

# ТОЧКА ЗРЕНИЯ НА ПРОБЛЕМУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

## POINT OF VIEW AT THE PROBLEM OF ATRIAL FIBRILLATION IN OBESE PATIENTS

**V. Popov  
I. Ryabaya  
M. Kalaida**

*Summary.* Atrial fibrillation (AF) has a negative impact not only on the quality of life of patients, but also leads to cardioembolic complications, which increases mortality and disability of the population.

Currently, studies show that the presence of obesity has a significant impact on the occurrence and recurrence of AF. In recent years, studies have been carried out proving the negative effect of adipose tissue on the myocardium, which manifests itself in changes in the structure of the myocardium and its functional state. Adipose tissue is a secretory organ capable of producing biologically active substances-adipokines that affect the processes of cardiac remodeling and is capable of supporting the processes of chronic inflammation; the most significant inflammatory activity is observed in epicardial adipose tissue.

A practicing physician needs knowledge of the mechanisms of development and features of the manifestation of AF in patients with obesity in order to improve patient management tactics taking into account the principles of personalized medicine.

*Keywords:* atrial fibrillation, obesity, leptin, adiponectin, resistin, paroxysms, epicardial adipose tissue.

**Попов Владимир Викторович**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Северный государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Архангельск)  
soldik24@yandex.ru

**Рябая Ирина Николаевна**

Кандидат медицинских наук, доцент,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Северный государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Архангельск)  
soldik24@yandex.ru

**Калайда Мария Константиновна**

Ассистент, Федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Северный государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Архангельск)  
mary\_kalayda@mail.ru

*Аннотация.* Фибрилляция предсердий (ФП) оказывает негативное влияние не только на качество жизни пациентов, но и приводит к кардиоэмболическим осложнениям, что повышает смертность и инвалидизацию населения. В настоящее время исследования показывают, что наличие ожирения оказывает существенное влияние на возникновение и рецидивирование ФП. За последние годы были выполнены работы, доказывающие негативное влияние жировой ткани на миокард, выражающее в изменении структуры миокарда и его функционального состояния. Жировая ткань является секреторным органом, способным продуцировать биологически-активные вещества-адипокины, влияющие на процессы ремоделирования сердца и способна поддерживать процессы хронического воспаления, наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардиальной жировой ткани.

Практикующему врачу-терапевту необходимо знание механизмов развития и особенностей проявления ФП у пациентов с ожирением для улучшения тактики ведения пациентов с учетом принципов персонализированной медицины.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, ожирение, лептин, адипонектин, резистин, пароксизмы, эпикардиальная жировая ткань.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Наличие ФП не только негативно отражается на качестве жизни пациентов, но и повышает риск возникновения кардиоэмболических событий, по имеющимся прогнозам, в будущем распространенность ФП

будет увеличиваться. Значимым предиктором развития ФП является ожирение, распространенность которого достигла глобальных масштабов. Установлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> вероятность развития нарушений сердечного ритма повышается на 30 % [1]. Распространенность ожирения

у пациентов с ФП в Арктическом регионе на примере г. Архангельска составляет 44,3 % (95 % ДИ: 38,5; 50,0). В исследовании с участием 296 пациентов с впервые диагностированной формой ФП, было установлено, что увеличение ИМТ ассоциируется с повышением частоты повторных пароксизмов ФП и класса симптомов EHRA [2]. В то время как риск ФП, по-видимому, следует линейной схеме с увеличением ИМТ, патофизиологическая основа взаимосвязи ожирения и ФП сложна и многофакторна [3]. В современной литературе описаны возможные патогенетические механизмы влияния ожирения на развитие аритмий, включающие в себя активацию симпато-адреналовой нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появление артериальной гипертензии, воспаление, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена [4, 5]. Несмотря на имеющиеся исследования о влиянии ожирения на развитие и прогрессирование ФП, патогенез до конца не изучен.

