

На правах рукописи

Гатаулин Радик Габдуллович

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

14.01.05 – Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Напалков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, профессор кафедры

Кисляк Оксана Андреевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» сентября 2021 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Первое место среди причин развития ФП занимает артериальная гипертензия (АГ) (Hindricks G., 2020). Обсуждается множество механизмов развития аритмий при АГ: активация симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие интерстициального фиброза миокарда, дилатация левого предсердия (Goudis C.A., 2015). Несмотря на большое количество проведенных исследований, патогенез формирования ФП при АГ до конца не изучен.

В настоящее время 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 (Шляхто Е.В., 2017; Natem R., 2016).

К наиболее значимым факторам сердечно-сосудистого риска относят увеличение размеров эпикардальной жировой ткани (ЖТ), которая окружает миокард, расположена между эпикардом и висцеральным листком перикарда и тесно прилегает к миокарду. Основными функциями эпикардальной жировой ткани считают накопление липидов, терморегуляцию и защиту вегетативных ганглиев сердца. Наличие избыточной эпикардальной ЖТ у пациентов АГ способствует развитию диастолической сердечной недостаточности и интерстициальному фиброзу миокарда. Обсуждается роль эпикардальной ЖТ в развитии ФП (Kusayama T., 2017).

Остается предметом дискуссий вопрос о значении различных гуморальных факторов ЖТ в развитии ФП. Эпикардальная ЖТ секретирует более 50

различных адипоцитокинов, их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы неоднозначно и активно изучается.

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. Изложенные выше позиции определили цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Изучить влияние размеров эпикардиальной ЖТ и плазменных концентраций адипоцитокинов 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 эпикардиальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

Научная новизна

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

Изучение толщины и объема эпикардиальной 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, выносимые на защиту

1. В работе показано, что у больных АГ оценка толщины и объема эпикардиальной 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.

Степень достоверности и апробация работы

Апробация работы состоялась 22 апреля 2021 г. на совместном заседании кафедры факультетской терапии №2 и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации доложены на Европейском аритмологическом конгрессе (2020 г.), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (2020 г.),

Европейском конгрессе кардиологов (2020 г.), XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Россия, Ярославль, 2020 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» (Россия, Москва, 2020 г.).

Личный вклад автора в исследование

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

Степень разработанности темы

Автором обследовано 106 больных с артериальной гипертензией. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования большой группы больных. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Методология и методы исследования

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

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 источник, из которых 27 отечественных и 174 зарубежных. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 37 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 106 больных с эссенциальной АГ. В зависимости от наличия ФП больных разделили на две группы. Критерием включения пациентов в основную группу было наличие у больного АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторинге ЭКГ по Холтеру. Во II группу включены 43 пациента АГ без нарушений сердечного ритма.

Критериями исключения были: симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения I-IV функционального класса; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; острый коронарный синдром; ХСН III-IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, поджелудочной железы, легких; анемии; заболевания щитовидной железы; хроническое легочное сердце;

гинекологические заболевания; онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №01-20 от 22.01.2020 года).

Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценка объективного статуса больного и антропометрических показателей. Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа	II группа	p
Количество пациентов	63	43	
Средний возраст, лет	57,3 ±2,7	56,74± 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 ± 1,2	14,3 ± 1,8	0,388
Курение	24 (38%)	16 (37%)	0,213
Семейный анамнез ССЗ	41 (65%)	32 (74%)	0,108
Сахарный диабет	13 (21%)	16 (37%)	0,932
Гиперхолестеринемия	21 (33%)	19 (44%)	0,683
Ожирение	55(87%)	26(61%)	0,002

Пациенты I и II группы не имели достоверных различий по полу, возрасту, степени повышения и продолжительности АД, распространенности сахарного

диабета и гиперхолестеринемии. Ожирение достоверно чаще встречалось у больных АГ и пароксизмальной формой ФП.

Больные АГ с пароксизмальной формой ФП имели аритмический анамнез от 1 года до 5 лет. Длительность существования аритмии в I группе составила в среднем $3,12 \pm 0,3$ лет. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 2 раз в неделю до 1 раза в 3 месяца.

Методы обследования

Среди инструментальных методов обследования больным проводили стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением толщины эпикардальной ЖТ, МСКТ с определением объема эпикардальной ЖТ.

