	0,878
Женщины	29 (46%)	18 (42%)	0,342
Мужчины	34 (54%)	25 (58%)	
АГ	63 (100%)	43 (100%)	0,213
1 степень	25 (40%)	17 (40%)	
2 степень	31 (49%)	18 (42%)	
3 степень	7 (11%)	8 (18%)	
Длительность АГ, годы	$16,1 \pm 1,2$	$14,3 \pm 1,8$	0,388
Курение	24 (38%)	16 (37%)	0,213
Сахарный диабет	13 (21%)	16 (37%)	0,932
Семейный анамнез ССЗ	41 (65%)	32 (74%)	0,108
Гиперхолестеринемия	21 (33%)	19 (44%)	0,683
Ожирение	55(87%)	26(61%)	0,002

У большей части пациентов были выявлены поражения органов-мишеней. Распределение поражения органов-мишеней представлена на рисунке 2.

Ретинопатией вследствие АГ страдали 14 (22%) больных I группы и 10 (23%) пациентов II группы. ГЛЖ обладали (48%) пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП и 17 (40%) больных АГ без нарушения ритма. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1.73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI, была диагностирована у 5 (8%) пациентов I группы, 3 (7%) больных II группы.

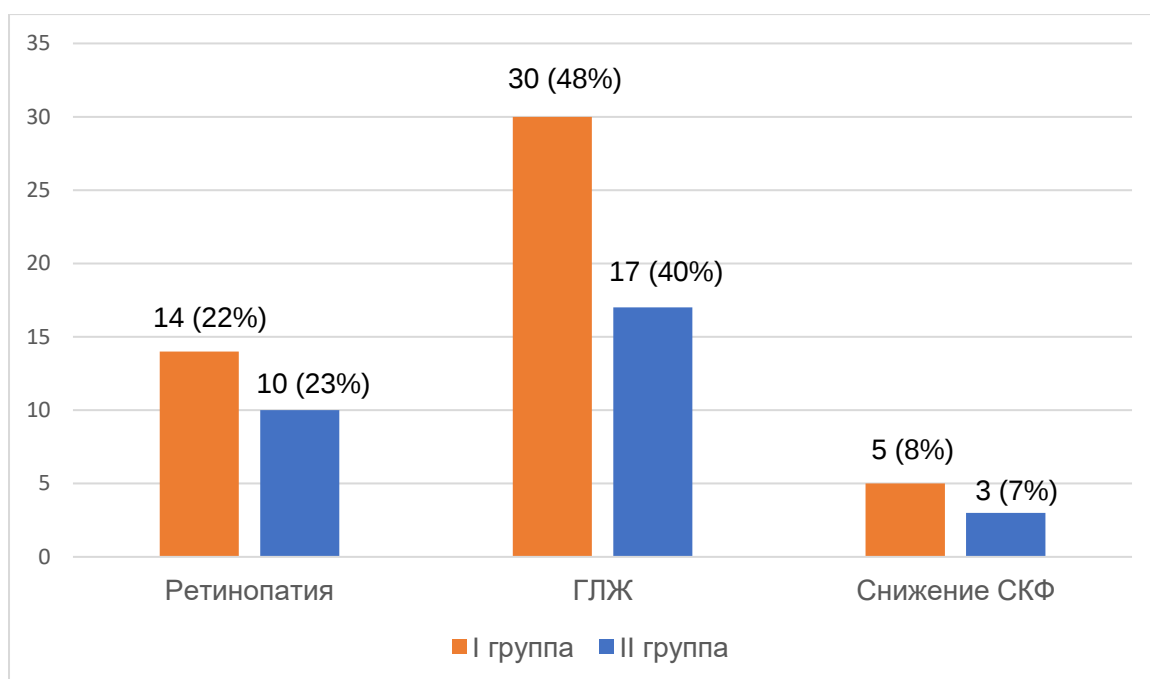


Рисунок 2 - Поражение органов-мишеней у больных I и II группы

Распределение частоты встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых событий среди исследованных групп пациентов не имела достоверных отличий и представлена на рисунке 3.

Распространенность курения составила 38% среди пациентов I группы и 37% среди пациентов II группы. Неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям наблюдалась у 41 (65%) больного I группы и 32 (74%) пациентов II группы. Повышение общего уровня холестерина и дислипидемия была диагностирована у 21 (33%) пациента I группы и среди 19 (44%) пациентов II группы. Частота увеличенного ИМТ более или равно 30 кг/м^2 составила 87% среди пациентов I группы и 61% среди больных II группы ($p=0,002$). Проанализировав общее число факторов риска сердечно-сосудистых событий значимых различий между группами исследованных пациентов выявлено не было.

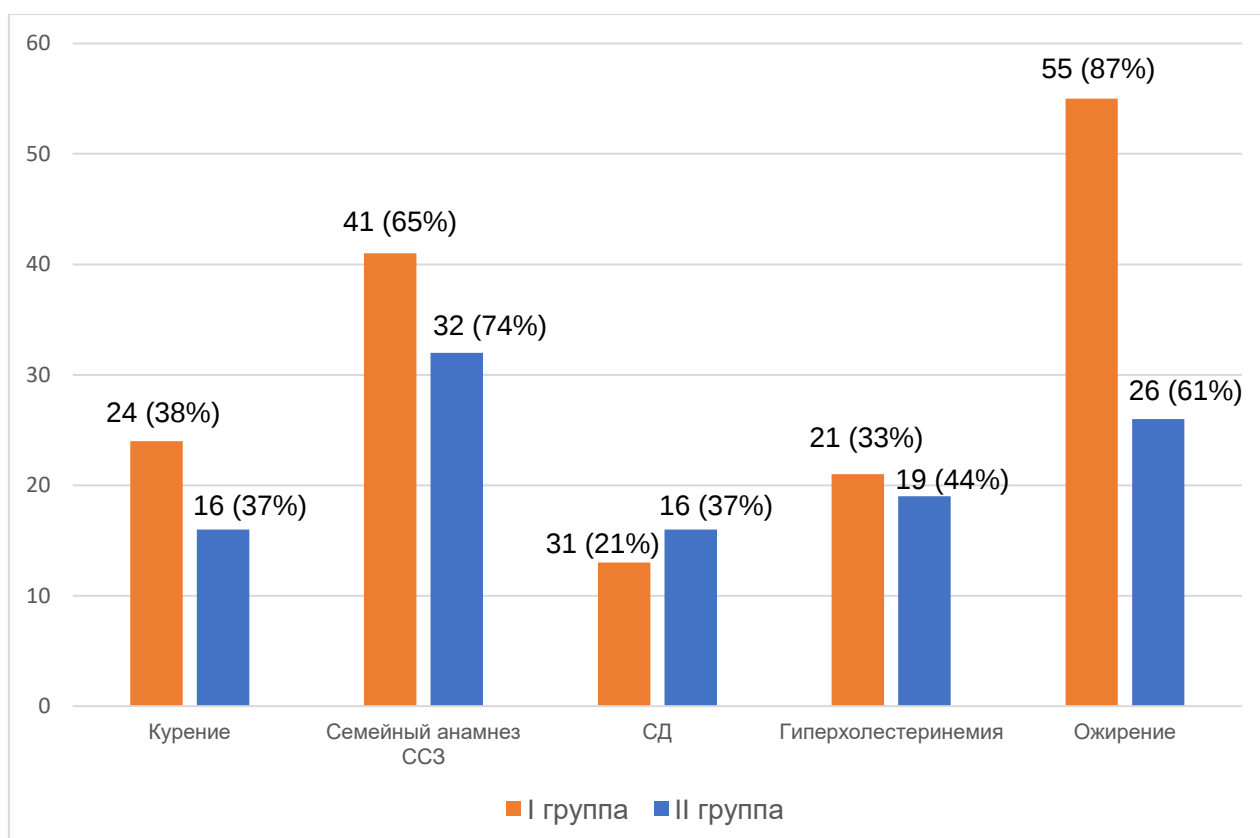


Рисунок 3 - Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных I и II группы

По результатам математического анализа средняя длительность существования аритмии в I группе составила в среднем $3,12 \pm 0,3$ лет. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 3 раз в неделю до 1-2 раза в 3 месяца.

Все исследованные пациенты с целью терапии АГ получали антигипертензивные препараты (Таблица 2).

В рамках антигипертензивной терапии наиболее распространены препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину-1 (БРА). Распространенность пациентов, принимавших ингибиторы АПФ составила 87% больных I группы и 91% пациентов II группы. Распространенность БРА составляла 13% среди пациентов I группы и 9% среди пациентов из II группы. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики получали 21 (33%) пациент I группы и 18 (42%)

больных II группы. Дигидропиридиновые антагонисты кальция были назначены 41 (65%) пациенту из I группы, 40 (64%) из II группы. Среди препаратов других групп назначался моксонидин, его принимали 2(3%) больных из I группы.

Таблица 2 - Группы препаратов в рамках антигипертензивной терапии у пациентов I и II группы

Группа препаратов	I группа	II группа	p
Ингибиторы АПФ	55 (87%)	39(91%)	0,368
БРА	8(13%)	4(9%)	0,721
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	21(33%)	18(42%)	0,153
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	41(65%)	40(64%)	0,645
Другие антигипертензивные препараты	2(3%)	-	

При проведении анализа антиаритмической терапии среди пациентов I группы было выявлено, что амиодарон принимали 28 (45%) пациентов, пропафенон - 14 (22%). Пульсурежающую терапию β -адреноблокаторами получали 21(33%) больной.

Были проанализированы риски тромбоэмболических осложнений, а также риск возможных кровотечений с помощью подсчета баллов по системе CHA2DS2-VASc и HAS-BLED.

Распределение пациентов I группы по сумме баллов представленных шкал отображено на рисунке 4.

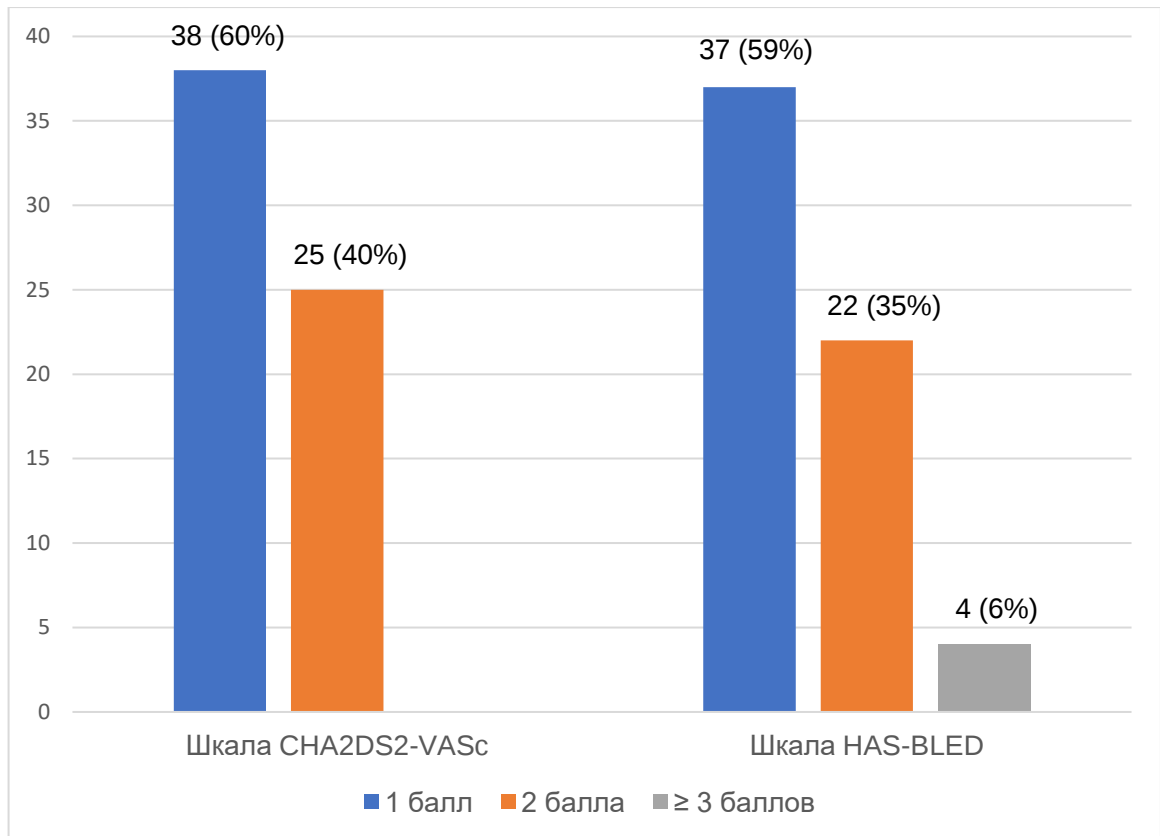


Рисунок 4 - Распределение пациентов I группы по сумме баллов шкалы CHA₂DS₂-VASc и шкалы HAS-BLED

При оценке суммы баллов по шкале CHA2DS2-VASc было обнаружено, что у пациентов I группы итоговое значение показателя по шкале CHA2DS2-VASc составила 1 и более. Обнаружено, что антикоагулянты непрямого действия (варфарин) принимали 6 (10%) пациентов I группы (Международное нормализованное отношение (МНО) у всех пациентов, колебалось от 2,0 до 3,0). Распространенность приема современных прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан) составила 87% больных АГ с пароксизмальной формой ФП. Международное нормализованное отношение (МНО) у всех пациентов, принимавших варфарин, находилось в пределах от 2,0 до 3,0.

2.2. Модель диссертационного исследования

В одномоментное исследование было включено 106 больных АД, в том числе 63 пациента АГ с пароксизмальной формой ФП (I группа), и 43 больных АГ (II группа) без аритмий. На момент выполнения методов оценки эпикардиальной ЖТ у всех больных не отмечалось эпизодов аритмий. Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

С целью определения соответствия пациентов критериям включения и невключения в диссертационное исследование всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе измерение показателей антропометрии (ИМТ, отношение ОТ/ОБ, отношение ОТ/р, ИВО), определение плазменной концентрации оментина – 1 и висфатина), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением толщины эпикардиальной ЖТ, МСКТ с определением объема эпикардиальной ЖТ.



Рисунок 5 - Дизайн исследования

2.3. Методология клинико-инструментального диагностического комплекса пациентов

2.3.1. Антропометрия

Масса тела определялась с использованием весов медицинского назначения «Inner Scan V» (модель BC-545N).

Определение ИМТ производилось по стандартизированной унифицированной формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$. Распределение по степени ожирения проводилась следующим образом: $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса тела, $\text{ИМТ} \geq 25$ и $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ - избыточная масса тела, $\text{ИМТ} \geq 30$ и $\leq 34,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение I степени, $\text{ИМТ} \geq 35$ и $\leq 39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение II степени. $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ – ожирение III степени.

Анализ отношения ОТ/ОБ и ОТ/р требовал первоначального расчёта ОТ и ОБ. С помощью сантиметровой ленты по окружности тела на уровне гребней подвздошных костей определялась ОТ; на уровне тазобедренных суставов - ОБ.

Расчёт ИВО проводился по стандартизированным формулам: для мужчин $\text{ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 * \text{ИМТ})) * (\text{ТГ}/1,03) * (1,3 / \text{ЛПВП})$; для женщин $\text{ИВО} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 * \text{ИМТ})) * (\text{ТГ}/0,81) * (1,52 / \text{ЛПВП})$. ИВО в норме равен 1.

2.3.2. Методы оценки эпикардиальной ЖТ

Морфофункциональная оценка сердца проводилась методом эхокардиографии с помощью применения аппарата «Siemens», Германия, с датчиком с частотой 3,74 МГц, в модальных режимах М и В, парастернальный доступ.

Был проведен математический анализ систолической (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в %) и диастолической функции сердца. Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение соотношения Е/А менее 1,0.

Проводилась детальная оценка показателей левых камер сердца: левое предсердие (объем ЛП в мл); левый желудочек (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в мм; толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) в мм; масса миокарда левого желудочка ЛЖ в г.

Толщина эпикардальной ЖТ измерялась по передней стенке ПЖ. Эпикардальная ЖТ по ЭхоКГ определяется как гипоэхогенное пространство перед стенкой правого желудочка, и его толщина измеряется между поверхностью эпикарда и париетальным перикардом. Среднее значение толщины эпикардальной ЖТ у здоровых лиц составляет $4,9 \pm 1,1$ мм.

Для определения объема эпикардальной ЖТ проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца и окружающих его тканей без внутривенного введения контраста.

Измерение проводилось с помощью аппарата TOSHIBA Aquilion PRIME (Япония). Параметры настройки МСКТ: поле зрения до 200 мм, время вращения 0,35 с, время оборота системы трубка-детектор 0,5 с, напряжение 120 кВ, ток трубки от 110 до 450 мА (определяется автоматически в зависимости от телосложения пациента). Продолжительность сканирования составляла около 10 с, в зависимости от частоты сердечных сокращений и размера пациента. Весь объем был реконструирован с помощью промежуточного алгоритма реконструкции в наборах полученных изображений толщиной 1,0 мм.

Исследование проводилось от основания сердца – проекция бифуркации трахеи – до верхушки сердца (ориентир – диафрагма, последний срез миокарда). Получали серию снимков с шагом в 0,5 см. Диапазон радиосигнала колебался в пределах от -150 до -70 единиц Хаунсфилда. Объем эпикардальной ЖТ вычисляли в мл полуавтоматически с использованием лицензированных программных пакетов QCT PRO Tissue Analysis. Выделение контура эпикардальной ЖТ производилось вручную, начиная на 3 мм

краниальное устья ствола левой КА и до уровня диафрагмы. Среднее значение объема эпикардиальной ЖТ у здоровых лиц составляет $3,0 \pm 0,45$ мл.

2.3.3. Исследование уровня плазменных концентраций адипоцитокинов

С целью оценки плазменной концентрации адипоцитокинов всем пациентам проводился забор венозной крови. Забор крови проводился в ранние утренние часы, натощак, из кубитальной вены в вакуумные пробирки с ЭДТА-консервантом. Кровь подвергалась центрифугированию в течение 30 минут после забора. Скорость центрифугирования была равна 1500 оборотов в минуту; время процесса центрифугирования составляло 15 минут. Отбор плазмы производился с помощью полуавтоматически пипеток переливанием в эппендорфы объемом до 0,5 мл. Отобранная плазма крови подвергалась заморозке. Процессы забора, отбора плазмы, хранения крови были стандартизованы согласно общепринятым рекомендациям.

Исследование уровня оментина-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах Human omentin ELISA Kit компании Ray Biotech, Inc (США). Референсные значения плазменной концентрации нормы оментина-1 не установлены.

Исследование уровня висфатина проводилось методом ИФА на тест-системах Human/Mouse/Rat Visfatin ELISA Kit компании Ray Biotech, Inc (США). Средний уровень висфатина в плазме крови у здоровых лиц составил $4,07 \pm 0,17$ нг/мл.

2.3.4. Статистическая обработка данных

Математический статистический анализ данных диссертационного исследования проводился с использованием электронно-вычислительной техники, программного обеспечения SPSS 23.0. С целью определения достоверности нормальности распределения показателей использовался тест Колмогорова-Смирнова. Среднее значение и стандартная ошибка

среднего определялись в случае нормальности распределения параметра. В противном варианте определялся квартильный интервал (25-ый, 50-ый и 75-ый процентиля). Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали методы Спирмана и Пирсона. При вероятности ошибки $p < 0,05$ результат проводимого статистического анализа считался достоверным.

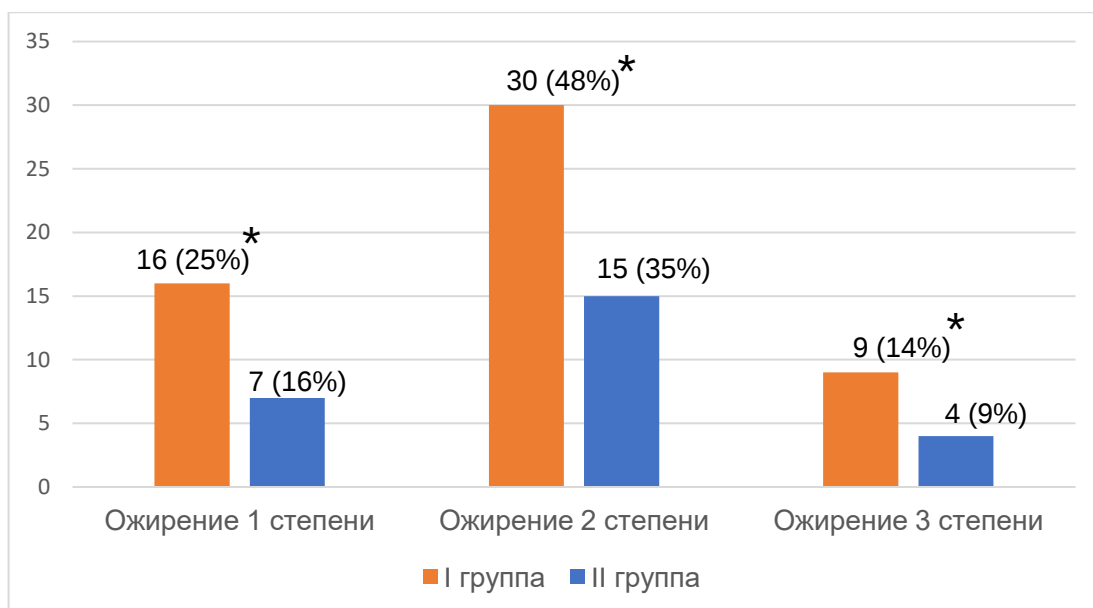
Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий. Для оценки маркера на чувствительность и специфичность проводился ROC – анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Антропометрические показатели висцерального ожирения и их взаимосвязь с развитием ФП у пациентов АГ

Распространенность ожирения среди больных АГ и пароксизмальной формой ФП была значительно выше, нежели чем у группы сравнения. Распределение пациентов по степеням ожирения представлено в Рисунке 6.