Ожирение способствует формированию и поддержанию хронического воспаления в миокарде, в результате которого происходит структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий, появление эктопических фокусов в устьях легочных вен и нарушение проведения электрического импульса. В настоящее время имеются немногочисленные исследования, указывающие на возможную принадлежность медиаторов воспаления к предикторам ФП. В исследовании с участием 90 пациентов с нарушениями ритма было установлено повышение концентраций сывороточных интерлейкинов у пациентов с ФП по сравнению с результатами здоровых добровольцев. Исследователи заявляют, что IL-1 $\beta$ , -2, -6, -8 следует рассматривать в качестве маркеров прогнозирования течения аритмий [6]. В исследованиях отмечена негативная роль острофазных белков и цитокинов в развитии послеоперационной ФП [7].

Жировая ткань является высокоактивным эндокринным органом, продуцирующим большое количество адипокинов — гормоноподобных веществ.

Один из наиболее хорошо изученных гормонов жировой ткани-лептин, у пациентов с ожирением отмечается повышенный уровень лептина крови, что в свою очередь подтверждает теорию лептинорезистентности. Синтез лептина осуществляется в адипоцитах, гормон выступает в качестве сигнальной молекулы, обеспечивающей связь между центральной нервной системой и содержанием питательных веществ, состоянием жировой ткани. Лептин повышает выработку провоспалительных цитокинов и способствует развитию системного воспаления [6]. Другой эффект лептина заключается в активации митоген-активируемых протеинкиназ, запуске реакций окислительного стресса и повышении концентрации молекул адгезии на эндотелии. В эксперименте

*in vitro* было установлено, что в высоких концентрациях лептин способен оказывать антиаритмогенные эффекты, но столь высоких концентраций невозможно достичь в организме человека [9]. В нескольких исследованиях показано, что лептин способствует развитию фиброза предсердий, что может являться пусковым фактором для развития ФП [6]. В исследовании с участием пациентов с впервые диагностированной формой ФП и избыточной массой тела или ожирением в анамнезе установлена более высокая концентрация лептина в группе пациентов с повторными пароксизмами ФП по сравнению с группой пациентов без повторных пароксизмов ФП [2].

Ермаков С. с соавторами в исследовании с участием 4937 пациенток, 892 из которых имели ФП в анамнезе, выявили повышенный уровень лептина у женщин с ФП по сравнению с пациентками без ФП [10].

Mallamaci F. с соавторами установили, что повышение концентрации лептина вызывает стимуляцию синтеза эндотелина-1, увеличивает реабсорбцию натрия, вызывая вазоконстрикторный эффект и повышая артериальное давление. Артериальная гипертензия является предиктором возникновения ФП [11].

Гиперлептинемия повышает шансы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с наследственной предрасположенностью [12].

Имеются данные о том, что гиперлептинемия является предиктором развития геморрагического инсульта [13].

В настоящее время активно изучается роль резистина в развитии воспалительных реакций и влияние на ремоделирование миокарда. Данный гормон продуцируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами и его концентрации повышается при наличии ожирения.

Резистин принимает активное участие в повышении уровня липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, таким образом, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с избыточной массой тела и ожирением. Недавние исследования продемонстрировали участие резистина в развитии воспалительных реакций [14, 15]. Повышенная продукция резистина адипоцитами способствует выработке провоспалительных цитокинов, запускает каскад воспалительных реакций, что приводит либо к некрозу, либо к дисфункции клеточной мембраны. Хроническое местное воспаление влияет на развитие фиброза миокарда, следствием данных процессов является структурное и электрическое ремоделирование миокарда. Повышение концентрации резистина значительно повышает риск развития ФП в раннем послеоперационном периоде после операции аортокоронарного шунтирования [16].

Таким образом, повышенная продукция резистина может являться фактором, способствующим развитию и прогрессированию ФП [17].