Эхокардиография выполнялась на аппарате «Siemens» (Германия), датчиком с частотой 3,74 МГц. Подсчитывались среднее значение 3-х последовательных циклов работы сердца. Использовались стандартные позиции из парастернального доступа. Эпикардальная ЖТ по ЭхоКГ определяется как гипозоногенное пространство перед стенкой правого желудочка, и его толщина измеряется между поверхностью эпикарда и париетальным перикардом. Толщина эпикардальной ЖТ измерялась по свободной стенке правого желудочка в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка.

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 QST PRO Tissue Analysis. Выделение контура эпикардальной ЖТ производилось вручную, начиная на 3 мм краниальнее устья ствола левой КА и до уровня диафрагмы.

Исследование плазменной концентрации оментина-1 и висфатина проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах Human omentin ELISA Kit компании Ray Biotech, Inc (США). Обработка результатов осуществлялась на микропланшетном ридере «ELISA-Reader» (Германия) при длине волны 450 нм.

Методы статистического анализа

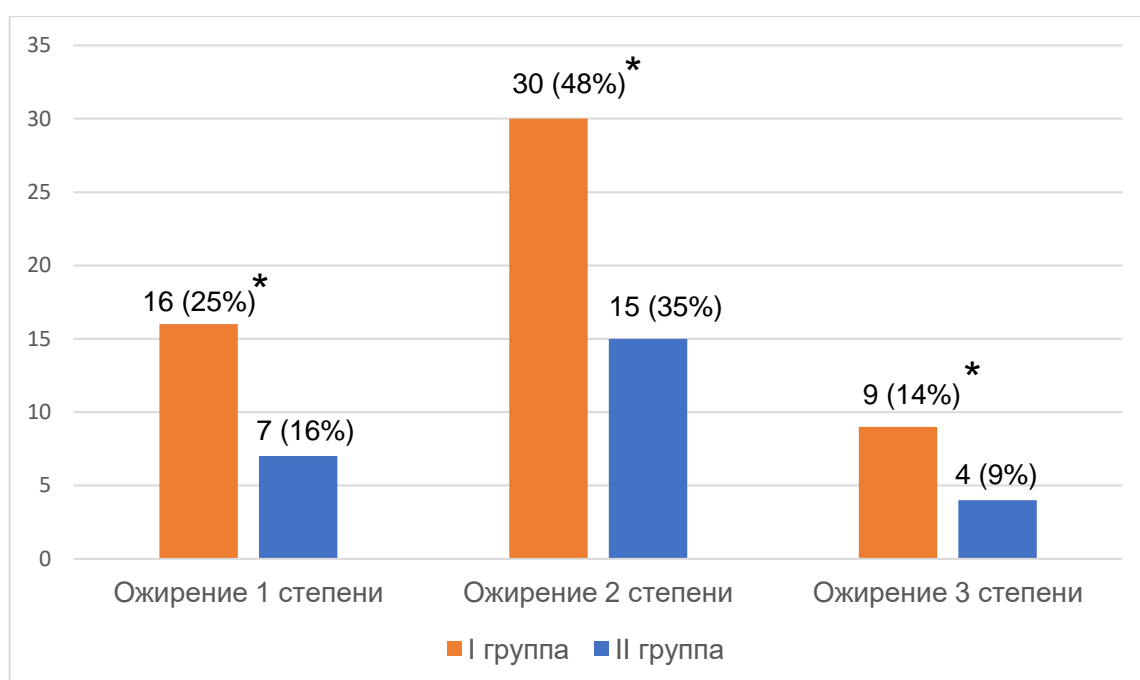
Математический статистический анализ данных диссертационного исследования проводился с использованием электронно-вычислительной техники и программного обеспечения SPSS 23.0. Для оценки нормальности распределения показателей использовался тест Колмогорова-Смирнова. Среднее значение и стандартная ошибка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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

У больных АГ и пароксизмальной формой ФП достоверно чаще, чем у пациентов АГ без нарушений ритма, было диагностировано ожирение. Увеличение ИМТ более 30 кг/м² наблюдалось у 55 (87%) пациентов I группы и 26 (61%) больных II группы ($p=0,002$). Были выявлены достоверные различия в распространенности ожирения у пациентов I и II группы (Рисунок 1).