Были выявлены достоверные различия в распространенности степеней ожирения при сравнении пациентов I и II группы. Ожирение 1 степени было найдено среди 16 (25%) больных I группы, 7 (16%) пациентов II группы ($p=0,01$). Распространенность ожирения 2 степени составила 48% пациентов I группы и 35% больных без нарушения ритма ($p=0,005$). Распространенность ожирения 3 степени была достоверно выше среди пациентов I группы (9 (14%) пациентов) в сравнении со II группой (4 (9%) больных) ($p=0,03$).



* $p<0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 6 - Распространенность ожирения у пациентов I и II группы

Был проведен математический анализ показателей антропометрии, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели антропометрии в исследованных группах

Показатель	I группа	II группа	p
ИМТ, кг/м ²	33,06 [30,1; 37,07]	30,36 [26,79; 33,33]	0,022
ОТ, см	115 [108; 125]	110 [99; 115]	0,135
ОТ/ОБ	1,0 [0,96; 1,11]	0,99 [0,95; 1,12]	0,322
ОТ/р	0,68 [0,6; 0,76]	0,63 [0,57; 0,72]	0,03
ИВО	3,14 [1,62; 4,81]	1,92 [1,1; 3,62]	0,018

Средние значения ИМТ в I группе были достоверно выше, чем во II группе и составили 33,06 [30,1; 37,07] кг/м² и 30,36 [26,79; 33,33] кг/м² соответственно (p=0,022). Показатели ОТ и ОТ/ОБ были сопоставимы между группами. Значение ОТ в I группе составило 115 [108; 125] см и во II группе 110 [99; 115] см соответственно. Показатель отношения ОТ/ОБ был равен 1,0 [0,96; 1,11] и 0,99 [0,95; 1,12] в I и II группах соответственно.

Показатели ОТ/р и ИВО являются маркерами висцерального ожирения. В нашей работе значение отношения ОТ/р было достоверной больше у больных I группы, чем в группе сравнения и составило 0,68 [0,6; 0,76] и 0,63 [0,57; 0,72] соответственно (p=0,03, рисунок 7).

Значение индекса висцерального ожирения было также достоверно выше у пациентов I группы чем у больных II группы и составило 3,14 [1,62; 4,81] и 1,92 [1,1; 3,62] соответственно (p=0,018, Рисунок 8).

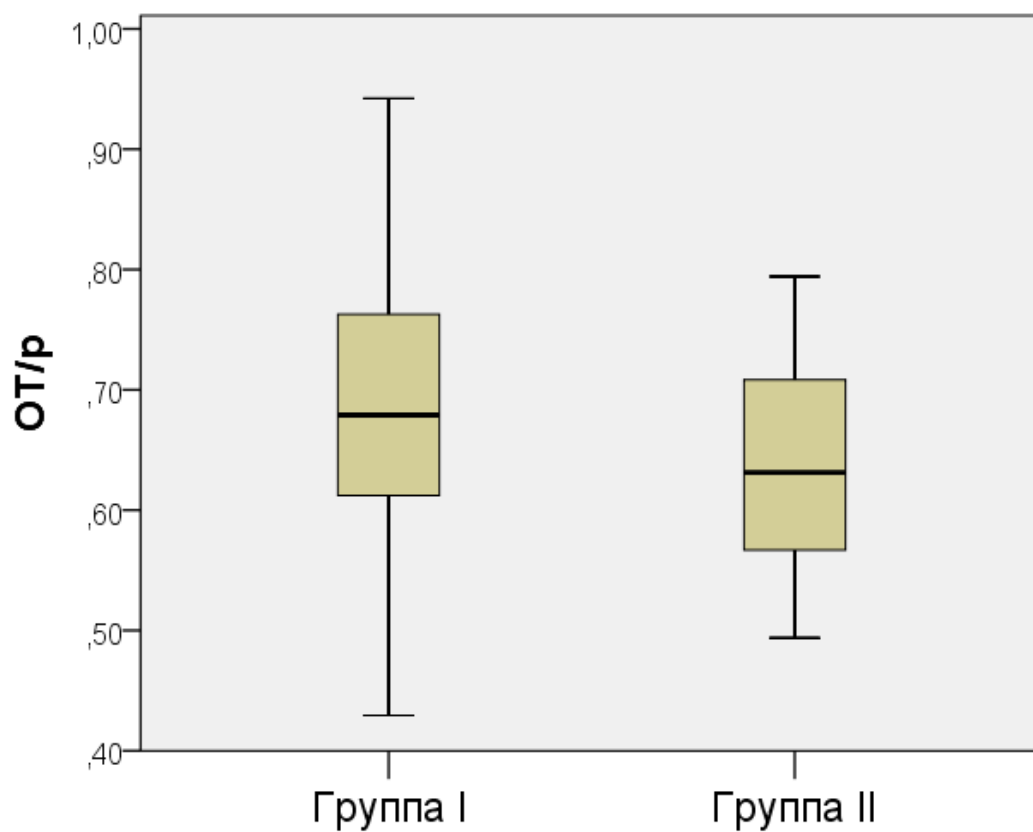


Рисунок 7 - Значение отношения OT/p у пациентов I и II группы

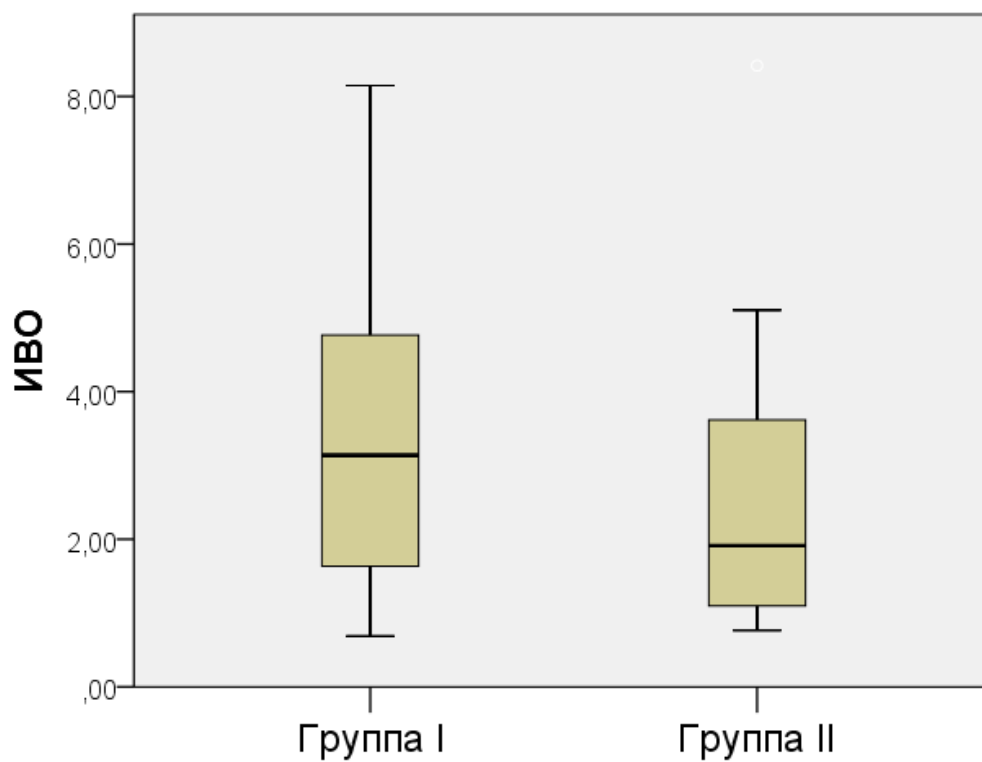
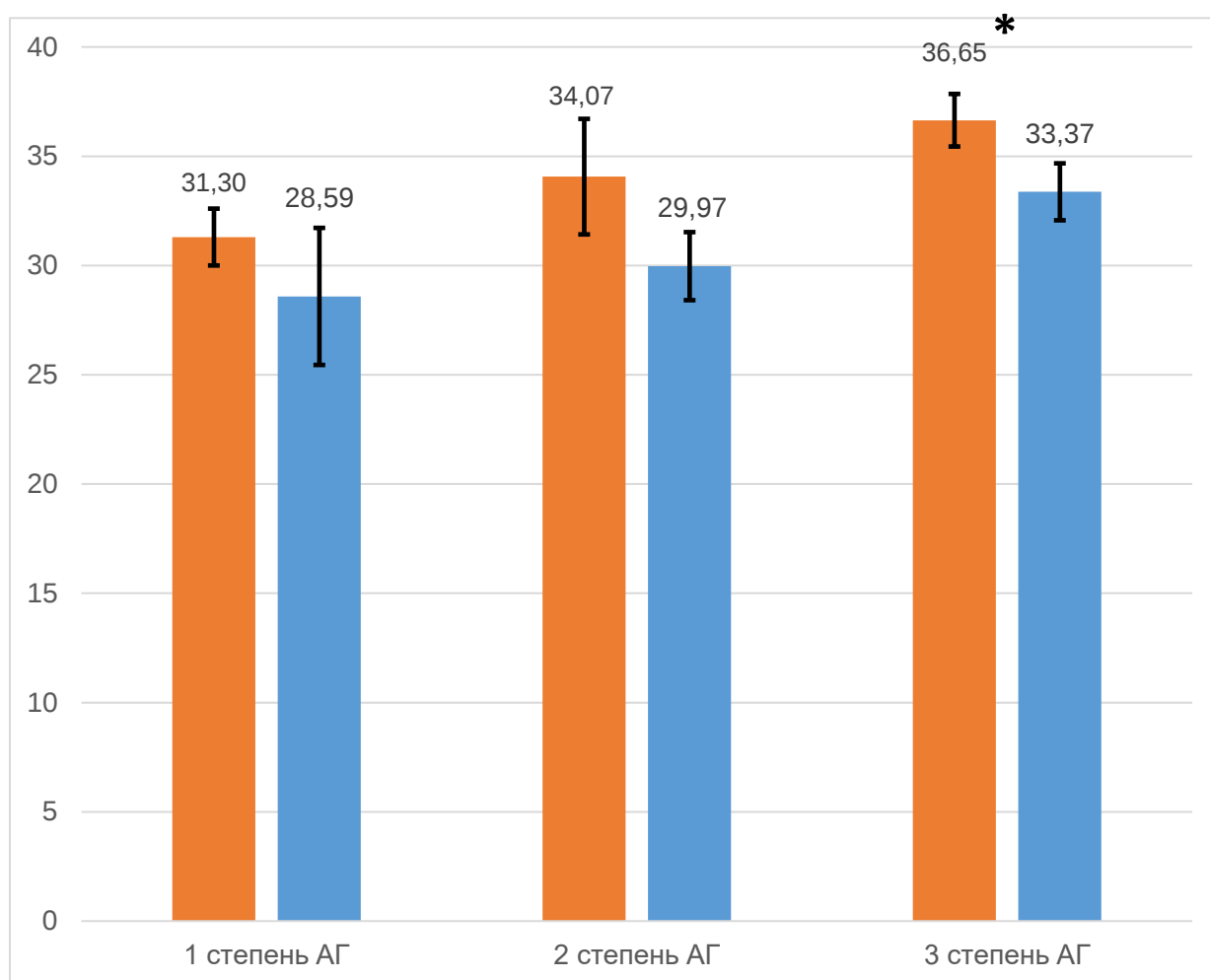


Рисунок 8 - Значение ИВО у пациентов I и II группы

Значения ИМТ имели тенденцию к росту при повышении степени АД в исследованных группах пациентов. При 1 степени повышения АД средние значения ИМТ были равны $31,3 \pm 1,3$ кг/м² и $28,59 \pm 3,14$ кг/м² соответственно; при 2 степени АД – $34,07 \pm 2,64$ кг/м² и $29,97 \pm 1,56$ кг/м² соответственно. Достоверные различия были обнаружены при сравнении пациентов I и II группы с 3 степенью повышения АД. Показатель ИМТ был равен $36,65 \pm 1,2$ кг/м² и $33,37 \pm 1,3$ кг/м² соответственно ($p=0,007$), что представлено на рисунке 9.

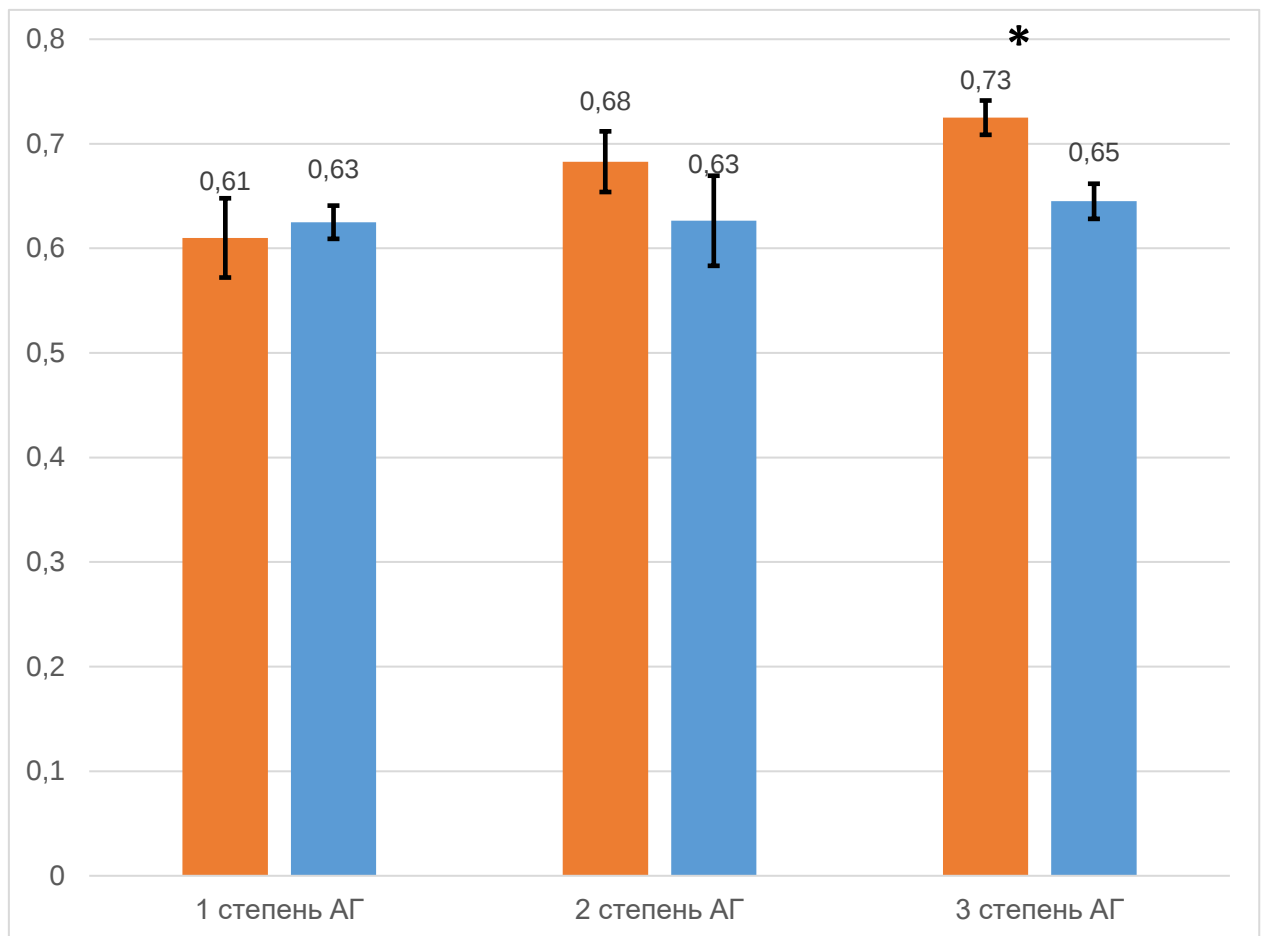


* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 9 - Сравнение показателя ИМТ при разной степени повышения АД у пациентов I и II группы

В результате сравнительного анализа отношения ОТ/р обнаружено достоверно высокие значения показателя ОТ/р в I группе пациентов в

сравнении со II. При этом наиболее высокие значения были выявлены среди больных с 3 степенью повышения АД. Отношение ОТ/р при 1 степени повышения АД в группах пациентов составило $0,61 \pm 0,04$ и $0,63 \pm 0,02$ соответственно; при 2 степени АД – $0,68 \pm 0,03$ и $0,63 \pm 0,04$ соответственно. Достоверные различия были обнаружены при сравнении пациентов с 3 степенью повышения АД - $0,73 \pm 0,02$ и $0,65 \pm 0,02$ соответственно ($p < 0,001$, рисунок 10).

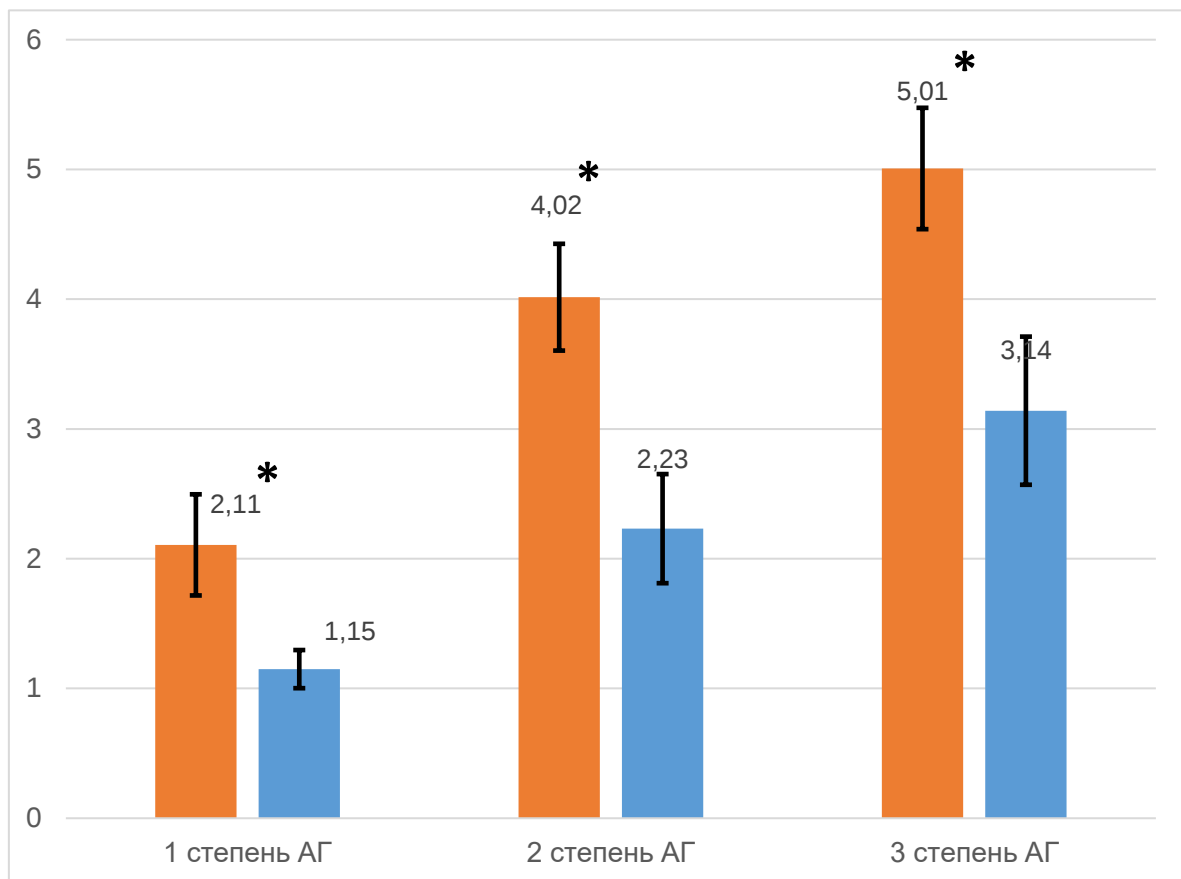


* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 10 - Значение показателя ОТ/р у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

ИВО в I группе больных значительно превышал значения ИВО во II группе пациентов. При 1 степени повышения АД значения ИВО составили $2,11 \pm 0,39$ и $1,15 \pm 0,15$ ($p = 0,05$); при 2 степени повышения АД – $4,02 \pm 0,41$ и $2,23 \pm 0,42$ ($p = 0,004$), при 3 степени повышения АД - $5,01 \pm 0,47$ и $3,14 \pm 0,57$

соответственно ($p=0,013$), что иллюстрирует рисунок 11.