Адипонектин — коллагеноподобный белок, секреция которого осуществляется в адипоцитах [18]. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом выработка адипонектина снижена, что связано с понижением экспрессии гена ADIPOQ, кодирующего адипонектин. Адипонектин реализует противовоспалительное действие, взаимодействуя с рецепторами ADIPOR1 и ADIPOR2 и снижая экспрессию генов провоспалительных цитокинов, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  [19]. Снижение концентрации адипонектина нарушает метаболизм липопротеинов, приводит к развитию атерогенеза, снижает чувствительность тканей к инсулину. Ybarra J с соавторами установили обратную зависимость между уровнем адипонектина и размером левого предсердия [20].

Однако, несмотря на положительные эффекты адипонектина, в литературе имеются исследования, в которых повышенная концентрация адипонектина выступает предиктором формирования ФП.

В исследовании, участниками которого стали 80 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в анамнезе, установлено, что повышенная концентрация адипонектина способствовала нарушению механической функции левого предсердия [21].

Недавно проведенный мета-анализ показал, связь между повышенной концентрацией адипонектина и увеличением риска ФП и кардиоэмболических событий [15].

Основываясь на проведенные исследования, можно сделать предположение, что адипокины способны оказывать существенное влияние на развитие и прогрессирование ФП.

Одним из механизмов развития ФП у пациентов с ожирением является формирование системного воспаления, эпикардальная жировая ткань выступает мощным фактором, способствующим развитию воспаления в миокарде. Увеличение объема эпикардальной жировой ткани рассматривается как предиктор возникновения ФП.

Показатель эпикардальной жировой ткани  $\geq 5$  мм у пациентов моложе 45 лет,  $\geq 6$  мм у пациентов в возрасте от 45 до 55 лет и  $\geq 7$  мм в группе старше 55 лет расценивается как эпикардальное ожирение [23].

Мета-анализ M. Gaeta et al. [24], включающий 7 исследований с участием более 5000 пациентов, показал, что объем эпикардальной жировой ткани у пациентов с ФП больше, чем у пациентов с синусовым ритмом (95 % ДИ

21,5–42,5 мл). При сравнении групп с пароксизмальной и персистирующей формами ФП отмечалось преобладание перикардального жира в группе с персистирующей формой ФП. Данные выводы подтвердило исследование под руководством G. Iacobellis et al. Пациенты с ФП в исследовании имели увеличенный объем эпикардальной жировой ткани. При сравнении групп пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП получены следующие показатели толщины эпикардального жира:  $3,5 \pm 2,4$  мм — группа пациентов с пароксизмальной формой ФП,  $4,8 \pm 2,5$  мм — группа пациентов с персистирующей формой ФП ( $p < 0,05$ ) [25].

T. F. Chao et al. выполнили исследование толщины эпикардального жира у пациентов после катетерной аблации и продемонстрировали повышение риска рецидива пароксизмальной формы ФП при увеличении толщины эпикардального жира более 6 мм и риска рецидива персистирующей ФП — при толщине более 6,9 мм. Данное исследование доказывает необходимость учета размеров эпикардальной жировой ткани в качестве маркера риска рецидива ФП после катетерной аблации [26].

Эпикардальное ожирение вероятно может способствовать формированию электрической неоднородности миокарда, а также повышать локальную активности клеток предсердий. В исследованиях, выполненном на грызунах установлено, что ремоделирование миокарда наиболее часто было вызвано цитокинами, продуцируемыми эпикардальным жиром, нежели, чем абдоминальным [27]. Кроме того, эпикардальное ожирение увеличивает синтез свободных форм кислорода и приводит к формированию оксидативного стресса и развитию аритмии [28].

ФП способна вызывать тромбоэмболические осложнения, в частности кардиоэмболический инсульт. K. Cosansu et al. в исследовании сравнили толщину эпикардальной жировой ткани в группе пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом в анамнезе и группу пациентов с ФП без осложнений, было установлено, что толщина эпикардального жира была существенно выше в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом  $8,55 \pm 1,08$  мм против —  $5,9 \pm 1,35$  мм в группе пациентов с ФП без осложнений ( $p < 0,0001$ ). Исследователи сделали вывод, что, увеличение толщины эпикардального жира может выступать предиктором развития осложнений ФП [29].