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

Рисунок 1 - Распространенность ожирения у пациентов I и II группы

Всем больным, включенным в исследование, была проведена оценка антропометрических показателей, что представлено в таблице 2. Показатели ОТ/р и индекс висцерального ожирения (ИВО) являются маркерами висцерального ожирения. Отношение ОТ/р было достоверно 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 ($p=0,03$). Индекс висцерального ожирения был достоверно выше у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП, чем у больных АГ без

нарушений сердечного ритма и составил 3,14 [1,62; 4,81] и 1,92 [1,1; 3,62] соответственно ($p=0,018$).

Таблица 2 - Антропометрические показатели ожирения у пациентов I и II группы

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/p	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

При проведении корреляционного анализа у больных I группы нами была обнаружена достоверная прямая зависимость между отношением ИВО и частотой развития ФП (Рисунок 2).

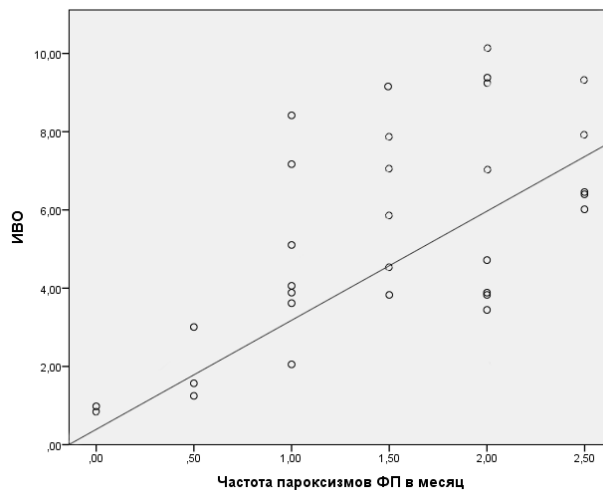


Рисунок 2 - Взаимосвязь между ИВО и частотой пароксизмов ФП у пациентов I группы

Данная корреляционная связь убедительно доказывает, что повышение ИВО значительно увеличивает вероятность рецидива аритмии у пациентов АГ, что может быть объяснением снижения эффективности длительной антиаритмической терапии у тучных пациентов.

Можно сделать вывод, что распространенность висцерального ожирения у больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно больше, чем у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма. Появление висцерального ожирения у больных АГ взаимосвязано с увеличением числа пароксизмов ФП.

Оценка структурно-функционального состояния миокарда и толщины эпикардиальной жировой ткани в исследуемых группах

При проведении эхокардиографии было выявлено, что все больные, включенные в исследование, имели нормальные значения ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ (Таблица 3).

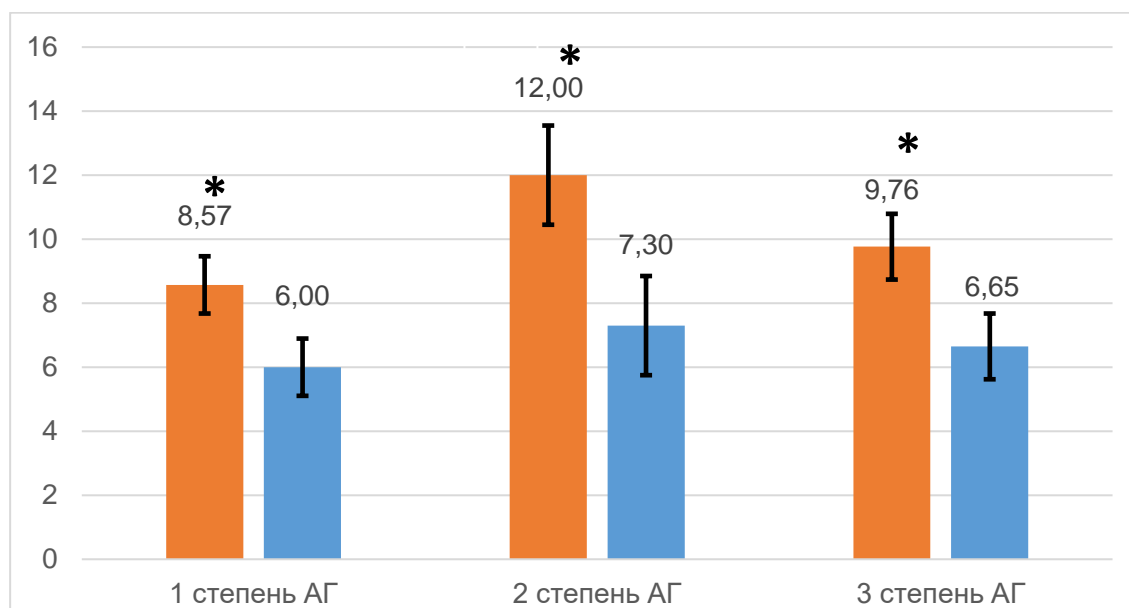
Таблица 3 - Показатели эхокардиографии у пациентов I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p
ФВ ЛЖ, %	59 [48; 62]	61 [53;62]	0,036
КДО ЛЖ, мл	99 [91;112]	102 [95;121]	0,3
КСО ЛЖ, мл	39 [35;46]	39 [34;49]	0,481
ИММ 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