** $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.*

Рисунок 11 - Значение показателя ИВО у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

Для анализа влияния показателей висцерального ожирения на развитие аритмии в I группе пациентов были оценены средние значения показателей ОТ/р и ИВО при различной частоте пароксизмов ФП за месяц. Значение ОТ/р у пациентов с редкими пароксизмами ФП (менее 1 в месяц) составило $0,69 \pm 0,02$; среди пациентов с частотой пароксизмов ФП до 2 в месяц – $0,71 \pm 0,03$ и с частотой пароксизмов ФП более 3 в месяц – $0,72 \pm 0,04$. Имелась тенденция к увеличению частоты приступов аритмии при увеличении значения ИВО. Значение ИВО у пациентов с редкими пароксизмами ФП составило $2,3 \pm 0,5$; при частоте пароксизмов ФП до 2 раз в месяц – $2,35 \pm 0,3$, у пациентов с частыми пароксизмами ФП – $3,51 \pm 0,1$ соответственно.

По результатам проведенного корреляционного анализа была найдена

зависимость между отношением ОТ/р, ИВО и частотой развития ФП у больных I группы, что изображено на рисунке 12 и 13.

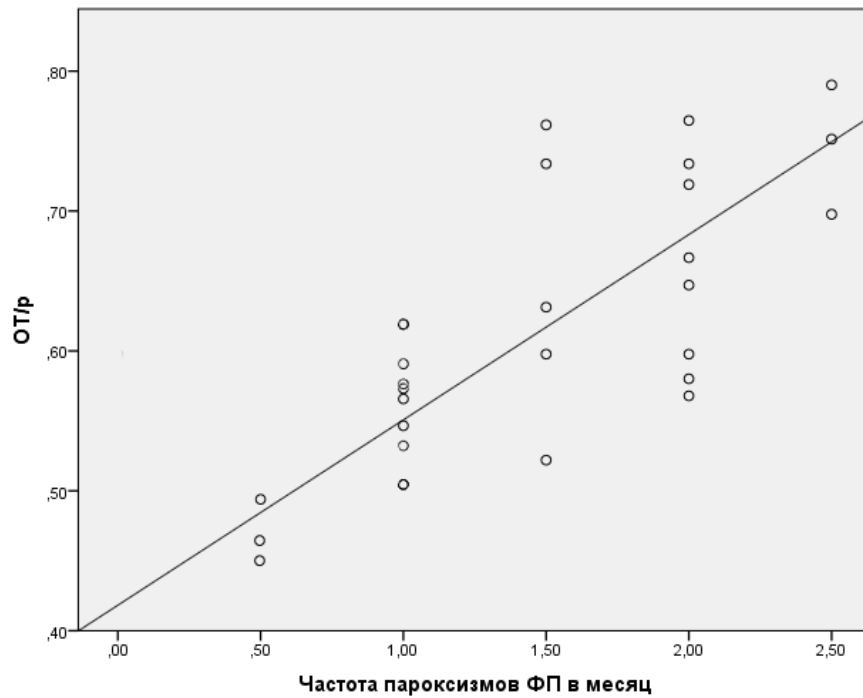


Рисунок 12 - Взаимосвязь между ОТ/р и частотой пароксизмов ФП у пациентов I группы

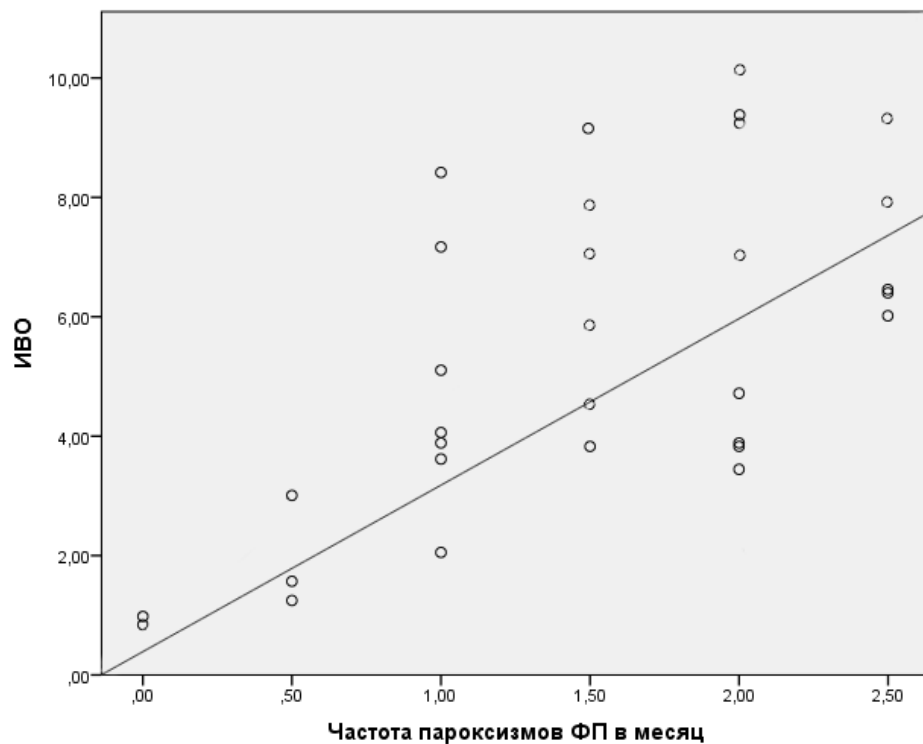


Рисунок 13 - Взаимосвязь между ИВО и частотой пароксизмов ФП у пациентов I группы

Таким образом, частота встречаемости висцерального ожирения среди больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно и значимо выше, чем у пациентов группы сравнения. Была выявлена взаимосвязь между соотношением ОТ/р и частотой пароксизмов ФП ($r=0,56$, $p=0,02$) и прямая сильная зависимость между значением ИВО и частотой пароксизмов ФП ($r=0,72$, $p=0,01$).

3.2. Эхокардиографическое состояние функции сердца и толщины эпикардиальной жировой ткани в исследуемых группах

По результатам оценки эхокардиографического состояния функции сердца было выявлено, что показатели ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ не имели достоверных различий между исследованными группами пациентов. Значения ФВ ЛЖ были равны 59 [48; 62]% в I группе и 61 [53;62]% во II группе, КСО ЛЖ - 39 [35;46] мм и 39 [34;49] мм; КДО ЛЖ - 99 [91;112] мм и 102 [95;121] мм соответственно (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели эхокардиографии у пациентов I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p
ФВ ЛЖ, %	59 [48; 62]	61 [53;62]	0,036
КДР ЛЖ, мм	46 [43;47]	45 [42;47]	0,385
КСР ЛЖ, мм	30 [29;33]	30 [28;33]	0,18
КДО ЛЖ, мл	99 [91;112]	102 [95;121]	0,3
КСО ЛЖ, мл	39 [35;46]	39 [34;49]	0,481
ТМЖП, мм	11 [9;12]	10 [9;12]	0,871
ТЗС ЛЖ, мм	11 [8;12]	10 [9;10]	0,257
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м	147 [129;155]	133 [124;149]	0,15
Е/А	0,61 [0,6; 0,65]	0,78 [0,76; 0,81]	0,03
Объем ЛП, мл	72 [64,5; 77,8]	53,5 [50; 72]	<0,001
Толщина эпикардиальной ЖТ, мм	11 [8; 12,8]	8 [6;10]	0,001

При оценке толщины стенок ЛЖ между I и II группами пациентов не было найдено достоверных различий, однако средние значения ТЗСЛЖ и ТМЖП были несколько больше в группе пациентов с АГ и ФП. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП средние значения показателя составили 192 [129;195] г, в группе сравнения - 188 [134;209] г.

Отмечалось снижение диастолической функции миокарда в исследованных группах. Показатель E/A в I группе составил 0,61 [0,6; 0,65], во II группе - 0,78 [0,76; 0,81] ($p=0,03$).

Объем ЛП в I группе составил - 72 [64,5; 77,8] мл, во II группе - 53,5 [50; 72] мм ($p < 0,001$, Рисунок 14). Данные достоверные различия изменения можно объяснить аритмогенным ремоделированием предсердий, возникающим у пациентов с ФП.

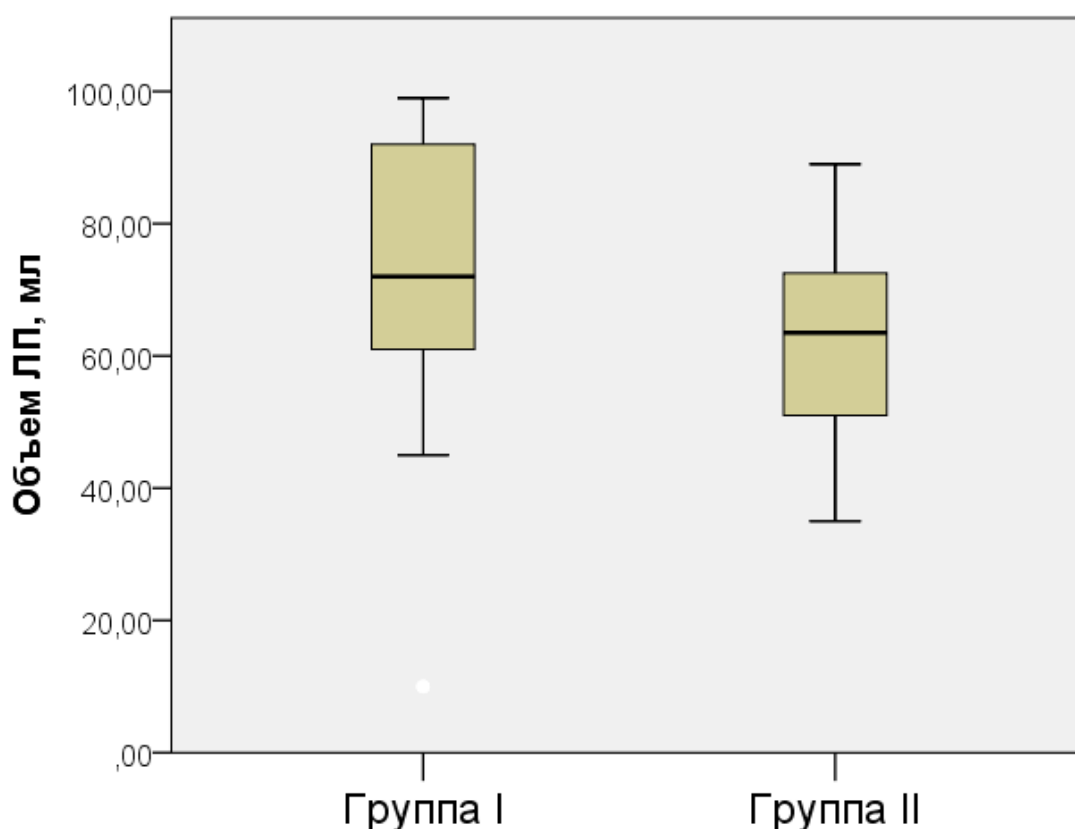


Рисунок 14 - Средние значения объема ЛП в I и II группах

Одним из наиболее доступных и простых методов визуализации эпикардиальной жировой ткани является определение ее толщины при проведении эхокардиографии. У 55(87%) больных I группы и 20(47%) II группы было диагностировано увеличение толщины эпикардиальной ЖТ более, чем 5 мм ($p=0,002$). Средние значения толщины эпикардиальной ЖТ у больных I группы были достоверно больше, чем во II группе и составили 11 [8; 12,8] мм и 8 [6;10] мм соответственно, что иллюстрирует рисунок 15.

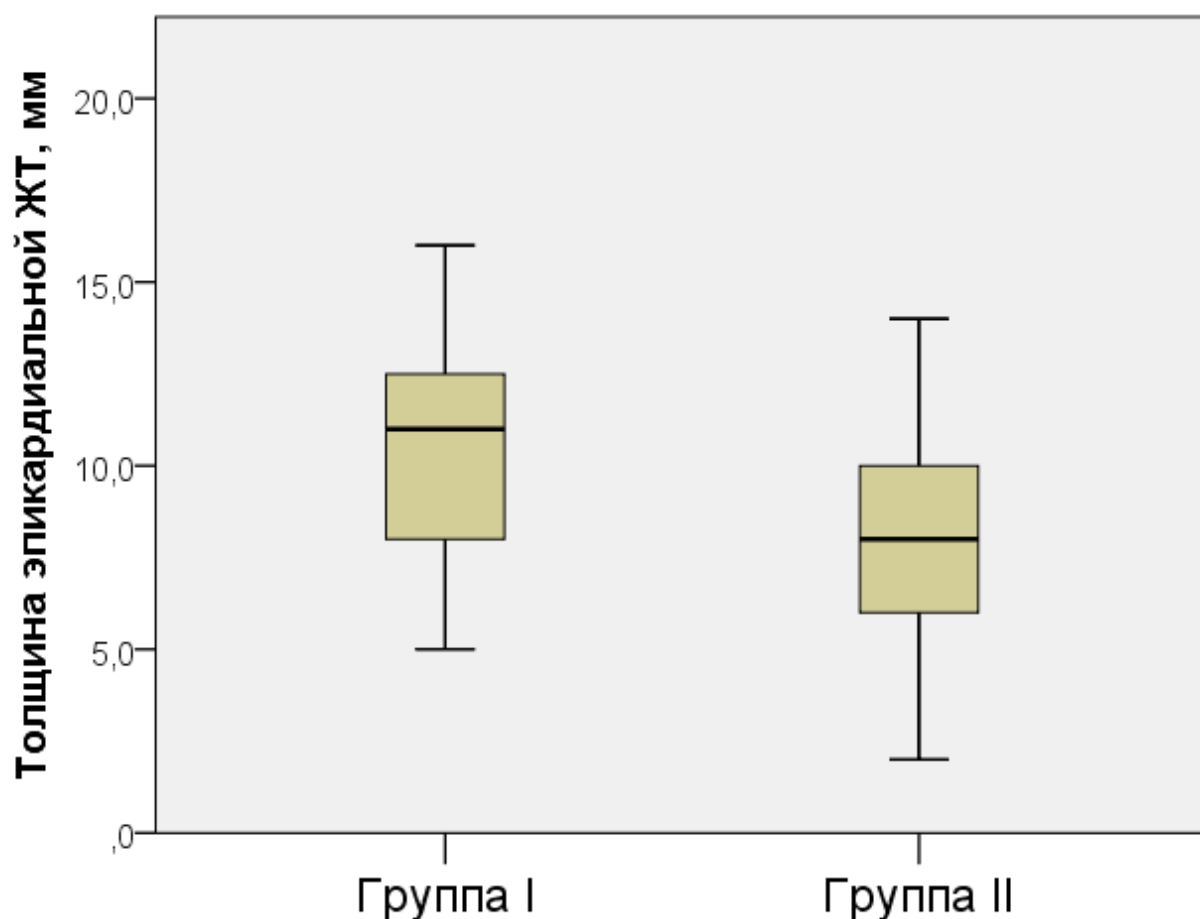
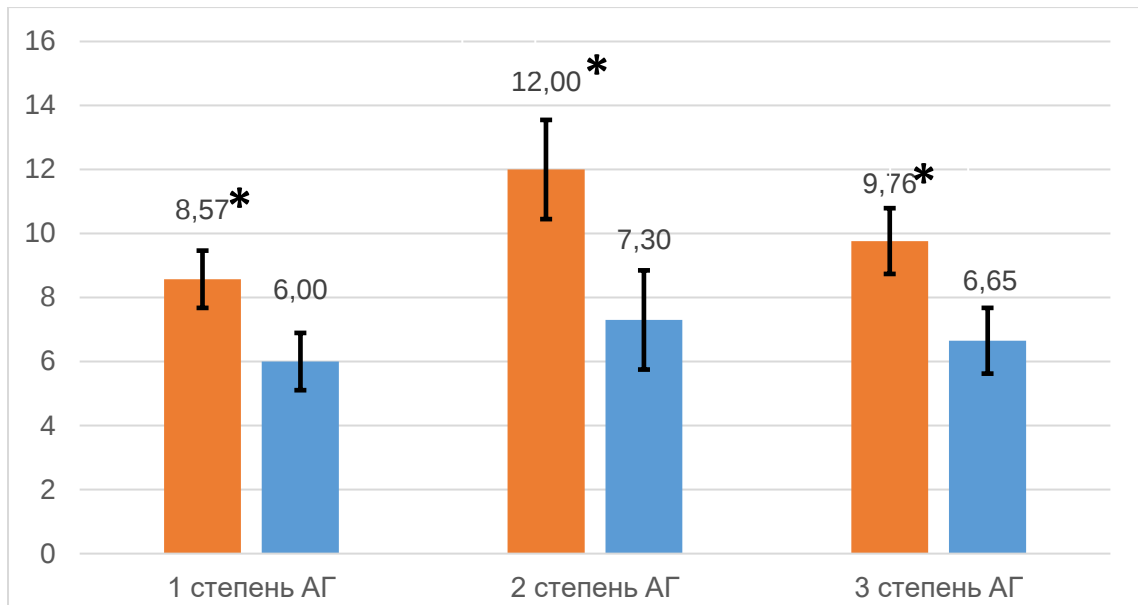


Рисунок 15 - Средние значения толщины эпикардиальной ЖТ у больных I и II группы

Толщина эпикардиальной ЖТ не коррелировала со степенью АГ среди исследованных групп пациентов. Анализ толщины эпикардиальной ЖТ в зависимости от степени АГ обнаружил наличие прямой корреляции между толщиной эпикардиальной ЖТ и наличием ФП у пациентов с АГ (рисунок 16).

Среднее значение толщины эпикардиальной ЖТ при 1 степени повышения АД составило $8,57 \pm 0,9$ мм в I группе и $6,0 \pm 0,71$ мм во II группе ($p=0,04$), при 2 степени повышения АД – $12,0 \pm 1,55$ мм и $7,3 \pm 0,94$ мм ($p=0,02$), при 3 степени повышения АД - $9,77 \pm 1,03$ мм и $6,65 \pm 0,84$ мм соответственно ($p=0,031$).



* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 16 - Значение толщины эпикардиальной ЖТ у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

При проведении сравнительного анализа антропометрических показателей с показателями эхокардиографии у больных I группы выявлена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной ЖТ, ОТ/р и ИВО (Рисунки 17 и 18).

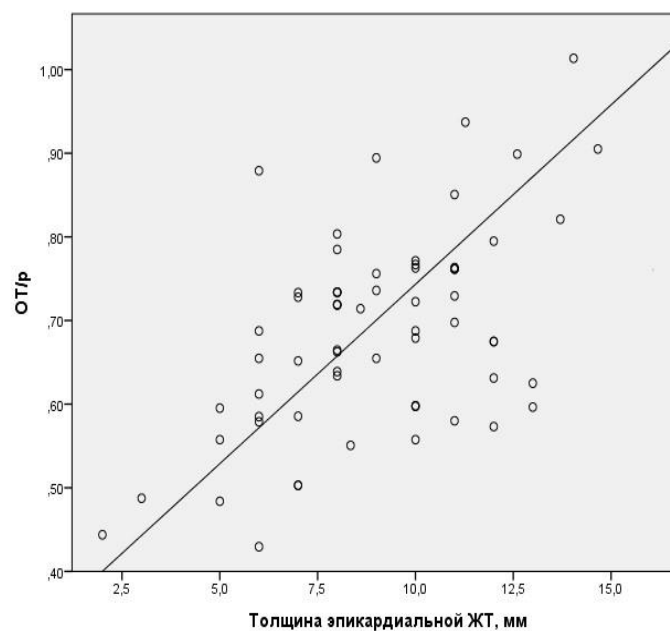


Рисунок 17 - Корреляционная зависимость между эпикардиальной ЖТ и показателем ОТ/р в I группе пациентов

Была получена прямая зависимость умеренной силы между толщиной эпикардиальной ЖТ и ОТ/р у больных I группы ($r=0,341$, $p=0,06$).