Увеличение ИММ ЛЖ наблюдалось у большинства пациентов, включенных в исследование. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП средние значения ИММ ЛЖ составили 147 [129;155] г, в группе сравнения - 133 [124;149] г. Индекс диастолической дисфункции миокарда (Е/А) в I группе составил 0,61 [0,6; 0,65] и был достоверно ниже, чем во II группе - 0,78 [0,76; 0,81] (p=0,03). Объем ЛП был достоверно выше у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП - 72 [64,5; 77,8] мл, чем у больных АГ без нарушения сердечного ритма - 53,5 [50; 72] мм (p <0,001).

Одним из наиболее доступных и простых методов визуализации эпикардиальной жировой ткани является определение ее толщины при проведении эхокардиографии. 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 (рисунок 3). В I группе была выявлена умеренная положительная взаимосвязь между толщиной эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,321$, $p=0,004$).

При сравнении антропометрических показателей с показателями эхокардиографии было обнаружено, что у больных АГ с пароксизмальной формой ФП толщина эпикардиальной ЖТ взаимосвязана с соотношением ОТ к росту и ИВО. Была получена прямая зависимость умеренной силы между толщиной эпикардиальной ЖТ и ОТ/р у больных I группы ($r=0,341$, $p=0,06$) между толщиной эпикардиальной ЖТ и ИВО ($r=0,317$, $p=0,02$).



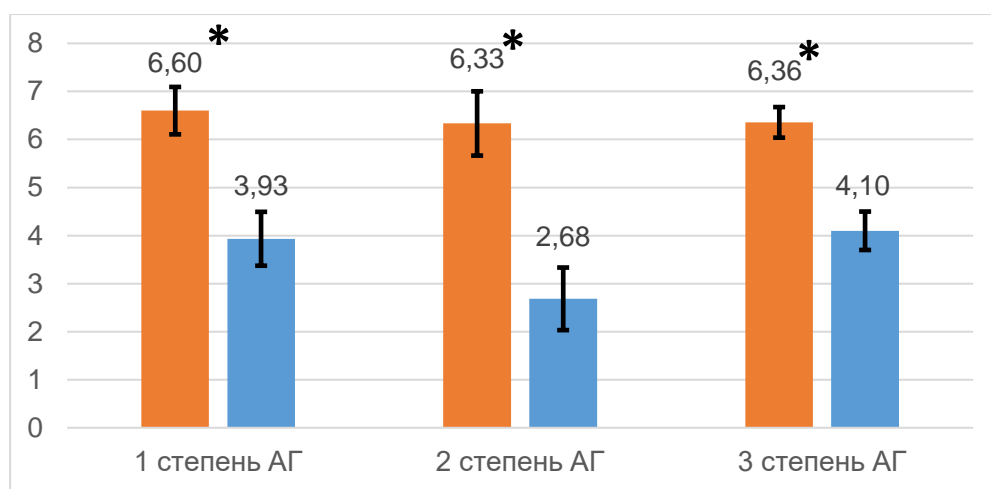
* $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Рисунок 3 - Значение толщины эпикардиальной ЖТ у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

Таким образом, толщина эпикардиальной ЖТ у больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно больше, чем у пациентов АГ без нарушений ритма и была взаимосвязана с антропометрическими показателями висцерального ожирения и объемом ЛП.