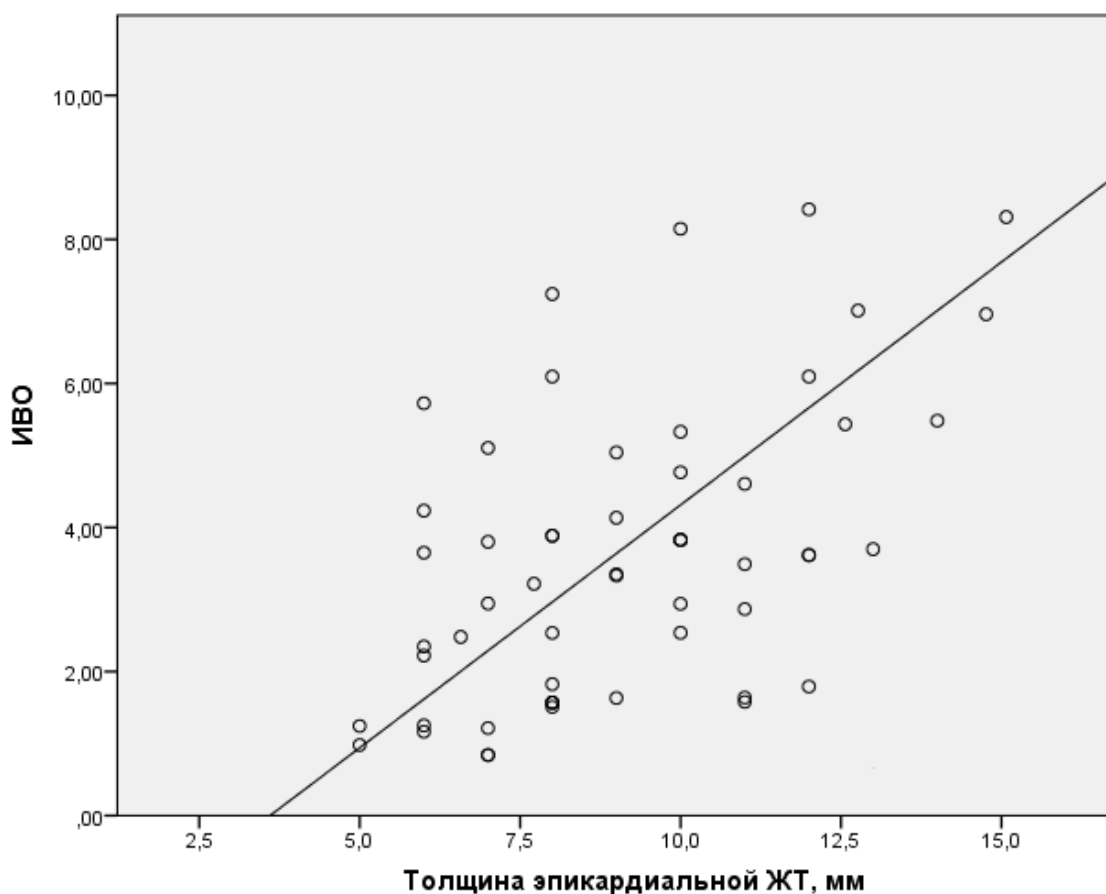


Рисунок 18 - Корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и показателем ИВО в I группе пациентов

У пациентов I группы была обнаружена корреляция между толщиной эпикардиальной ЖТ и ИВО ($r=0,317$, $p=0,02$, Рисунок 18), что характеризует взаимосвязь висцерального ожирения с размерами эпикардиальной жировой ткани.

Для изучения роли эпикардиальной ЖТ в развитии ФП у больных АГ нами были проанализированы взаимосвязи между толщиной ЭЖТ и частотой пароксизмов ФП. У больных I группы была выявлена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной ЖТ и частотой пароксизмов ФП (Рисунок 19).

В I группе была выявлена умеренная положительная между толщиной эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,321$, $p=0,00$, Рисунок 20).

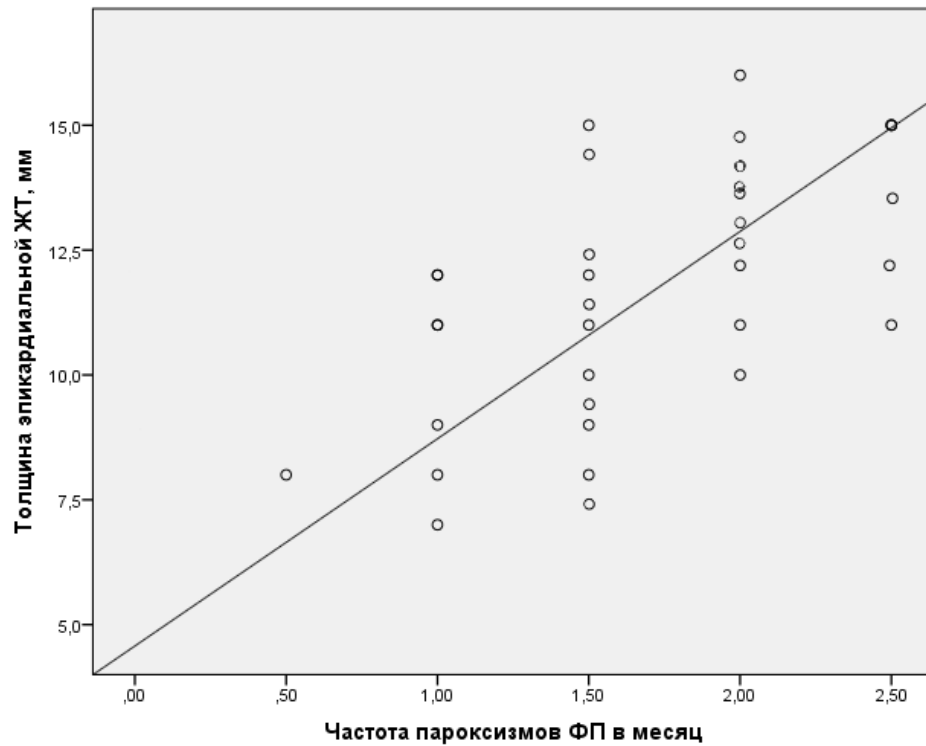


Рисунок 19 - Корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и частотой пароксизмов ФП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

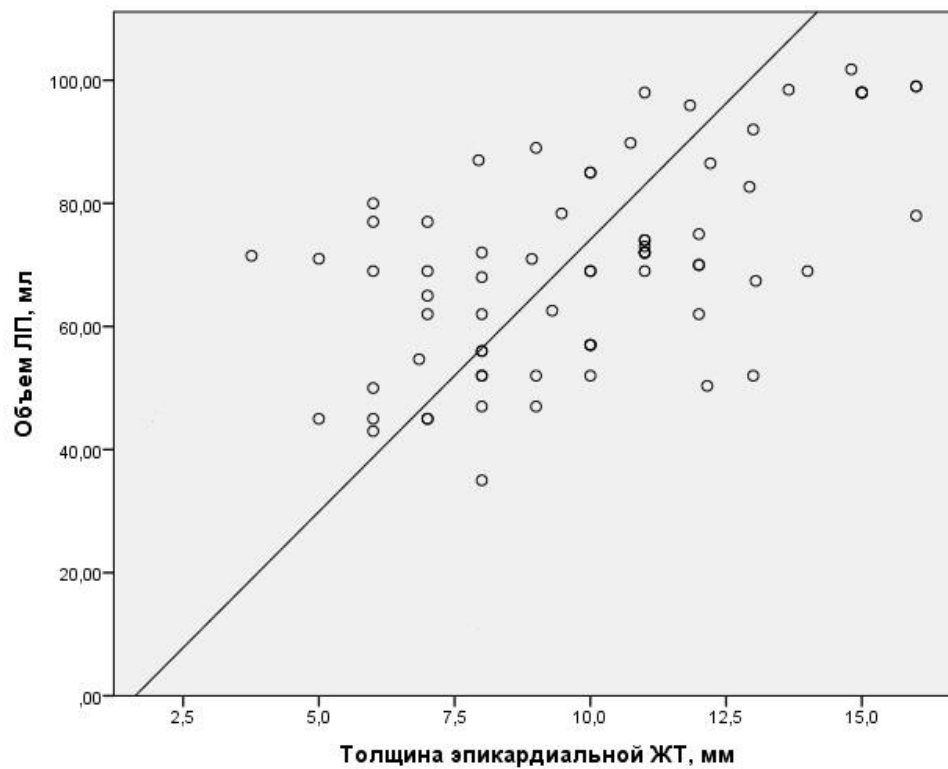


Рисунок 20 - Корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП у больных I группы

Таким образом, толщина эпикардальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП значительно превышала значения толщины эпикардальной ЖТ у пациентов АГ без нарушений ритма и была взаимосвязана с антропометрическими показателями висцерального ожирения, частотой развития пароксизмов ФП и объемом ЛП.

3.3. Исследование объема эпикардиальной жировой ткани у пациентов I и II группы

Для изучения объема эпикардиальной ЖТ всем больным выполнялась МСКТ органов грудной клетки. Объем эпикардиальной ЖТ у пациентов I группы был значительно выше в сравнении с пациентами II группы и составил в среднем $6,28 \pm 0,33$ мл и $3,65 \pm 0,3$ мл соответственно ($p < 0,001$) (Рисунок 21).

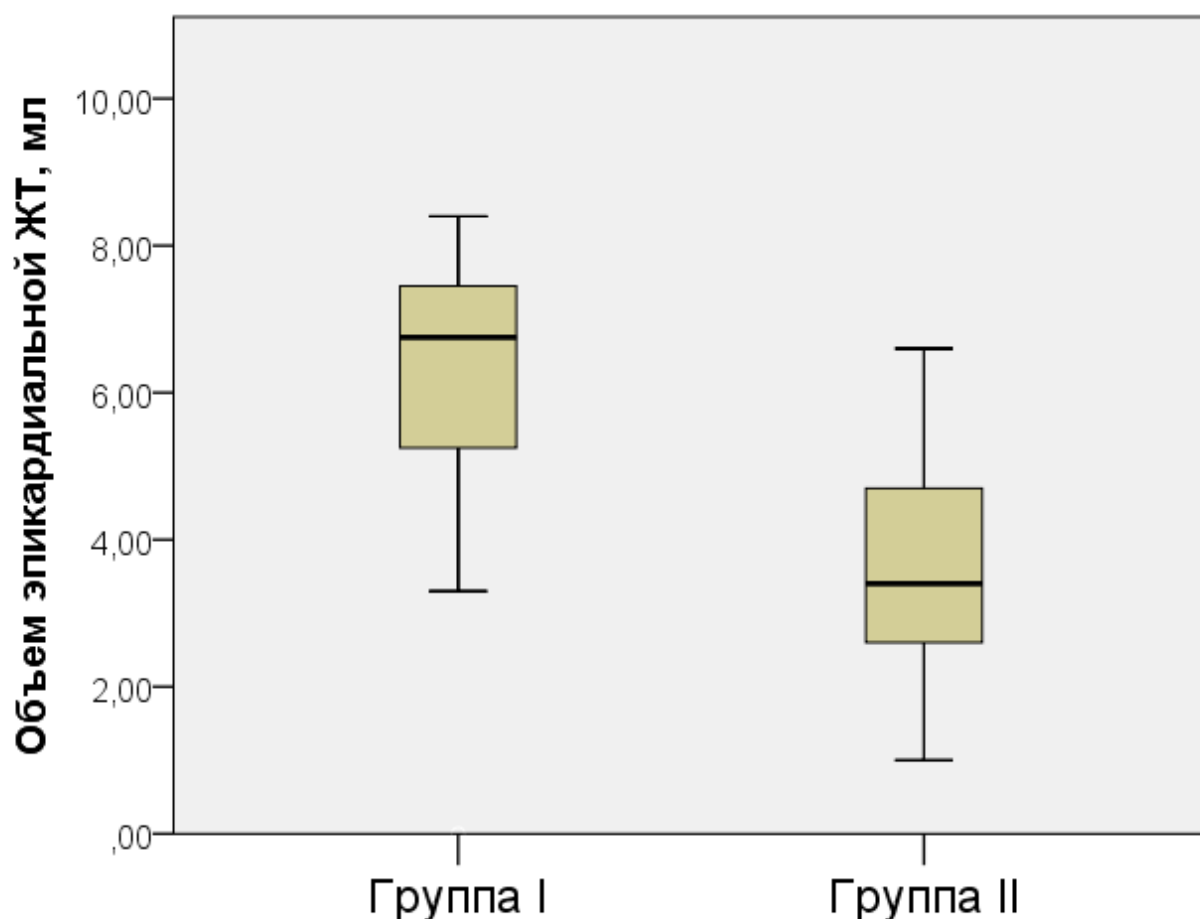
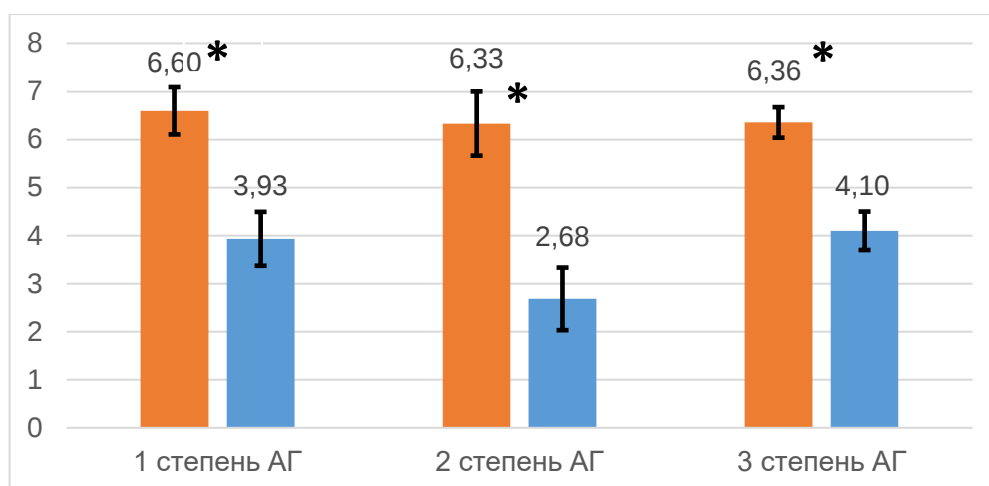


Рисунок 21 - Среднее значение объема эпикардиальной ЖТ в I и II группе

Объем эпикардиальной ЖТ не зависел от степени АГ и составил при 1 степени повышения АД $6,6 \pm 0,49$ мл в I группе и $3,93 \pm 0,56$ мл во II группе ($p=0,003$); при 2 степени повышения АД – $6,33 \pm 0,67$ мл и $2,68 \pm 0,65$ мл ($p < 0,001$); при 3 степени повышения АД – $6,36 \pm 0,32$ мл и $4,1 \pm 0,4$ мл соответственно ($p < 0,001$, рисунок 22).



* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 22 - Объем эпикардальной ЖТ у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

По результатам расчёта возможных корреляций у пациентов I группы были выявлены взаимосвязи между объемом эпикардальной ЖТ и антропометрическими показателями висцерального ожирения (ИВО и ОТ/р) ($r=0,369$, $p=0,006$), что иллюстрируют рисунки 23 и 24.

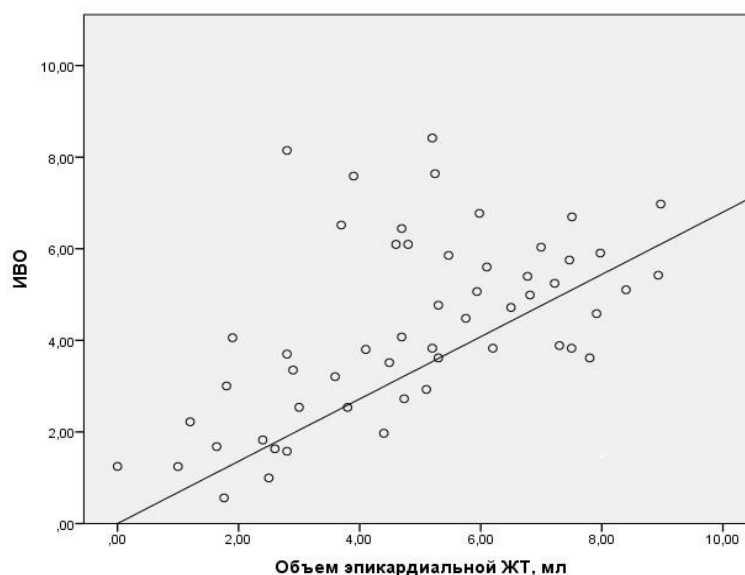


Рисунок 23 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардальной ЖТ и ИВО у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

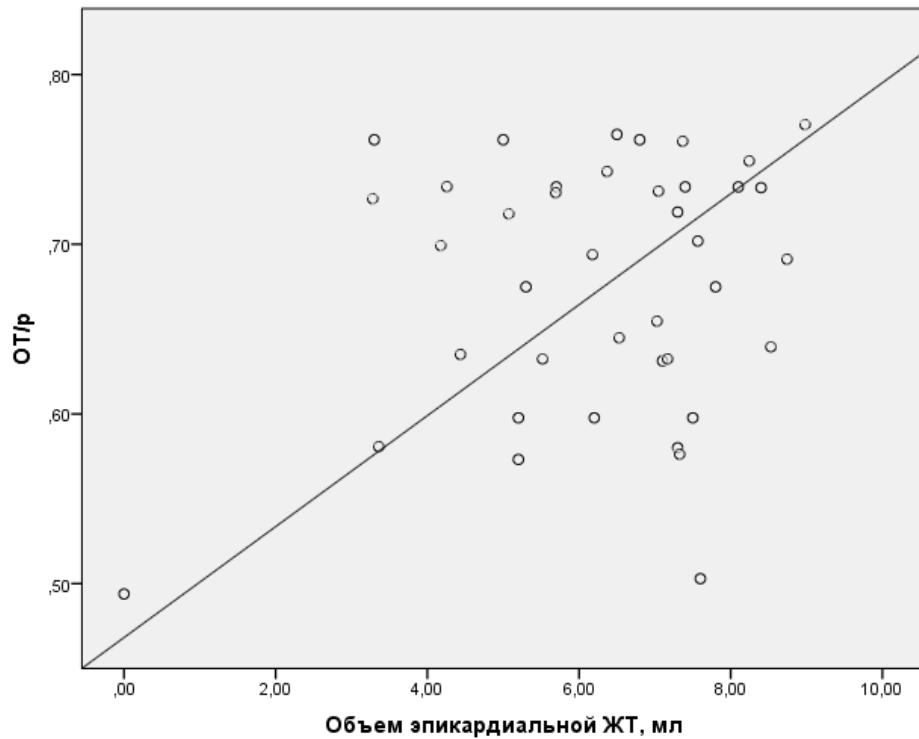


Рисунок 24 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и отношением ОТ/росту у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

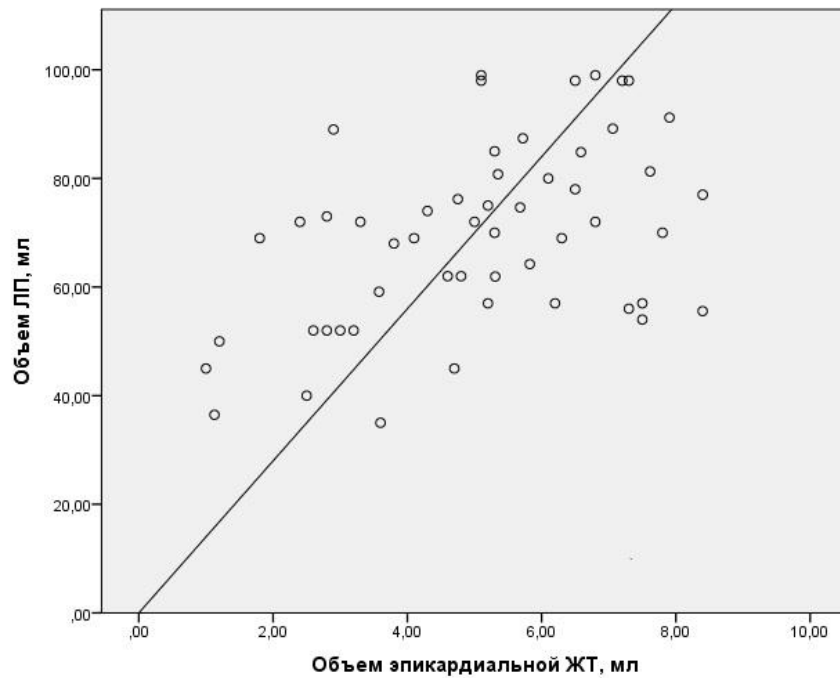


Рисунок 25 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

Выявленные корреляции доказывают взаимосвязь между висцеральным ожирением и увеличением объема эпикардальной ЖТ у больных I группы.

При сравнении показателей Эхо-КГ и МСКТ грудной клетки была найдена взаимосвязь между объемом эпикардальной ЖТ и объемом ЛП у пациентов I группы ($r=0,433$, $p=0,001$, Рисунок 25).

Таким образом, объем эпикардальной ЖТ был достоверно больше у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения. Увеличение объема эпикардальной ЖТ было взаимосвязано с увеличением объема ЛП у пациентов I группы.

3.4. Изменение плазменных концентраций адипоцитокинов в исследуемых группах

Для оценки влияния гуморальной активности висцеральной жировой ткани на развитие ФП нами были оценены измерения плазменной концентрации двух адипоцитокинов: оментина-1 и висфатина, что представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Плазменные концентрации оментина-1 и висфатина в I и во II группе

Показатель	I группа	II группа	p
Оментин-1, нг/мл	99,7 [67,6;112,6]	150,4 [123,9; 184,3]	0,002
Висфатин, нг/мл	15,5 [13,2; 26,02]	7,27 [3,7; 15,02]	0,001

Среднее значение плазменной концентрации оментина-1 в I группе составило 99,7 [67,6;112,6] нг/мл и в сравнении со II группой больных (150,4 [123,9; 184,3] нг/мл) было низким ($p=0,002$). Плазменная концентрация висфатина в I и II группе составила 15,5 [13,2; 26,02] нг/мл и 7,27 [3,7; 15,02] нг/мл соответственно ($p=0,001$) (Рисунок 26 и 27).

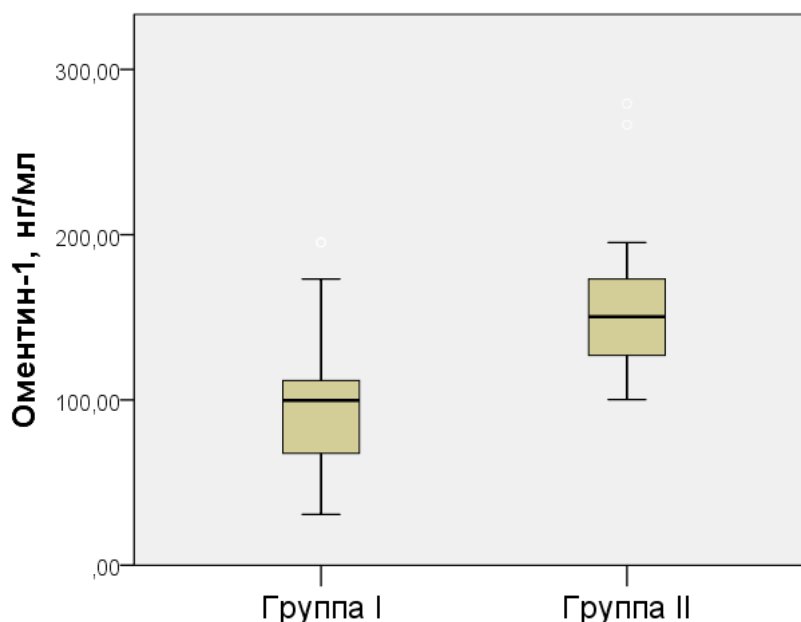


Рисунок 26 - Распределение показателя плазменной концентрации оментина-1 среди пациентов I и II группы

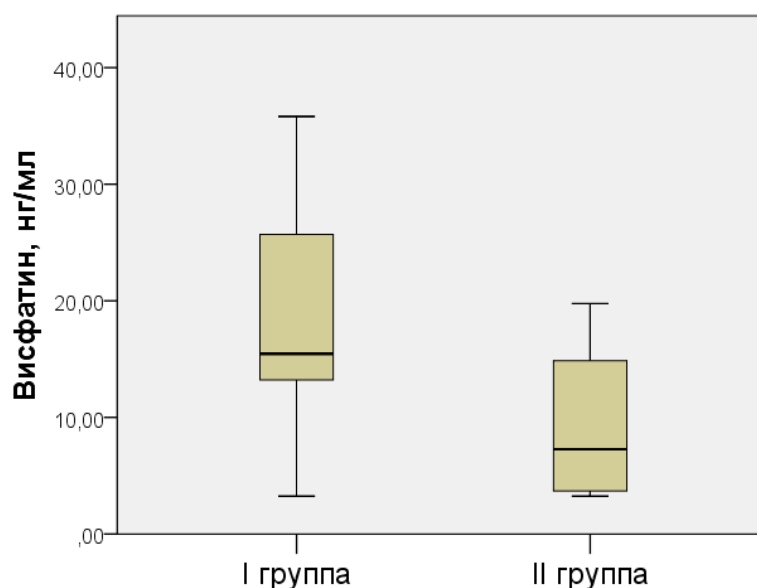
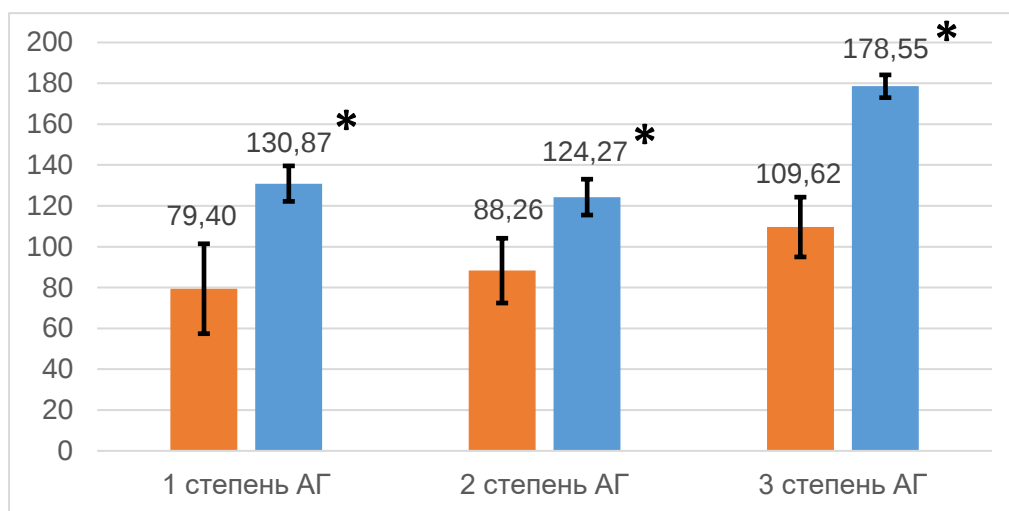


Рисунок 27 - Распределение показателя плазменной концентрации висфатина среди пациентов I и II группы

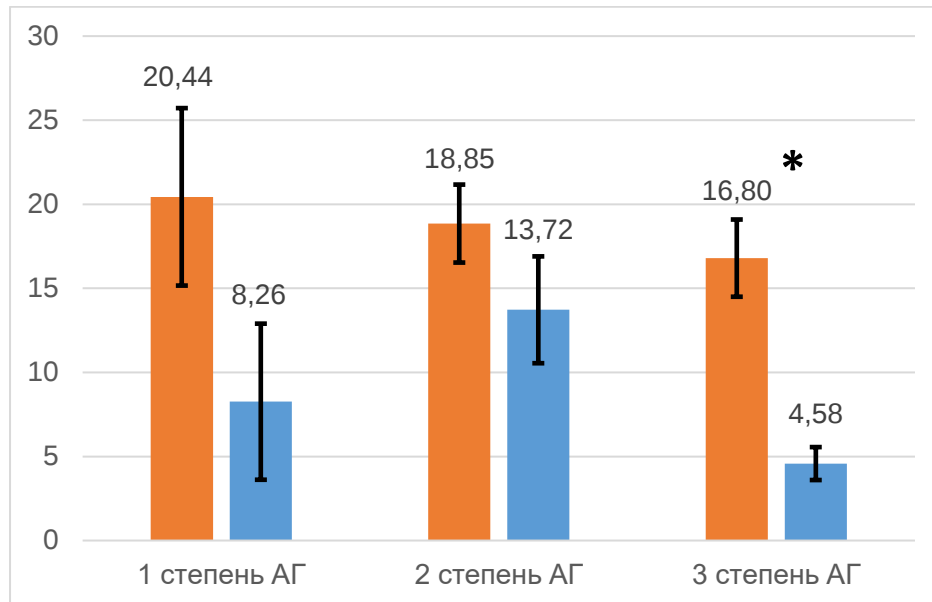
Плазменная концентрация оментина-1 не зависела от степени АГ и повышения АД и составила у больных с 1 степенью АГ $79,4 \pm 22,02$ нг/мл в I группе и $130,87 \pm 8,7$ нг/мл во II группе ($p=0,001$); со 2 степенью АГ – $88,26 \pm 15,86$ нг/мл и $124,27 \pm 48,77$ нг/мл; с 3 степенью АГ – $109,62 \pm 14,64$ нг/мл и $178,55 \pm 5,58$ нг/мл соответственно ($p=0,037$, рисунок 28).



* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 28 - Значение плазменной концентрации оментина-1 среди пациентов I и II группы при разной степени повышения АД, нг/мл

Средние значения висфатина плазмы крови у больных I и II группы с 1 степенью АГ составили $20,44 \pm 5,28$ нг/мл и $8,26 \pm 4,64$ нг/мл; со 2 степенью АГ – $18,85 \pm 2,32$ нг/мл и $13,72 \pm 3,18$ нг/мл, с 3 степенью АГ - $16,80 \pm 2,30$ нг/мл и $4,58 \pm 0,98$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$, рисунок 29).



** $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.*

Рисунок 29 - Значение плазменной концентрации висфатина у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД, нг/мл

По результатам математического сравнения толщины и объема ЭЖТ с плазменными концентрациям изученных адипоцитокинов были найдены отрицательная корреляционная зависимость между толщиной ЭЖТ и оментином-1 и положительная корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и плазменной концентрацией висфатина у больных I группы ($r=0,351$, $p=0,034$, Рисунок 30 и 31).

Аналогичные взаимосвязи были найдены между объемом эпикардиальной ЖТ и плазменными концентрациями оментина-1 и висфатина (рисунок 32 и 33).

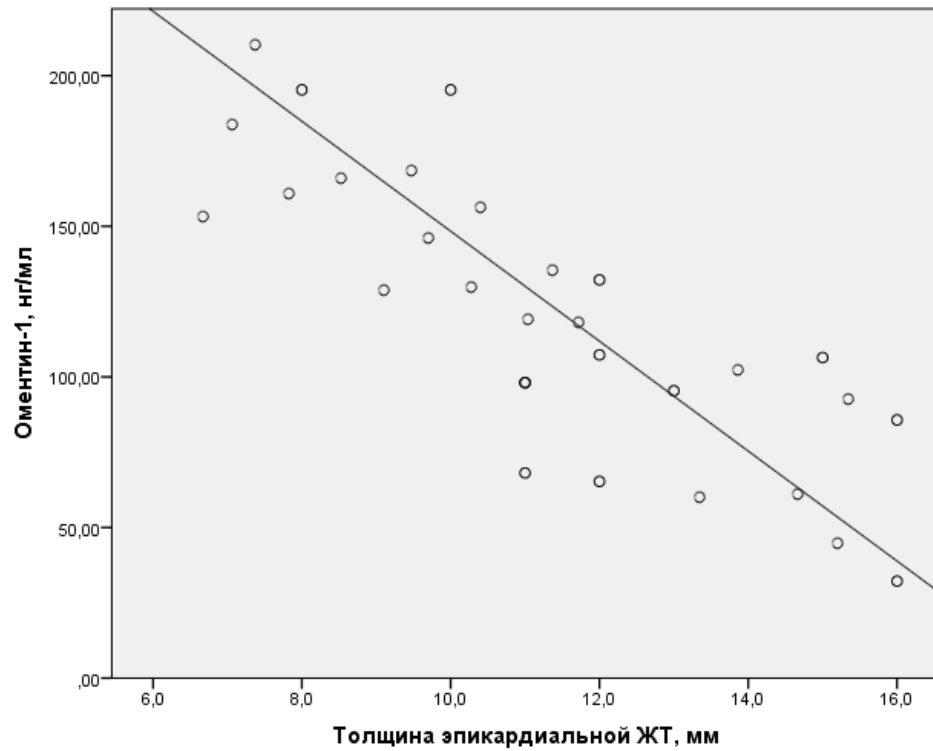


Рисунок 30 - Корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и оментином-1 у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

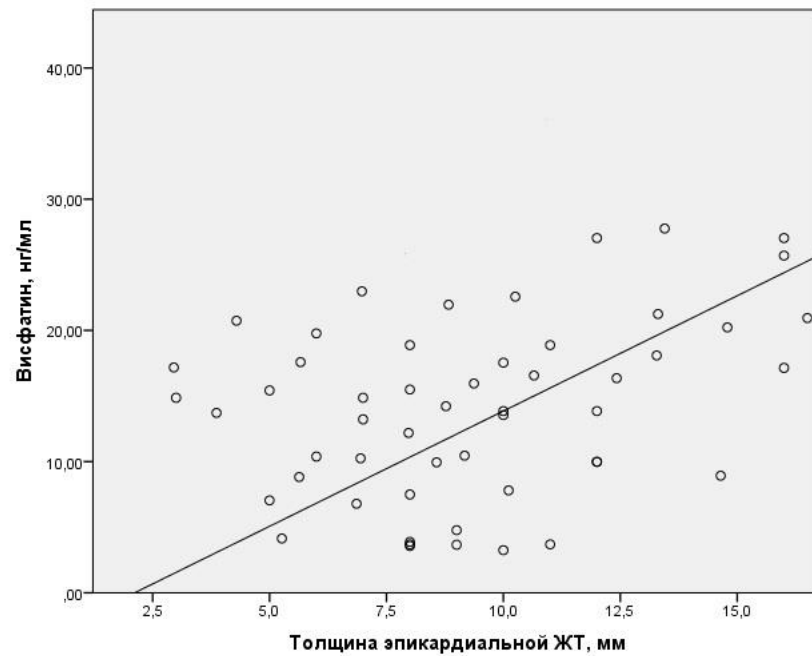


Рисунок 31 - Корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и висфатином в I группе

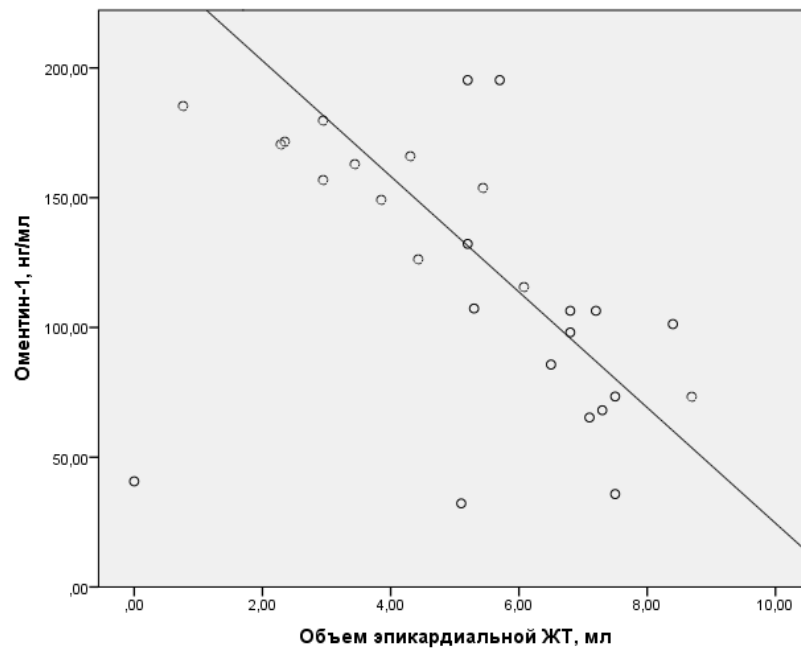


Рисунок 32 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и оментином-1 у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

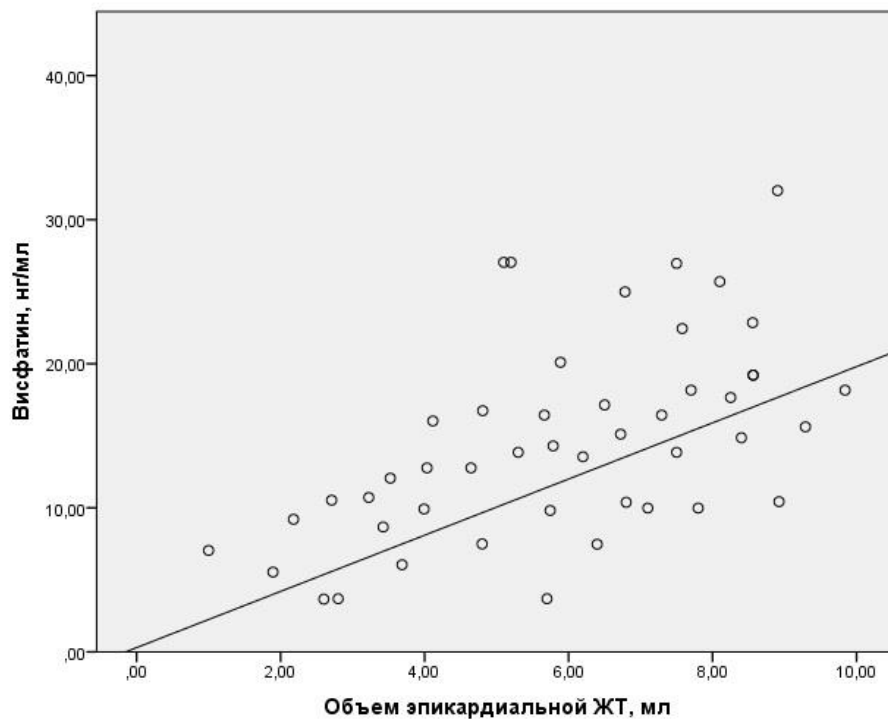


Рисунок 33 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и висфатином у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

В I группе больных была обнаружена взаимосвязь между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП (Рисунок 34).

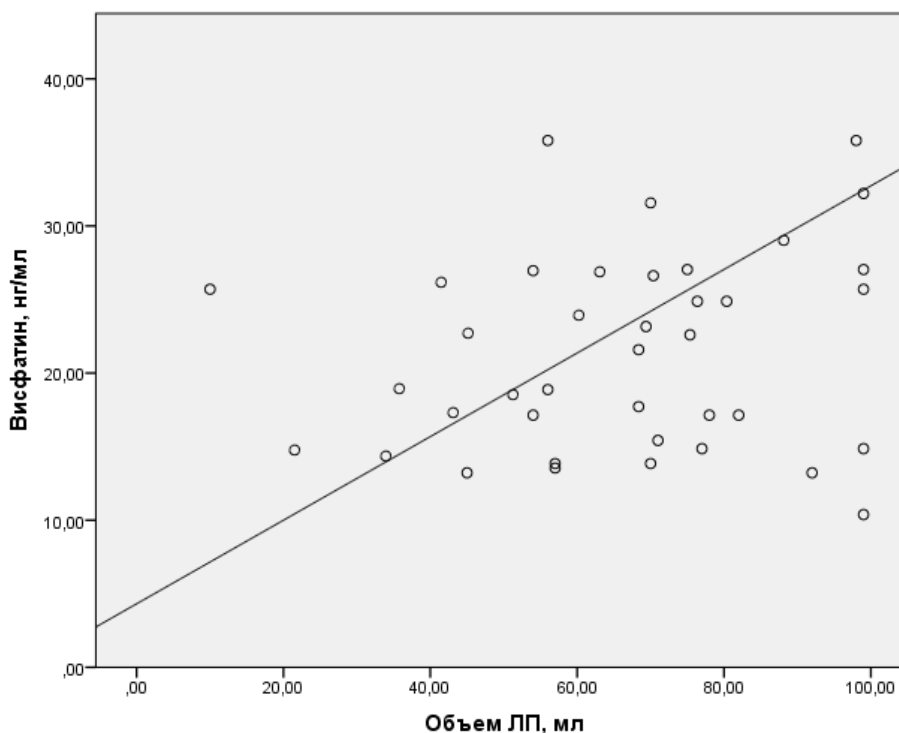


Рисунок 34 - Корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП

Таким образом, у больных АГ с пароксизмальной формой ФП были выявлены снижение плазменных концентраций оментина-1 и увеличение висфатина, при сравнении с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнем оментина-1 и размерами эпикардальной ЖТ; положительные взаимосвязи между уровнем висфатина и размерами эпикардальной ЖТ. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП.