Исследование объема эпикардиальной жировой ткани у пациентов I и II группы

Объем эпикардиальной ЖТ у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП был достоверно больше, чем у больных АГ без нарушений сердечного ритма: $6,28 \pm 0,33$ мл и $3,65 \pm 0,3$ мл соответственно ($p < 0,001$). Данный показатель не зависел от степени повышения АД и составил при 1 степени АГ $6,6 \pm 0,49$ мл в I группе и $3,93 \pm 0,56$ мл во II группе ($p=0,003$); при 2 степени АГ – $6,33 \pm 0,67$ мл и $2,68 \pm 0,65$ мл ($p < 0,001$); при 3 степени АГ – $6,36 \pm 0,32$ мл и $4,1 \pm 0,40$ мл соответственно ($p < 0,001$, рисунок 4).



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

Рисунок 4 - Объем эпикардиальной ЖТ у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД

При проведении статистического анализа у больных I группы была выявлена корреляционная связь умеренной силы между объемом эпикардиальной ЖТ и антропометрическими показателями висцерального ожирения и прямая зависимость умеренной силы между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП (Рисунок 5).

Выявленная корреляционная зависимость показывает, что увеличение объема эпикардиальной ЖТ способствует дилатации полости ЛП и повышает риск развития аритмии у пациентов АГ.

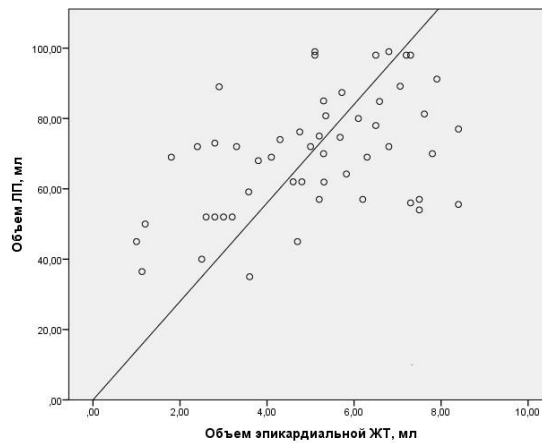


Рисунок 5 - Корреляционная зависимость между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП у больных I группы

Можно сделать вывод, что объем эпикардиальной ЖТ был достоверно больше у пациентов АГ с пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения. Увеличение объема эпикардиальной ЖТ было взаимосвязано с увеличением объема ЛП у пациентов I группы.

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. Среднее значение плазменной концентрации оментина-1 в I группе составило 99,7 [67,6;112,6] нг/мл и было достоверно ниже, чем во II группе - 150,4 [123,9; 184,3] нг/мл ($p=0,002$). 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 ($p=0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Плазменные концентрации оментина-1 и висфатина у пациентов I и II группы

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

Значение оментина-1 в клинической практике продолжает обсуждаться. В последние годы появились работы, доказывающие позитивную роль оментина-1 в предотвращении ФП. Известно, что плазменная концентрация висфатина может использоваться как простой и надежный маркер висцерального ожирения, а его повышение увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Значение уровня висфатина при разной степени повышения АД представлено на рисунке 7.

При сравнении толщины и объема ЭЖТ с плазменными концентрациям изученных адипоцитокинов были выявлены отрицательная корреляционная зависимость между толщиной ЭЖТ и оментин-1 и положительная корреляционная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и плазменной концентрацией висфатина у больных АГ с пароксизмальной формой ФП ($r=0,351$, $p=0,034$).

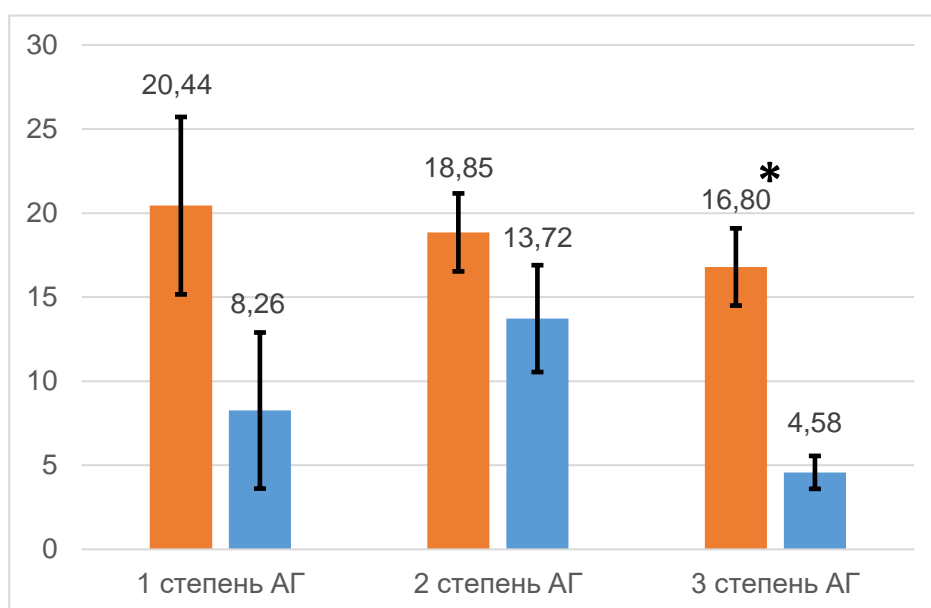


Рисунок 7 - Значение плазменной концентрации висфатина у пациентов I и II группы при разной степени повышения АД, нг/мл

Аналогичные взаимосвязи были найдены между объемом эпикардиальной ЖТ и плазменными концентрациями оментина-1 и висфатина.

В группе пациентов, страдающих АГ с пароксизмальной формой ФП, была выявлена прямая корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП (Рисунок 8).

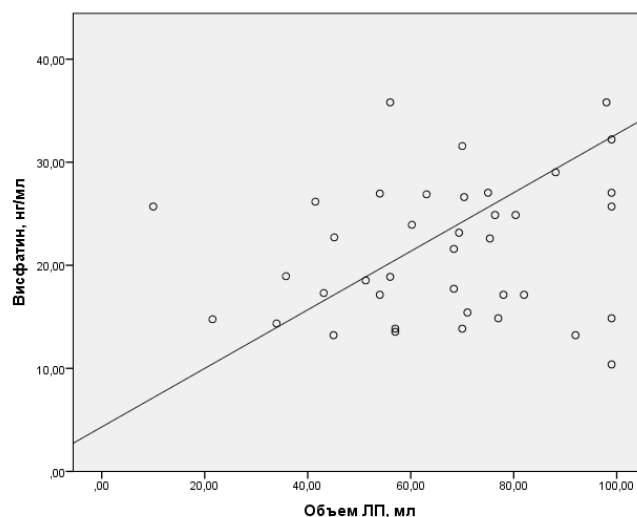


Рисунок 8 - Корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП у больных I группы

Можно сделать вывод, что 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 I группы выявлены отрицательные связи между уровнем оментина-1 и размерами эпикардиальной ЖТ; положительные связи умеренной силы между уровнем висфатина и размерами эпикардиальной ЖТ. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между плазменной концентрацией висфатина и объемом ЛП.

Независимые маркеры развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимым влиянием на вероятность выявления ФП у пациентов с АГ обладали: толщина эпикардиальной ЖТ, оценка которой проводилась с помощью эхокардиографии; объем эпикардиальной ЖТ, рассчитанный с помощью МСКТ сердца и повышение плазменной концентрации висфатина (Таблица 5).

Для каждого показателя были рассчитаны относительный риск (ОР) и доверительный интервал (ДИ).

Таблица 5 - 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 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

Для определения пороговых значений толщины и объема ЭЖТ был выполнен ROC-анализ (Рисунок 9).

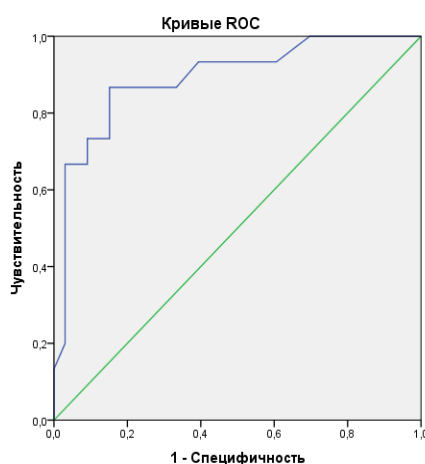


Рисунок 9 - ROC-анализ объема эпикардиальной ЖТ для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

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 \geq 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%.