3.5. Независимые маркеры развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

Проводилась комплексная оценка размеров эпикардиальной ЖТ и плазменных концентраций адипоцитокинов в вероятностной модели на предмет появления ФП. Был проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого вероятность выявления ФП у пациентов с АГ повышали такие показатели как толщина эпикардиальной ЖТ, оценка которой проводилась с помощью эхокардиографии; объем эпикардиальной ЖТ, рассчитанный с помощью МСКТ сердца и повышение плазменной концентрации висфатина. Для каждого показателя были рассчитаны относительный риск (ОР) и доверительный интервал (ДИ): для толщины эпикардиальной ЖТ ОР составил 4,1, ДИ находился в диапазоне 1,1-5,6; для объема эпикардиальной ЖТ - ОР 3,7, ДИ 1,0 - 4,2; для плазменной концентрации висфатина - ОР 1,4, ДИ 0,9-2,0 (таблица 6.)

Таблица 6 - Независимые маркеры развития ФП у пациентов АГ

Маркер развития ФП	ОР	ДИ 95%
Толщина эпикардиальной ЖТ	4,1	1,1-5,6
Объем эпикардиальной ЖТ	3,7	1,0-4,2
Плазменная концентрация висфатина	1,4	0,9-2,0

Для определения пороговых значений толщины и объема ЭЖТ был выполнен ROC-анализ (Рисунок 35). У больных АГ толщина ЭЖТ > 10 мм с чувствительностью 81,6% и специфичностью 79,8% свидетельствует о наличии пароксизмальной формы ФП (Area Under Curve, AUC = 0,915).

Объем ЭЖТ ≥ 6 мл, также обладает высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с АГ (AUC=0,891); чувствительность этого маркера составляет 83,2%, специфичность 80,7% (Рисунок 36).

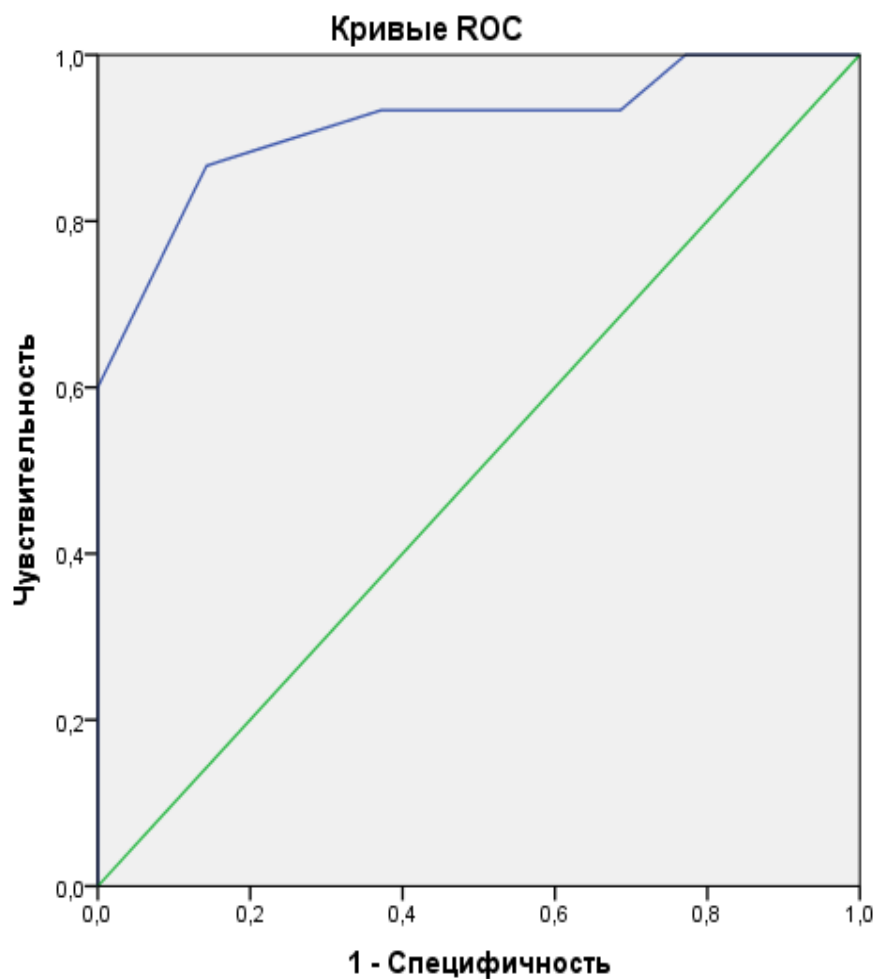


Рисунок 35 - ROC-анализ толщины эпикардальной ЖТ для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

Значение плазменной концентрации висфатина обладает средней диагностической ценностью для прогнозирования развития ФП у больных АГ. При увеличении концентрации висфатина плазмы крови более 15 нг/мл вероятность развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ возрастает до 1,4 раз. При данном пороговом значении чувствительность достигает 53%, специфичность – 75% (рисунок 37).

Таким образом, увеличение толщины и объема эпикардальной ЖТ, повышение плазменной концентрации висфатина являются независимыми маркерами развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ.

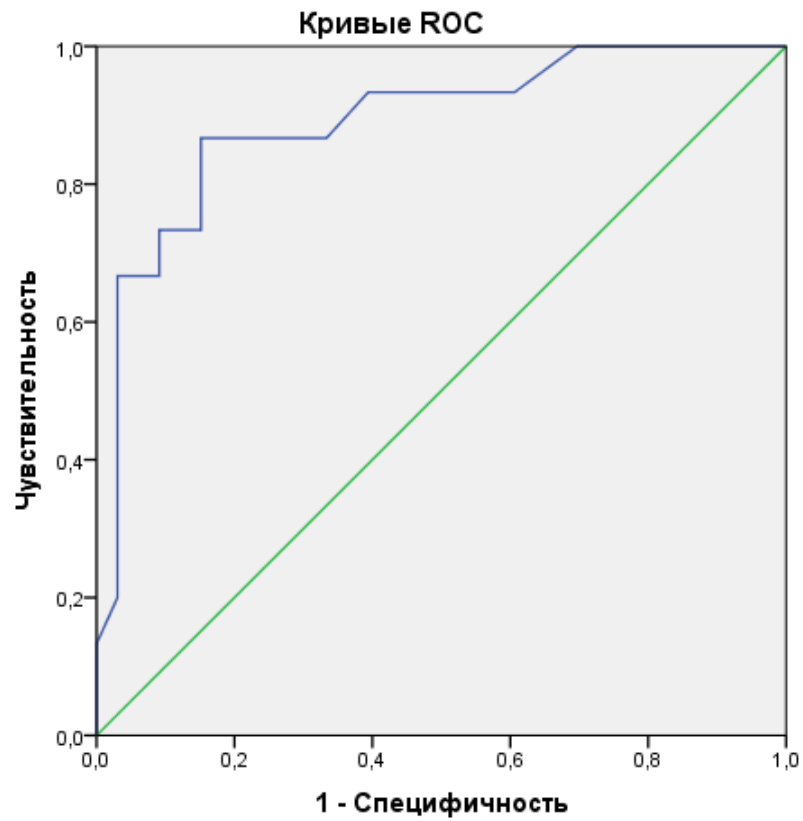


Рисунок 36 - ROC-анализ объема эпикардальной ЖТ для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

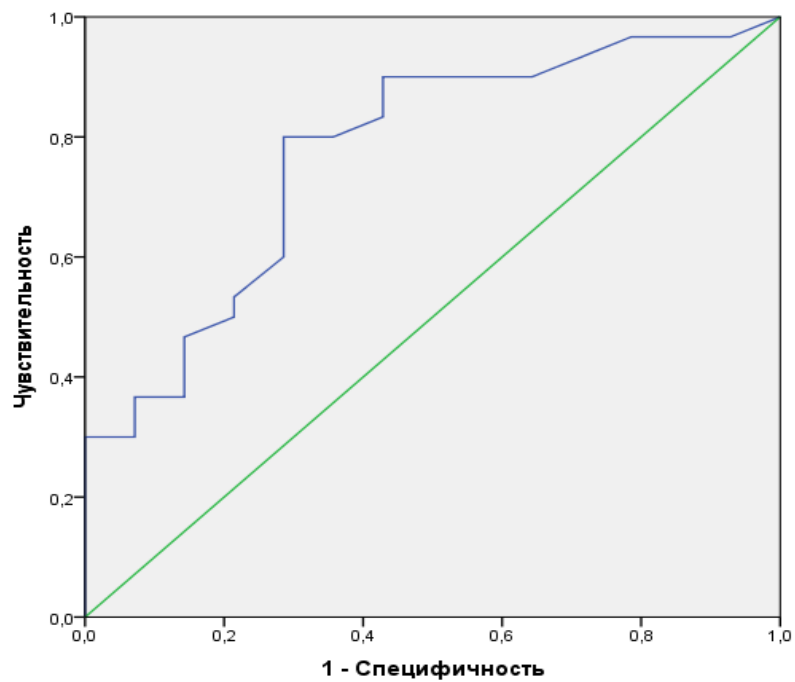


Рисунок 37 - ROC-анализ плазменной концентрации висфатина для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АГ является одной из ведущих причин развития ФП. Многочисленные клинические исследования доказывают, что появление ФП у пациентов с АГ взаимосвязано с развитием ГЛЖ и появлением его диастолической дисфункции, однако это не единственный механизм возникновения аритмии.

Одним из современных трендов в кардиологии является изучение влияния ожирения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании была изучена роль висцерального ожирения в развитии ФП у больных АГ.

По результатам проведения сравнительного анализа показателей антропометрии висцеральное ожирение чаще встречалось среди пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП. Число больных, имеющих избыточный вес, было достоверно выше в группе пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП. Среднее значение ИМТ, отношение объема талии к росту и ИВО были достоверно больше в группе пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения.

Сопоставимые результаты были получены во Фремингемском исследовании, где была установлена взаимосвязь между ИМТ и риском развития ФП в общей популяции [67], однако в данном исследовании не проводилась оценка влияния показателей висцерального ожирения на возникновение ФП.

Индекс висцерального ожирения - современный многофакторный показатель, доказывающих наличие висцерального ожирения у пациента. В нашей работе ИВО был достоверно больше у больных I группы. Возрастание ИВО было взаимосвязано с увеличением числа пароксизмов ФП. Можно предположить, что увеличение висцерального ожирения способствует не только повышению риска развития ФП, но также способствует поддержанию длительного персистирования аритмии.

В работе Rodríguez-Reyes Н. и соавт. при обследовании 1193 пациентов было показано, что риск развития ФП и её осложнений возрастал с увеличением ИМТ и отношения ОТ к росту [149].

В нашем исследовании ИМТ, ИВО и отношение ОТ к росту имели достоверную положительную корреляционную связь при повышении степени АГ. У пациентов с 3 степенью повышения АД по результатам сравнительного анализа показатели антропометрии значимо превышали значения показателей антропометрии при 1 и 2 степени АГ. Это можно объяснить негативным влиянием избыточного веса на уровень АД. В ряде крупных эпидемиологических исследований было доказано, что повышение ИМТ на 10 кг приводит к увеличению АД на 2 мм.рт.ст.

В исследовании Haberka М. и соавторов показано, что увеличение ИМТ и ОТ приводило к развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. При обследовании десяти миллионов пациентов было показано, что при повышении степени АД возрастает риск развития ФП. Пациенты с висцеральным ожирением имели риск развития ФП больше при сравнении с больными с нормальным значением ИМТ. Частота развития ФП достоверно коррелировала с ИМТ и ОТ. Было доказано, что степень и продолжительность АГ являются факторами для возникновения ФП [190].

В нашей работе у больных АГ с пароксизмальной формой ФП были выявлены взаимосвязи между показателями висцерального ожирения и частотой пароксизмов ФП. Данные корреляционные связи убедительно доказывают, что повышение ИВО и отношение ОТ к росту значительно повышают вероятность рецидива аритмии у пациентов АГ, что может быть объяснением снижения эффективности длительной антиаритмической терапии у тучных пациентов.

Таким образом, в нашем диссертационном исследовании частота встречаемости висцерального ожирения среди больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно и значимо выше, чем у пациентов группы

сравнения. Наличие висцерального ожирения у больных АГ коррелирует с увеличением частоты развития пароксизмов ФП.

При оценке показателей эхокардиографии было выявлено, что у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП ТМЖП, ТЗС ЛЖ и масса миокарда ЛЖ были несколько больше, чем у пациентов группы сравнения. Данные изменения отражают ремоделирование миокарда при длительном течении АГ и являются признаками «гипертонического сердца». В I группе была диагностирована диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ в виде снижения показателя E/A, что также можно объяснить длительным течением АГ и появлением ГЛЖ. У пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП выявлено увеличение объема ЛП, как одного из наиболее частых признаков аритмогенного ремоделирования миокарда, при сравнении с больными АГ без нарушений сердечного ритма.

Одним из наиболее значимых депо висцеральной жировой ткани считают эпикардальную ЖТ. В нашей работе мы исследовали толщину эпикардальной ЖТ по данным эхокардиографии. Было обнаружено, что толщина эпикардальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП значительно превышает толщину эпикардальной ЖТ группы сравнения. В I группе были выявлены взаимосвязи между толщиной эпикардальной ЖТ и ОТ/р; между толщиной эпикардальной ЖТ и ИВО.

В исследовании Arpacı D. и соавторов. при обследовании 94 пациентов были обнаружены взаимосвязи между антропометрическими показателями и размером эпикардальной ЖТ. У пациентов с предиабетом была найдена корреляция между толщиной эпикардальной ЖТ и ИМТ, между толщиной эпикардальной ЖТ и ОТ [39]. В метаанализе Rabkin S.W. были найдены многочисленные корреляционные взаимосвязи между эпикардальной ЖТ и систолическим АД, триглицеридами, ЛПВП. Также была обнаружена достоверная положительная корреляция между эпикардальной ЖТ, ИМТ и ОТ [145]. Однако в данных исследованиях не проводилась оценка роли эпикардальной жировой ткани в развитии нарушений сердечного ритма.

В современной литературе имеются исследования о применении новых индексов, в расчёте которых учитываются не только антропометрические данные, но и биохимические показатели, к которым относят индекс ожирения тела, индекс накопления липидов и кардио-метаболический индекс. Проведенные клинические исследования по изучению новых индексов висцерального ожирения доказывают, что они не могут быть использованы в прогнозировании риска развития ФП [177,178].

Предметом дискуссий остается вопрос о влиянии показателей липидного обмена на возникновение ФП. Несмотря на то, что высокая концентрация ЛПНП является фактором риска, который вносит значительный вклад в повышение вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде исследований было обнаружено, что увеличение ЛПНП не всегда сопровождается повышением риска развития ФП. В работе Shang Y. и соавторов доказано, что плазменные концентрации общего холестерина и ЛПНП отрицательно коррелировали с развитием ФП [162]. В крупных рандомизированных исследованиях ARIC [115] и SPCCD [127] было показано, что низкие плазменные концентрации ЛПНП и ТГ значимо взаимосвязаны с повышенным риском развития ФП. Авторы утверждают, что необходимо проводить дальнейшие исследования для изучения влияния нарушений липидного обмена на развитие ФП.

В нашем исследовании была найдена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной ЖТ и размером ЛП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП. Выявленная зависимость позволяет сделать вывод, что увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани может способствовать изменению анатомических свойств миокарда и приводит к формированию аритмогенного субстрата в предсердиях.

В ряде фундаментальных исследований было показано, что увеличение эпикардиальной жировой ткани способствует изменению межклеточных связей в миокарде ЛП, накоплению жировых включений в кардиомиоцитах предсердий, увеличивает синтез коллагена в предсердной ткани. В

исследовании Fernandes-Cardoso A. и соавт. была обнаружена положительная корреляция между толщиной эпикардальной ЖТ и диаметром ЛП как среди пациентов с ожирением, так и у пациентов с нормальной массой тела [66].

В работе Watanabe K. при проведении эхокардиографии была оценена толщина эпикардальной ЖТ и систолической функции ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Толщина эпикардальной ЖТ обратно коррелировала со скоростью систолического смещения митрального кольца (S') и с процентом смещения митрального кольца (TMAD), но не коррелировала с ФВ ЛЖ. Указанные корреляционные взаимосвязи сохранялись и после статистического учета таких факторов как ИМТ, возраст, анамнестические указания на сердечно-сосудистые события. Авторы показали, что увеличение толщины эпикардальной ЖТ способствует развитию систолической дисфункции миокарда ЛЖ [183]. Однако в данных работах не проводилась оценка влияния размеров эпикардальной жировой ткани на возникновение ФП у больных АГ.

В нашей работе были выявлены взаимосвязи между толщиной эпикардальной ЖТ и частотой пароксизмов ФП у больных I группы. Можно предложить, что увеличение эпикардальной ЖТ способствует не только возникновению аритмогенного субстрата, но и поддержанию длительного персистирования ФП.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что увеличение толщины ЭЖТ у больных АГ способствует формированию аритмогенного субстрата для возникновения и поддержания ФП. Процессы, лежащие в основе развития структурных изменений миокарда при возникновении висцерального ожирения многообразны. Начальные изменения анатомических свойств предсердий, предрасполагающих к развитию аритмии, при ожирении и АГ затрагивают разрушение внутриклеточных структур и межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов. Подобные изменения могут привести к развитию диастолической дисфункции миокарда, что у больных АГ является непосредственной причиной увеличения

размеров полости ЛП и формирования фиброза предсердной ткани с развитием аритмогенных зон.

Наиболее информативным и точным методом определения объема эпикардальной ЖТ является МСКТ органов грудной клетки. В нашем исследовании значения объема эпикардальной ЖТ пациентов АГ с ФП значительно превосходили значения объема эпикардальной ЖТ пациентов АГ без нарушений сердечного ритма.

Результаты нашей работы согласуются с исследованием Zhou M. и соавторов. В данной работе было показано, что увеличение объема эпикардальной ЖТ являлось значимым предиктором развития ФП независимо от возраста, ИМТ или площади ЛП [199]. Было доказано, что пациенты с персистирующей формой ФП обладали большей толщиной и объемом эпикардальной ЖТ по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП или с пациентами без аритмии. Авторами был сделан вывод, что увеличение толщины и объема эпикардальной ЖТ способствует длительному персистированию ФП за счет поддержания хронического воспалительного процесса, протекающего в интерстиции миокарда. Доказаны корреляционные значимые связи между количеством эпикардальной ЖТ и риском рецидива ФП после проведения РЧА [186].

Результаты многочисленных исследований позволяют предполагать, что увеличение толщины или объема эпикардальной ЖТ тесно связано с хроническим воспалением у пациентов с ФП [28,31,54,81,105,112,122]. Было обнаружено, что концентрация таких сывороточных маркеров системного воспаления, как С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α , значительно увеличивается при ФП. Эти провоспалительные цитокины секретируются в том числе эпикардальной ЖТ и способны вызывать выраженные изменения анатомических свойств предсердий на ультрамолекулярном уровне.

Известно, что увеличение толщины или объема эпикардальной ЖТ наблюдается среди пациентов с системными воспалительными процессами [64,126]. Можно утверждать о наличии взаимного влияния системных

процессов воспаления и локального воспаления в миокарде, прилегающем к эпикардиальной ЖТ. Между эпикардиальной ЖТ и миокардом нет фасциального или адвентициального слоя, в связи с чем диффузия биологически активных веществ может происходить напрямую беспрепятственно [58].

В нашем исследовании была выявлена прямая зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП. Схожие результаты были получены в мета-анализе Sepehri Shamloo A. и соавторов [70]. Достоверные корреляции между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП были найдены среди пациентов с рецидивирующей ФП. Отмечалось более высокое значение объема эпикардиальной ЖТ у пациентов с часто рецидивирующей ФП. Однако в этом исследовании не оценивалась роль эпикардиальной ЖТ у больных АГ, в исследование были включены пациенты только с ожирением.

В исследовании Mahajan R. и соавторов [120] было показано, что ожирение негативно влияет на электрическое и анатомическое ремоделирование предсердий, приводит к снижению потенциала действия кардиомиоцитов предсердий, замедлению проводимости, что наиболее выражено в областях, прилегающих к эпикардиальной ЖТ.

Результаты нашей работы убедительно доказывают, что увеличение размера эпикардиальной жировой ткани не зависело от степени АГ, а было взаимосвязано только с антропометрическими показателями висцерального ожирения – ИВО и отношения ОТ к росту. Выявленные корреляционные взаимосвязи между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП наглядно демонстрируют важную роль висцерального ожирения в развитии ФП у пациентов АГ.

Таким образом, увеличение толщины и объема ЭЖТ у больных АГ способствует возникновению пароксизмальной формой ФП и определяет частоту рецидивов аритмии.

Среди механизмов влияния висцерального ожирения на развитие аритмии важную роль отводят гуморальным факторам, вырабатываемым висцеральной ЖТ – адипоцитокинам.