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%.

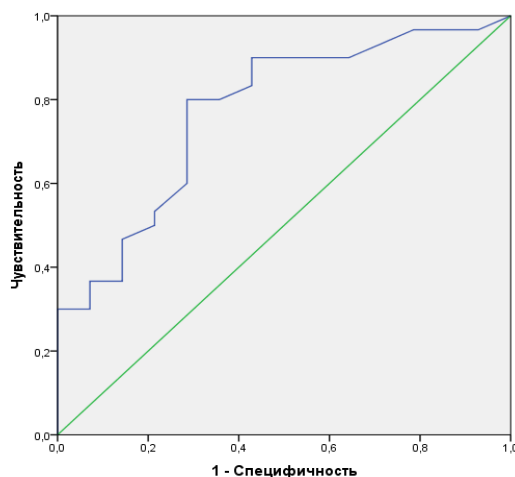


Рисунок 10 - ROC-анализ плазменной концентрации висфатина для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ

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

ВЫВОДЫ

1. Распространенность висцерального ожирения у больных АГ с пароксизмальной формой ФП была достоверно больше, чем у пациентов группы сравнения. Выявлена прямая сильная зависимость между значением индекса висцерального ожирения и частотой пароксизмов ФП ($r=0,7$) у больных I группы.
2. Достоверно более высокие показатели толщины и объема эпикардиальной жировой ткани были выявлены у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма.
3. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП выявлена прямая сильная зависимость между толщиной эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,77$);

прямая зависимость умеренной силы между объемом эпикардиальной ЖТ и объемом ЛП ($r=0,433$).

4. Достоверное снижение плазменных концентраций оментина-1 и значимое увеличение висфатина были выявлены у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма. Обнаружена 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 эпикардиальной ЖТ более 10 мм (ОР 4,1, ДИ 1,1-5,6); объем эпикардиальной 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 пациентам с АГ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку антропометрических показателей висцерального ожирения, толщины и объема эпикардиальной жировой ткани.

2. В качестве дополнительного маркера возникновения ФП у больных АГ можно использовать значение плазменной концентрации висфатина, превышающую 15 нг/мл.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. **Гатаулин Р.Г.** Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, К.А. Оганесян, З.Б. Джафарова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** 2020;19(6):2707. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2707> [Scopus]
3. **Гатаулин Р.Г.** Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, К.А. Оганесян, Н.В. Лобова, З.Б. Джафарова // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** 2020;16(4):516-521. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-08-05> [Scopus] [Web of Science]
4. **Гатаулин Р.Г.** Антропометрические показатели висцерального ожирения, как предикторы развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, З.Б. Джафарова // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (сборник тезисов), 11-12 марта 2020 года, г. Ярославль. - С. 9.
5. **Гатаулин Р.Г.** Изменения жесткости сосудистой стенки у пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.А. Оганесян, З.Б. Джафарова, Н.В. Лобова // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (сборник тезисов), 11-12 марта 2020 года, г. Ярославль. - С. 40.
6. **Гатаулин Р.Г.** Влияние эпикардиальной жировой ткани на развитие фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, К.А. Оганесян // Кардиологический вестник, сборник тезисов «Кардиология на марше 2020: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция и 60-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России», 9-11 сентября 2020 г., г. Москва. - С. 39.

7. **R. Gataulin.** Anthropometric indicators of visceral obesity as predictors of atrial fibrillation / V. Podzolkov, A. Tarzimanova, K. Oganessian, N. Lobova // ESC Preventive Cardiology 2020, 2-4 April 2020, Malaga, Spain, ESC365 online.
8. **R.G. Gataulin.** Arterial stiffness changes in patients with obesity and atrial fibrillation / A. Tarzimanova, V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, M.V. Pisarev, K.A. Oganessian // EHRA 2020, 29-31 March 2020, Vienna, Austria, online.
9. **R.G. Gataulin.** The role of epicardial fat tissue in atrial fibrillation onset in patients with hypertension / A. Tarzimanova, V.I. Podzolkov, M.V. Pisarev, K.A. Oganessian // ESC Congress 2020, 27 August – 1 September 2020, online.

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