В нашей работе были изучены уровни плазменных концентраций оментина-1 и висфатина и их прогностическая значимость в развитии ФП у больных АГ. Плазменная концентрация оментина-1 обладала достоверной тенденцией к снижению, а уровень висфатина - достоверно повышался у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП по сравнению с больными АГ без аритмии.

Значение оментина-1 в клинической практике продолжает обсуждаться. В последние годы появились работы, доказывающие позитивную роль оментина-1 в предотвращении ФП. В исследовании Chen Y. и соавторов было показано, что экспрессия оментина-1 в биоптате эпикардиальной ЖТ была значительно ниже у пациентов с ФП. В биоптате миокарда пациентов, страдающих ФП, был обнаружен тяжелый интерстициальный фиброз, в то время как в биоптатах пациентов без нарушений ритма сердца явления интерстициального фиброза были минимальны. Это исследование продемонстрировало, что оментин-1 является антифибротическим адипоцитокином и его активность снижается у пациентов с ФП [52].

В ряде работ было обнаружено, что миокардиальная концентрация оментина-1 обратно пропорционально коррелирует с концентрацией ТФР- β_1 у пациентов с ФП. Наличие паракринной передачи сигналов между эпикардиальной ЖТ и миокардом в совокупности с повышенной экспрессией ТФР- β_1 способствует развитию фиброза миокарда предсердий [169]. Тканевая концентрация оментина-1 в адипоцитах была значительно снижена спустя 24 и 36 часов гипоксии. А экспрессия мРНК ТФР- β_1 в адипоцитах была повышена [33].

У пациентов, страдающих только АГ, отмечается повышение плазменной концентрации оментина-1. Serinkan Cinemre F.B. и соавторы показали, что плазменная концентрация оментина-1, ФНО- α , ионов меди и

железа у пациентов с АГ были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Авторы предположили, что изменение уровня оментина-1 в плазме крови может способствовать становлению АГ у пациентов с ожирением [160].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что концентрация оментина-1 в плазме крови значительно ниже у лиц с морбидным ожирением. Были выявлены отрицательные взаимосвязи между концентрацией оментина-1 и уровнем глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина и систолическим АД. Авторы утверждают, что пациенты с низкими уровнями оментина-1 чаще страдали метаболическим синдромом. Экспрессия оментина-1 в висцеральной ЖТ значительно снижена среди женщин с морбидным ожирением [40].

В нашем исследовании была выявлена отрицательная обратная зависимость между плазменной концентрацией оментина-1 и размерами эпикардиальной жировой ткани. Данная взаимосвязь доказывает, что увеличение висцеральной ЖТ приводит к снижению плазменной концентрации оментина-1 и способствует развитию фибротических изменений миокарда у больных АГ.

Таким образом, снижение плазменной концентрации оментина-1 у пациентов I группы было взаимосвязано с увеличением объема и толщины эпикардиальной ЖТ.

В последние годы активно изучается новый гуморальный маркер висцерального ожирения - висфатин. Известно, что плазменная концентрация висфатина может использоваться как простой и надежный маркер висцерального ожирения, а его повышение увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. В экспериментальном исследовании Yu X.Y. и соавторов было показано, что висфатин способствует развитию воспалительной инфильтрации миокарда, стимулирует пролиферацию фибробластов и миокардиальный фиброз [196]. В работе Platek A. и соавторов была выявлена корреляция между плазменной концентрацией висфатина и риском развития инфаркта миокарда.

В работе Szymanska A. и соавторов было доказано, что увеличение концентрации висфатина в плазме крови наблюдалось часто среди пациентов, страдающих нарушением сна с эпизодами остановки носоротового дыхания [167]. Авторы сделали вывод, что повышение висфатина было взаимосвязано с развитием гипоксии, которая вызывает ряд изменений как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Преходящие эпизоды гипоксии способствовали активации симпатической нервной системы, повышению АД, образованию активных форм кислорода, развитию эндотелиальной дисфункции и повышали вероятность появления аритмии, в том числе ФП.

Одной из современных тенденций является изучение влияния висфатина на изменение жесткости сосудистой стенки, развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления. Увеличение плазменной концентрации висфатина положительно коррелирует с увеличением жесткости сосудистой стенки и риском развития эндотелиальной дисфункции. В экспериментальной работе Vallejo S. и соавторов было выяснено, что висфатин ухудшает сосудистую реактивность в мезентериальных сосудах как у самцов крыс, так и у пациентов, перенесших плановые оперативные вмешательства в брюшной полости. Было доказано, что висфатин способен нарушать вазорелаксацию, вызванную ацетилхолином. Введение висфатина в организм крысы приводило к повышению активности никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (NADPH) оксидазы, что способствовало нивелированию миорелаксации сосудов под воздействием ацетилхолина. Данный эффект висфатина исчезал под воздействием ингибитора NADPH-оксидазы. В экспериментальных исследованиях на животных висфатин был обнаружен в аорте и брыжеечных артериях, была доказана его способность уменьшать эндотелий-зависимую вазорелаксацию, которая опосредуется секрецией NO [174].

В нашей работе плазменная концентрация висфатина у больных АГ с пароксизмальной формой ФП значимо превышала значения плазменной концентрации висфатина у без аритмии и была взаимосвязана с увеличением

размеров эпикардиальной жировой ткани. Нами были выявлены положительные корреляции между плазменной концентрацией висфатина и толщиной эпикардиальной ЖТ, а также между уровнем висфатина и объемом эпикардиальной ЖТ.

По результатам математического определения возможных корреляций была найдена взаимосвязь между значением плазменной концентрации висфатина и объемом ЛП у больных I группы. Данная зависимость доказывает, что повышение висфатина у больных АГ взаимосвязано с изменением анатомических свойств предсердий и способствует развитию ФП.

Таким образом, были обнаружены более высокие значения плазменной концентрации висфатина у больных АГ с пароксизмальной формой ФП в сравнении с больными АГ без аритмий. Уровень висфатина плазмы крови был взаимосвязан с увеличением толщины и объема эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП.

Для более точной оценки роли висцерального ожирения в развитии ФП у больных АГ нами был проведен многофакторный регрессионный анализ. Полученные результаты достоверно показали, что увеличение размеров эпикардиальной ЖТ (толщины и объема) и повышение плазменной концентрации висфатина являются независимыми маркерами развития ФП у больных АГ. Были получены пороговые значения всех показателей для точной оценки вероятности возникновения аритмии у пациентов АГ.

При увеличении толщины эпикардиальной ЖТ больше 10 мм риск развития пароксизмальной формы ФП возрастает в 4,1 раза (чувствительность 81,6% и специфичность 79,8%). Определение толщины эпикардиальной ЖТ проводилось при проведении эхокардиографии, которая является простым, дешевым и неинвазивным методом морфофункциональной оценки функции миокарда и широко используется в рутинной клинической практике.

Еще одним независимым маркером развития пароксизмальной формы ФП у больных с АГ в нашем исследовании было увеличение объема эпикардиальной ЖТ. В многофакторном регрессионном анализе было

показано, что при увеличении объема эпикардиальной ЖТ более 6 мл риск развития ФП у больных АГ возрастает в 3,7 раз (чувствительность 83,2% и специфичность 80,7%). Определение объема эпикардиальной ЖТ является более точным методом оценки висцерального ожирения, имеющим высокую чувствительность и специфичность. Однако при сравнении с методом эхокардиографии МСКТ грудной клетки является более дорогостоящим исследованием и не используется рутинно в кардиологической практике.

Третьим независимым маркером возникновения пароксизмальной формы ФП у пациентов АГ по результатам проведенного нами анализа является повышение плазменных концентраций висфатина: при увеличении концентрации висфатина плазмы крови более 15 нг/мл вероятность развития ФП у больных АГ возрастает в 1,4 раза. Чувствительность и специфичность этого лабораторного маркера несколько ниже, чем у инструментальных методов исследования висцеральной жировой ткани и составляет соответственно 53% и 75%.

Доказано, что накопление избыточного количества эпикардиальной ЖТ коррелирует с такими факторами риска как пожилой возраст, наличие АГ, сахарный диабет, курение в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе. Mahabadi A. и соавт. показали, что среди 4093 пациентов увеличение эпикардиальной ЖТ было обнаружено у 12,4% пациентов с сахарным диабетом [118]. Konishi M. и соавторы доказали наличие положительной корреляции между объемом эпикардиальной ЖТ и развитием сахарного диабета у пациентов с ИБС [102]. В ряде работ увеличение размеров эпикардиальной ЖТ было диагностировано среди мужчин АГ и гиперхолестеринемией [146]. Yorgun H. и соавторы показали, что наиболее достоверными показателями, коррелирующими с толщиной эпикардиальной ЖТ, являлись ИМТ и возраст [194].

Имеется незначительное число исследований, доказывающих влияние висцерального ожирения на развитие ФП при АГ. В работе Dereli S. и соавторов [155] было показано, что толщина эпикардиальной ЖТ и КДР ЛЖ

были значительно больше у пациентов с рецидивирующей ФП в сравнении с пациентами в синусовом ритме. В исследовании Cho и соавт. было показано, что размер эпикардальной ЖТ достоверно влиял на риск развития рецидива ФП через 6 месяцев после успешной кардиоверсии [53]. Asci H. и соавторы доказали, что увеличение толщины эпикардальной ЖТ по данным эхокардиографии взаимосвязано с увеличением индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам [30]. Однако ни в одном из исследований не было показано достоверного влияния размеров эпикардальной ЖТ на возникновение ФП у пациентов с АГ.

Остается предметом дискуссий вопрос о влиянии локальных эпикардальных депо ЖТ на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. В исследовании Maimaituxun G. и соавторов 252 пациентам была выполнена КТ-ангиография сердца, с помощью которой определяли толщину эпикардальной ЖТ вокруг коронарных артерий и камер сердца. Было выявлено, что толщина эпикардальной ЖТ вокруг огибающей артерии и вокруг ЛЖ наиболее достоверно и значимо влияли на развитие диастолической дисфункции ЛЖ [121].

В исследовании Platek A.E. пациенты с частыми пароксизмами ФП имели более высокие уровни висфатина плазмы крови по сравнению с пациентами ФП без частых пароксизмов. Регрессионный логистический анализ показал, что риск развития частых пароксизмов ФП у пациентов с увеличенным уровнем висфатина возрастает в 3 раза [62]. Однако в данной работе не оценивался риск развития ФП у больных АГ.

Таким образом, увеличение толщины, объема ЭЖТ и повышение плазменных концентраций висфатина являются интегральными маркерами развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ. Были определены прогностические значения маркеров развития ФП у пациентов АГ в результате математической регрессионной оценки, с помощью которых у больных АГ можно предполагать развитие пароксизмальной формы ФП.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости висцерального ожирения среди больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Была выявлена взаимосвязь между значением ИВО и частотой пароксизмов ФП ($r=0,72$).
2. Более высокие показатели толщины и объема эпикардальной ЖТ были обнаружены среди пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП.
3. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП выявлена взаимосвязь между толщиной эпикардальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,77$); прямая зависимость умеренной силы между объемом эпикардальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,433$).
4. Достоверное снижение плазменных концентраций оментина-1 и повышение плазменных концентраций были диагностированы среди больных АГ с пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами АГ без аритмии. Найдена прямая корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП ($p=0,67$) у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.
5. Интегральными маркерами развития пароксизмальной формы ФП у больных с АГ являются толщина эпикардальной ЖТ более 10 мм (ОР 4,1, ДИ 1,1-5,6); объем эпикардальной ЖТ более 6 мл (ОР 3,7; ДИ 1,0 - 4,2) и увеличение плазменной концентрации висфатина более 15 нг/мл (ОР 1,4; ДИ 0,9-2,0).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития пароксизмальной формы ФП всем пациентам с АГ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку антропометрических показателей висцерального ожирения, толщины и объема эпикардальной жировой ткани.
2. В качестве дополнительного маркера возникновения ФП у больных АГ можно использовать значение плазменной концентрации висфатина, превышающую 15 нг/мл.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения

ЖТ – жировая ткань

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИОТ - индекс ожирения тела

ИФТ - индекс формы тела

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография

мРНК – матриксная рибонуклеиновая кислота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОБ – окружность бедер

ОТ–окружность талии

ОТ/р – отношение окружности талии к росту

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РЧА – радиочастотная абляция

ИВО – индекс висцерального ожирения

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ТФР- β_1 – тканевой фактор роста бета-1

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities

ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and other Thromboembolic Events in atrial fibrillation

AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

NAMPT - Никотинамидфосфорибозилтрансфераза

ORBIT-AF - Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation

PBEF - пре-B-клеточный фактор усиления колонии

SGLT-2 - sodium-glucose transport protein 2

SPCCD - Шведская база данных по сердечно-сосудистым заболеваниям

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонова Г.В., Максимов С. А., Табакаев М.В. и соавт. Комплексная оценка тенденций динамики общей и сердечно-сосудистой смертности в субъектах Российской Федерации в 2006-2012 гг. по методу ранжирования. Терапевтический архив. 2016;88(1):11-16. DOI 10.17116/terarkh201688111-16
2. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и соавт. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 15, № 3. - С. 309-313.
3. Бондаренко В. М., Марчук В. П., Пиманов С. И и соавт. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования // Вестник ВГМУ. 2013. №1.
4. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):422-432. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432>
5. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно-сосудистого континуума. Клинические эффекты орлистата. Регулярные выпуски «РМЖ» №2 от 31.01.2014 стр. 116
6. Буторова Е.А., Шария М.А., Литвин А.Ю. и соавт. Возможности магнитнорезонансной томографии в оценке мягких тканей вокруг верхних дыхательных путей у больных с ожирением и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017; 98 (2) DOI: 10.20862/0042- 4676-2017-98-2-79-85
7. Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Каронова Т.Л., Шляхто Е.В. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца.

- Трансляционная медицина. 2019;6(6):5-13. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13>
8. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2016;88(2):64-70. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688264-70>
 9. Драпкина О.М., Емельянов А.В. ФИБРОЗ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ — МЕХАНИЗМЫ И ЛЕЧЕНИЕ. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):487-494. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494>
 10. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени // Российские Медицинские Вести. – 2013. – Т.18, № 2. - С.47-56. DOI: 10.14341/omet9295
 11. Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):582-589. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589>
 12. Дружилов М.А., Кузнецова Т. Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. Кардиология, 2016, т 56(2)
 13. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):178-184. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>
 14. Дружилов, М. А. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал. — М., 2014. — № 3(107). — С. 76—81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-76-81>

15. Олейник О. А., Самойлова Ю. Г., Ворожцова И. Н. и соавт. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении. Сибирский Медицинский Журнал. 2011;26(4):16-22
16. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. и соавт. 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>
17. Филиппов А.Е., Серговенцев А.А., Помогайбо Б.В. Взаимосвязь скрытого висцерального ожирения и проявлений субклинического атеросклероза в группе мужчин с сахарным диабетом второго типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 49–53 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-49-53>
18. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2019;2(30):23-27. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-23-27)
19. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):21-29. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29>
20. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Куропий Т.С. и соавт. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и парадокс ожирения. Евразийский кардиологический журн. 2019;25(1):121-39
21. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н. Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и ожирением // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - №1. - С. 41-43. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200591

- 22.Цыпленкова, Н.С. Ожирение и нарушения сердечного ритма у служащих полиции с артериальной гипертензией и прогностически неблагоприятные для ритма факторы / Н.С. Цыпленкова, Е.И. Панова, В.А. Данилов // Сборник материалов VII Национального конгресса терапевтов. – М., 2012. – С. 201-202.
- 23.Чазов Е.И., Голицына С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010 p232-99
- 24.Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология №10, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>
- 25.Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 89–96 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96>
- 26.Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и соавт. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // Кардиосоматика. – 2012. - №4. - С.51-54.
- 27.Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(4):44-9. <https://doi.org/10.14341/probl200955444-49>
- 28.Abe I., Teshima Y., Kondo H. et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2018;15:1717-1727. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.06.025
- 29.Abed H.S., Samuel C.S., Lau D.H. et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2013;10:90–100 doi: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043

30. Acet H., Ertaş F., Akıl M.A. et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 30, 81–89 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0317-4>
31. Akdag S., Simsek H., Sahin M. et al. Association of epicardial adipose tissue thickness and inflammation parameters with CHA2DS2-VASASc score in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1675-8161. DOI: 10.2147/TCRM.S94955 DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.11.005
32. Al Chekakie M.O., Welles C.C., Metoyer R. et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:784–788. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.071
33. Al-Anazi A., Parhar R., Saleh S. et al. Intracellular calcium and NF-κB regulate hypoxia-induced leptin, VEGF, IL-6 and adiponectin secretion in human adipocytes. *Life Sci.* 2018 Nov 1; 212():275-284. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.014
34. Alpert M.A., Lavie C.J., Agrawal H. et al. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestation and management. *Transl Res* 2014;164:345–56 doi: 10.1016/j.trsl.2014.04.010.
35. Alpert M.A., Omran J., Bostick B. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr ObesRep* 2016;5:424–34. doi: 10.1007/s13679-016-0235-6.
36. Alpert M.A., Omran J., Mehra A. et al. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *ProgCardiovasc Dis* 2014;56:391–400. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.003
37. Al-Rawahi M., Proletti R., Thansoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol* 2015;195:98–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.129

38. Antillon D., Towfighi A. No time to 'weight': the link between obesity and stroke in women. *Womens Health (Lond)*. 2011 Jul;7(4):453-63. doi: 10.2217/whe.11.36. PMID: 21790338.
39. Arpaci D., Ugurlu B.P., Aslan A.N. et al. Epicardial fat thickness in patients with prediabetes and correlation with other cardiovascular risk markers. *Intern Med*. 2015;54(9):1009-14. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3714.
40. Auguet T., Quintero Y., Riesco D. et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011 Apr 28; 12:60. doi: 10.1186/1471-2350-12-60
41. Badheka A.O., Rathod A., Kizilbash M.A. et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010;123:646–51. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.026.
42. Banack H.R., Kaufman J.S. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann Epidemiol* 2015;25:342–9 doi: 10.1016/j.annepidem.2015.02.008.
43. Banack H.R., Kaufman J.S. The “obesity paradox” explained. *Epidemiology* 2013; 24 : 461 – 2.61. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828c776c.
44. Banack H.R., Kaufman J.S. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on morality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med* 2014;62:96–102. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003
45. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10): e146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
46. Bobbert P., Jenke A., Bobbert T. et al. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1265-75 DOI: 10.1093/eurjhf/hfs111

47. Bruno R.M., Ghiadoni L., Seravalle G. et al. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol.* 2012;3:284-290. doi: 10.3389/fphys.2012.00284
48. Chang Y.-C., Chang T.-J., Lee W.-J. et al. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism* 2010, 59(1):93–99. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.011
49. Chatterjee N.A., Giulianini F., Geelhoed B. et al. Genetic obesity and the risk of atrial fibrillation: causal estimates from Mendelian randomization. *Circulation* 2017;135:741–54 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024921
50. Chau Y.Y., Bandiera R., Serrels A. et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nat Cell Biol.* 2014;16(4):367-75. DOI: 10.1038/ncb2922
51. Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M. et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:295-299 DOI: 10.1210/jc.2005-1475
52. Chen Y., Liu F., Han F. et al. Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 May 6;20(1):214. doi: 10.1186/s12872-020-01478-1
53. Cho K.I., Kim B.J., Cha T.J. et al. Impact of duration and dosage of statin treatment and epicardial fat thickness on the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart Vessels.* 2015;30(4):490–497. DOI: 10.1007/s00380-014-0505-8
54. Couselo-Seijas M., López-Canoa J.N., Agra-Bermejo R.M. et al. Cholinergic activity regulates the secretome of epicardial adipose tissue: Association with atrial fibrillation. *J Cell Physiol.* 2019 Jul;234(7):10512-10522. DOI: 10.1002/jcp.27723

- 55.Dagvasumberel M., Shimabukuro M., Nishiuchi T. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 106-10. doi: 10.1186/1475-2840-11-106
- 56.De Pergola G., Campobasso N., Nardecchia A. et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24- hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:108 DOI: 10.1186/s12872-015-0101-6
- 57.De Pergola G., Nardecchia A., Giagulli V.A. et al. Obesity and heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Mar;13(1):51-7. doi: 10.2174/1871530311313010007. PMID: 23369137.
- 58.Dereli S., Bayramoğlu A., Yontar O.C. et al. Epicardial fat thickness: A new predictor of successful electrical cardioversion and atrial fibrillation recurrence. *Echocardiography.* 2018 Dec;35(12):1926-1931. doi: 10.1111/echo.14178.
- 59.Després J.P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264
- 60.Dey D., Nakazato R., Li D. Epicardial and thoracic fat — Noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012 Jun; 2(2): 85-93. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2012.04.03
- 61.Drossos G, Koutsogiannidis C.P., Ananiadou O. et al. Pericardial fat is strongly associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:1014 –1020 DOI: 10.1093/ejcts/ezu043
- 62.Du Y., Ji Q., Cai L. et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jun 28;15:90. doi: 10.1186/s12933-016-0406-5. PMID: 27352781; PMCID: PMC4924240.

63. Ermakov S., Azarbal F., Stefanick M.L. et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart*. 2016;102(17):1354-62. doi:10.1136/heartjnl-2015-308927.
64. Fatma E., Bunyamin K., Savas S. et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Afr Health Sci*. 2015;15:489-495. DOI: 10.4314/ahs.v15i2.23
65. Fenger-Grøn M., Overvad K., Tjønneland A. et al. Lean body mass is the predominant anthropometric risk factor for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2488–97. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.558.
66. Fernandes-Cardoso A., Santos-Furtado M., Grindler J. et al. Epicardial fat thickness correlates with P-wave duration, left atrial size and decreased left ventricular systolic function in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;27(8):731-738. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.009.
67. Foster M.C., Hwang S.J., Porter S.A. et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784-90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315
68. Foster M.T., Pagliassotti M.J. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion: beyond anatomic location. *Adipocyte*. 2012;1(4):192-9. DOI: 10.4161/adip.21756
69. Franco-Trepát E., Alonso-Pérez A., Guillán-Fresco M. et al. Visfatin as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2019,23(7):607–618. doi:10.1080/14728222.2019.1617274
70. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426–30 doi: 10.1126/science.1097243
71. Fukui A., Takahashi N., Nakada C. et al. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:402-9. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.000104
72. Gautron L., Elmquist J.K. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011;121:2087-93. DOI: 10.1172/JCI45888

73. Global Burden of Disease 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
74. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C. et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostanoid E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1399–1409. DOI: 10.1002/art.23431
75. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V. et al. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol* 2015;66:361–9 doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.566.
76. Greulich S., Chen W.J., Maxhara B. et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59697. DOI: 10.1371/journal.pone.0059697
77. Grima P., Guido M., Zizza A. et al. Sonographically measured perirenal fat thickness: an early predictor of atherosclerosis in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy? *J Clin Ultrasound*. 2010;38(4):190-5. DOI: 10.1002/jcu.20664
78. Guillian L., Jinchuan Y., Rongzeng D. et al. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:748–56. doi: 10.1111/pace.12106.
79. Guo Y., Liu L, Wang J. Adiponectin and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Biosci Rep*. 2019 Jun 10;39(6):BSR20182284. doi: 10.1042/BSR20182284. PMID: 31088901; PMCID: PMC6558722.
80. Haberka M, Skilton M, Biedron M. et al. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis. *J Diabetes Complications*. 2019 Apr;33(4):302-306. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.01.002. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30770289.

81. Haemers P., Hamdi H., Guedj K. et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the sub epicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38:53–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehv625.
82. Hatem S.N., Redheuil A. Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2016;109:502–9. DOI: 10.1093/cvr/cvw001
83. Hatem S.N., Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014; 102:205 –213. DOI: 10.1093/cvr/cvu045
84. He Y., Guo Y., Xia Y. et al. Resistin promotes cardiac homing of mesenchymal stem cells and functional recovery after myocardial ischemia-reperfusion via the ERK1/2-MMP-9 pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019 Jan 1;316(1):H233-H244. doi: 10.1152/ajpheart.00457.2018. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30412442.
85. Hiuge-Shimizu A., Kishida K., Funahashi T. et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012; 44: 82–92. DOI: 10.3109/07853890.2010.526138
86. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:450–7. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003
87. Iacobellis G., Malavazos A.E., Corsi M.M. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(12):1651-1654. doi:10.1016/j.biocel.2011.09.006
88. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1311–9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013
89. Iwasaki Y.K., Shi Y., Benito B. et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012;9:1409–16.e1. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.024

90. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q. et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165:622–632. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x
91. Jamaluddin M.S., Yan S., Lu J. et al. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One.* 2013;8:e84576. DOI: 10.1371/journal.pone.0084576
92. Jiang H., Zhao G., Li X et al. Association between omentin and echo parameters in patients with chronic heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2017 Feb; 65(1):8-15. DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04093-7
93. Karas M.G., Benkeser D., Arnold A.M. et al. Relations of plasma total and high-molecular-weight adiponectin to new-onset heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol.* 2014 Jan 15; 113(2):328-34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.027
94. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Abnormal peri-organ or intra-organ fat (APIfat) deposition: an underestimated predictor of vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(5):432-41. DOI: 10.2174/1570161114666160722112738
95. Katsiki N., Mikhailidis D.P. Abnormal peri-organ or intra-organ fat deposition and vascular risk. *Angiology.* 2018;290943280 DOI: 10.1177/0003319718776528
96. Kazama K., Okada M., Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(1):142-6. doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.070
97. Kim K., Seo H., Kwak M. et al. Visceral obesity is associated with white matter hyperintensity and lacunar infarct. *Int J Obes* 41, 683–688 (2017). <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.13>
98. Kim T.H., Park J., Park J.K. et al. Pericardial fat volume is associated with clinical recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation, but

- not paroxysmal atrial fibrillation: an analysis of over 600-patients. *Int J Cardiol* 2014;176:841–846. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.008
99. Kizer J.R., Benkeser D., Arnold A.M. et al. Associations of total and high-molecular-weight adiponectin with all-cause and cardiovascular mortality in older persons: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2012; 126:2951–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135202
 100. Klopfenstein B.J., Kim M.S., Krisky C.M., et al. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans *Br J Radiol*. 2012 Oct; 85(1018): e826–e830. doi: 10.1259/bjr/57987644.
 101. Knuiman M., Briffa T., Divitini M. et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *Eur J Epidemiol* 2014;29:181–90 doi: 10.1007/s10654-013-9875-y
 102. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K. et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010 Apr; 209(2):573-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008
 103. Kouli G-M., Panagiotakos D.B., Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year Cardiovascular Disease incidence: the ATTICA Study, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2017), doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.015.
 104. Krzesiński P., Stańczyk A., Piotrowicz K. et al. Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart. *Hypertens Res*. 2016 May;39(5):349-55. doi: 10.1038/hr.2015.145. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26791010.
 105. Kusayama T., Furusho H., Kashiwagi H. et al. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68:406-411.

106. Lajous M., Banack H.R., Kaufman J.S. et al. Should patients with chronic disease be told to gain weight? The obesity paradox and selection bias. *Am J Med* 2015; 128 : 334–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.043.
107. Lavie C.J., Cahalin L.P., Chase P. et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013;88:251–8 doi: 10.1016/j.mayocp.2012.11.020.
108. Lavie C.J., Pandey A., Lau D.H. et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(16), 2022–2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002
109. Lee S.H., Chen Y.C., Chen Y.J. et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci* 2007;80:1806–15. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.029
110. Letsas K.P., Siklody C.H., Korantzopoulos P. et al. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;164:94–8. doi: 10.1111/pace.12106.
111. Lewandowski A., Dłużniewski M., Chmielewski M. et al. Evaluation of the relations between the presence of the metabolic syndrome and the degree of visceral obesity and the severity of coronary artery disease by coronary angiography. *Kardiol Pol.* 2013;71(9):937-44. doi: 10.5603/kp.2013.0229. PMID: 24479163.
112. Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7:438-444. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.11.005
113. Liu B.-X., Sun W., Kong, X.-Q. Perirenal Fat: A Unique Fat Pad and Potential Target for Cardiovascular Disease. *Angiology*, 2018, 000331971879996. doi:10.1177/0003319718799967
114. Liu R., Wang X., Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jul; 93(1):21-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.03.001

115. Lopez F., Agarwal S., Maclehose R. et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):155–62. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.966804
116. Macheret F., Bartz T.M., Djousse L. et al. Higher Circulating Adiponectin Levels Are Associated with Increased Risk of Atrial Fibrillation in Older Adults. *Heart.* 2015;101(17):1368-74. doi:10.1136/heartjnl-2014-307015.
117. Magnani J.W., Hylek E.M., Apovian C.M. Obesity begins atrial fibrillation. A contemporary summary. *Circulation* 2013;128:401–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001840.
118. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr, 61 (13) 1388-1395 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
119. Mahajan R, Lau D.H., Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:119–26. doi: 10.1016/j.tcm.2014.09.005
120. Mahajan R., Lau D.H., Brooks A.G. et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1– 11 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058
121. Maimaituxun G, Yamada H, Fukuda D. et al. Association of Local Epicardial Adipose Tissue Depots and Left Ventricular Diastolic Performance in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):203-216. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0793.
122. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: Results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:965-973. DOI: 10.1002/ejhf.1482

123. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014; 8(6):e64729. DOI: 10.1371/journal.pone.0064729
124. Menzel J., di Giuseppe R., Biemann R. et al. Omentin-1 and risk of myocardial infarction and stroke: Results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Atherosclerosis*. 2016 Aug; 251():415-421. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.003
125. Menzel J., di Giuseppe R., Biemann R. et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14171. doi: 10.1038/s41598-017-14518-2. PMID: 29075000; PMCID: PMC5658383.
126. Momose M., Asahina A., Fukuda T. et al. Evaluation of epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcification in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 2018;45:1349-1352 DOI: 10.1111/1346-8138.14618
127. Mourtzinis G., Kahan T., Bengtsson Boström K. et al. Relation between lipid profile and new-onset atrial fibrillation in patients with systemic hypertension (from the Swedish primary care cardiovascular database SPCCD). *Am J Cardiol*. 2018;122(1):102–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.024
128. Munger T.M., Dong Y.X., Masaki M. et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:851–60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.042
129. Nagy E., Jermendy A.L., Merkely B. et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):864-874. doi:10.5114/aoms.2016.63259
130. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H. et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;37:3–11 doi: 10.1093/eurheartj/ehv486.,

131. Nattel S. Atrial fibrillation and body composition: is it fat or lean that ultimately determines the risk? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2498–501. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.566.
132. Nattel S., Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:575–90 doi: 10.1038/nrcardio.2016.118.
133. Neeland I.J., Ayers C.R., Rohatgi A.K. et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: e439–47 DOI: 10.1002/oby.20135
134. Neeland I.J., Poirier P., Després J.P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018; 137: 1391–406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
135. Neeland I.J., Ross R., Despres J.P. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The LANCET Diabetes & Endocrinology*, September 2019, Volume 7, Issue 9, 715-725. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
136. Norby F.L., Soliman E.Z., Chen L.Y. et al. Trajectories of cardiovascular risk factors and incidence of atrial fibrillation over a 25-year follow-up: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation* 2016;134:599–610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020090.
137. Pandey A., Gersh B.J., McGuire D.K. et al. Association of body mass index with care and outcomes in patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:355–63 DOI: 10.1016/j.jacep.2015.12.001
138. Pandey A., Kim S., Moore C. et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial

- fibrillation. *J Am CollCardiol HF* 2017;5:44–52. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.016.
139. Pandit S.V., Anumonwo J., Jalife J. Atrial fibrillation susceptibility in obesity. An excess adiposity and fibrosis complicity? *Circulation Res* 2016;1468–71 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308686.
 140. Park H.K., Ahima R.S. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*. 2013;37:404–414. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.6.404
 141. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J et al. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017 Mar;32(2):239-247. doi: 10.3904/kjim.2016.229.
 142. Pathak R., Lau D.H., Mahajan R. et al. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2013;6:986. eCollection. doi: 10.4022/jafib.986
 143. Pathak R.K., Mahajan R., Lau D.H. et al. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol* 2015;31:203–10. doi: 10.1016/j.cjca.2014.10.027.
 144. Pokorney S.D., Piccini J.P., Stevens S.R. et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKETAF. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197. doi: 10.1161/JAHA.115.002197.
 145. Rabkin S.W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 12: 31-42, 2014 DOI: 10.1089/met.2013.0107
 146. Rajani R., Shmilovich H., Nakazato R. et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013 Mar-Apr; 7(2):125-32. DOI: 10.1016/j.jcct.2013.02.003
 147. Rao V.N., Zhao D., Allison M.A. et al. Adiposity and Incident Heart Failure and its Subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

- JACC Heart Fail. 2018 Dec;6(12):999-1007. doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.009. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30316935; PMCID: PMC6269197.
148. Rienstra M., Sun J.X., Lubitz S.A. et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: The Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2012;163(1):119-24. e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.029.
 149. Rodríguez-Reyes H., Lara-Vaca S., Ochoa-Guzmán A. et al. ReMeFa Study Group. Obesity Paradox and 12 Month Outcome in Patients with Atrial Fibrillation. *Arch Med Res*. 2020 Nov 5:S0188-4409(20)31075-4. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.10.015
 150. Rotter M., Jais P., Vergnes M.C. et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1231– 1233 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.038
 151. Sahin S.B., Durakoglugil T., Ayaz T. et al. Evaluation of para- and perirenal fat thickness and its association with metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2015;21(8):878-86. DOI: 10.4158/EP14435
 152. Sandhu R.K., Conen D., Tedrow U.B. et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000916. doi: 10.1161/JAHA.114.000916.
 153. Sandhu R.K., Ezekowitz J., Andersson U. et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869–78. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124.
 154. Sangrós F.J., Torrecilla J., Giraldez-García C. et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Mar;71(3):170-177. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.035. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789915.

155. Schwartz D.R., Briggs E.R., Qatanani M. et al. Human resistin in chemotherapy-induced heart failure in humanized male mice and in women treated for breast cancer. *Endocrinology*. 2013 Nov; 154(11):4206-14. DOI: 10.1210/en.2013-1399
156. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Jul; 22(7):259-65. DOI: 10.1016/j.tem.2011.03.005
157. Scridon A., Dobreanu D., Chevalier P. et al. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation. *Inflamm Res*. 2015;64(6):383-93. doi:10.1007/s00011-015-0827-8.
158. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*, 2017, 122, 1–7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
159. Seravalle G., Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:175-179. doi: 10.1007/s40292-016-0137-4
160. Serinkan Cinemre F.B., Cinemre H., Bahtiyar N. et al. Apelin, Omentin-1, and Vaspin in patients with essential hypertension: association of adipokines with trace elements, inflammatory cytokines, and oxidative damage markers. *Ir J Med Sci*. 2020 Jun 24. doi: 10.1007/s11845-020-02272-w.
161. Shah R.V., Anderson A., Ding J., et al. Pericardial, but not hepatic, fat by computed tomography is associated with cardiovascular outcomes and structure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2016;10:1016 – 1027 DOI:10.1016/j.jcmg.2016.10.024
162. Shang Y., Chen N., Wang Q. et al. Blood lipid levels and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Mar; 57(2):221-231. DOI: 10.1007/s10840-019-00543-w

163. Shimano M., Shibata R., Tsuji Y. et al. Circulating Adiponectin Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2008;72(7):1120-4. doi:10.1253/circj.72.1120
164. Shoemaker M.B., Muhammad R., Farrell M. et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;111:368–73 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.013
165. Sonoli S.S., Shivprasad S., Prasad C.V. Visfatin-a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(1): 9-14.
166. Stritzke J., Markus M.R., 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 doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.034.
167. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E. et al. Assessment of CHADS2 and CHA 2DS 2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2015 May; 19(2):531-7. DOI: 10.1007/s11325-014-1042-5
168. Tanaka M., Suganami T., Sugita S. et al. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration. *Endocr J.* 2010;57:61-72. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-296
169. Tao S., Huang Y.Q., Cai A.P. et al. Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit.* 2016;22:4749-54. DOI: 10.12659/msm.898202
170. Tedrow U.B., Conen D., Ridker P.M. et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–27.15. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.029.
171. Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Study.

- CircArrhythmia Electrophysiol 2010;3:345–50 doi: 10.1161/CIRCEP.109.912055.
172. Thanigaimani S., McLennan E., Linz D. et al. Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol* 2017 Jul 19 doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.010.
 173. Tsang T.S., Barnes M.E., 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 doi: 10.1093/eurheartj/ehn324.
 174. Vallejo S., Romacho T., Angulo J. et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *PLoS One*. 2011;6(11):e27299. doi: 10.1371/journal.pone.0027299
 175. Varghese B, Swamy S, Srilakshmi M.A. et al. Visceral adiposity in young patients with coronary artery disease-a case control study. *Indian Heart J*. 2012 May-Jun;64(3):284-9. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60088-1. PMID: 22664812; PMCID: PMC3860719.
 176. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795–805a. doi: 10.1093/eurheartj/ehl099
 177. Wang H., Chen Y., Guo X. et al. Usefulness of cardiometabolic index for the estimation of ischemic stroke risk among general population in rural China. *Postgrad Med*. 2017 Nov; 129(8):834-841. DOI: 10.1080/00325481.2017.1375714
 178. Wang H., Chen Y., Sun G. et al. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting the risk of hypertension in Chinese population. *Postgrad Med*. 2018 Apr; 130(3):325-333. DOI: 10.1080/00325481.2018.1444901

179. Wang Q.A., Tao C., Jiang L. et al. Distinct regulatory mechanisms governing embryonic versus adult adipocyte maturation. *Nat Cell Biol.* 2015;17(9):1099-111. DOI: 10.1038/ncb3217
180. Wang S., Zhou X., Huang B. et al. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling. *Heart Rhythm* 2016;13:274-281 DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.018
181. Wang T.J., Parise H., Levy D. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7 doi: 10.1001/jama.292.20.2471.
182. Wang Y., Wang Q.J. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med* 2004;164:2126-34. doi: 10.1001/archinte.164.19.2126.
183. Watanabe K., Kishino T., Sano J. et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular systolic function in patients with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2016 Jun;31(6):1010-5. doi: 10.1007/s00380-015-0650-8.
184. Widya R.L, Kroft L.J., Altmann-Schneider I. et al. Visceral adipose tissue is associated with microstructural brain tissue damage. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1092-1096 DOI: 10.1002/oby.21048
185. Winter Y., Pieper L., Klotsche J. et al. Obesity and Abdominal Fat Markers in Patients with a History of Stroke and Transient Ischemic Attacks. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 May;25(5):1141-1147. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.026. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26915603.
186. Wong C.X., Abed H., Molaei P. et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745–51. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.045.
187. Wong C.X., Ganesan A.N., Selvanayagam J.B. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and

- future directions. *Eur Heart J*. 2017 May 1;38(17):1294-1302. doi: 10.1093/eurheartj/ehw045. PMID: 26935271.,
188. Wong C.X., John B., Brooks A.G. et al. Direction-dependent conduction abnormalities in the chronically stretched atria. *Europace* 2012; 14:954–961. DOI: 10.1093/europace/eur428
 189. Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T. et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:139–52. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004
 190. Xie H., Tang S.-Y., Luo X.-H. et al. Insulin-Like Effects of Visfatin on Human Osteoblasts. *Calcified Tissue International* 2007, 80(3): 201–210. doi:10.1007/s00223-006-0155-7
 191. Yamashiro K., Tanaka R., Tanaka Y. et al. Visceral fat accumulation is associated with cerebral small vessel disease. *Eur J Neurol* 2014; 21:667-673. DOI: 10.1111/ene.12374
 192. Yamawaki H., Kuramoto J., Kameshima S. et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408(2): 339-343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039
 193. Ybarra J., Resmini E., Planas F. et al. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg*. 2009;19(9):1324-32. doi:10.1007/s11695-009-9924-5
 194. Yorgun H., Canpolat U., Hazirolan T. et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol*. 2013 May 10; 165(2):308-13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.067
 195. Yu L., Scherlag B.S., Dormer K. et al. Targeted ganglionated plexi denervation using magnetic nanoparticles carrying calcium chloride payload. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1347-1358 DOI: 10.1016/j.jacep.2018.06.012

196. Yu X.Y., Qiao S.B., Guan H.S. et al. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Horm Metab Res* 2010; 42:507–513 DOI: 10.1055/s-0030-1249059
197. Zhang Z., Shi D., Zhang Q. et al. Visceral adiposity index (VAI), a powerful predictor of incident hypertension in prehypertensives. *Intern Emerg Med*. 2018 Jun;13(4):509-516. doi: 10.1007/s11739-018-1836-8. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569088.
198. Zhao Y., Gao P., Sun F. et al. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the PPARdelta/adiponectin-mediated SGLT2 pathway. *Cell Metab*. 2016;23(4):699-711. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.02.019
199. Zhou M., Wang H., Chen J. et al. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Jan;43(1):133-145. doi: 10.1111/pace.13825.
200. Zhou Z., Li S., Sheng X. et al. Interactions between metabolism regulator adiponectin and intrinsic cardiac autonomic nervous system: A potential treatment target for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2020 Mar 1;302:59-66. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.031. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31889562.
201. Zhu W., Wan R., Liu F. et al. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004006. doi: 10.1161/JAHA.116.004006.