H.M. Tsao et al. также анализировали взаимосвязь эпикардального ожирения и развития кардиоэмболического инсульта среди пациентов с ФП. Они рассмотрели 3 группы пациентов: 1 группа, в которую вошли 27 человек с ФП, осложнившейся тромбоэмболическим инсультом, 2 группа — 68 пациентов с неосложненной

ФП и 3 группа контрольная, включающая 20 пациентов без ФП и инсульта. Была выявлена корреляция между объемом эпикардального жира и наличием ФП, а также корреляция между объемом эпикардального жира и наличием осложнений ФП. Увеличение объема эпикардального жира тесно коррелировало с высоким риском формирования ФП и возникновения инсульта у пациентов с ФП. Также было установлена связь между

увеличением объема эпикардального жира и ухудшением опорожнения левого предсердия, что вероятно также способствовало увеличению риска развития тромбоэмболических событий [30]. Резюмируя все вышесказанное — увеличение количества эпикардального жира тесно взаимосвязано с риском развития ФП и связанных с ней осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T., et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1:139–52. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004
2. Рябая И.Н. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением: дис.кан.мед.наук: 14.01.05 /Рябая Ирина Николаевна. — К.,2020. — 106 с.
3. Тарзиманова А.И. Ожирение и фибрилляция предсердий: механизмы возникновения и современные принципы лечения. *Терапия*.2022;7: 141–146.
4. 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(5):361-9. doi:10.1016/j.jcc.2015.04.002.
5. Ogunsua A.A., Shaikh A.Y., Ahmed M., McManus D.D. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2015;11(4):228–34.
6. Аль-Захар Нассер Б.А., Матвеева Л.В., Туркова Н.И. «Изменения сывороточных интерлейкинов при нарушениях сердечного ритма как диагностические маркеры» *Огарёв-Online*, 2022; 12 (181): pp. 8.
7. Канаметов Т.Н., Панагов З.Г., Аверина И.И. Роль интерлейкина-6 в развитии фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2023; 20(1): 34–42.
8. 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
9. Lin Y., Chen Y., Huang J., et al. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes. *J. Biomed. Sci*. 2013;20: 94.
10. Ermakov S., Azarbal F., M.L. Stefanick M.L., et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart*. 2016;102:1339–1340.
11. Mallamaci, F. Cuzzola, G. Tripepi, et al. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2000;13:914–920.
12. Takris T.K., Hatzizacharias A.N., Krespi P.G., et al. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2003;89:287–293.
13. Soderberg S., Ahren B., Stegmayr B., et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke*. 1999;30:328–337.
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M., et al.. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine*. 2018;103:63–68. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.026.
15. 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;39(6):BSR20182284. doi: 10.1042/BSR20182284.
16. 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):119–124. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.029
17. Peller M., Kaplon-Cieslicka A., Rosiak M., et al. Are adipokines associated with atrial fibrillation in type 2 diabetes? *Endokrynol Pol*. 2020;71:34–41. doi: 10.5603/EP.a2019.0059
18. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2009; 6 (1): 27–35.
19. Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(5):582–589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589. [Drapkina O.M., Nikolaeva M.V. Pathogenetic mechanisms of development of atrial fibrillation in obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):582–589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589 (In Russ.)]
20. 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):1324–1332. doi:10.1007/s11695-009-9924-5
21. Калайсоглу Е., Четин М., Озыылдыз А.Г., и др. Связано ли повышение уровня адипонектина с ремоделированием левого предсердия и нарушением его механической функции? (с использованием технологии Speckle Tracking). *Кардиология*. 2021;61(5):65–70. [Kalaisoglu E., Cetin M., Ozyyldiz A.G., et al. Is increased adiponectin levels associated with left atrial remodeling and impairment of its mechanical function? (using Speckle Tracking technology). *Cardiology*. 2021;61(5):65–70. (In Russ.)]
22. Guo Y., Liu L., Wang J. Adiponectin and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Bioscience Reports*. 2019;39(6):BSR20182284. DOI: 10.1042/BSR20182284
23. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*.2017;144(4):81–87. [Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhirov M.A., Veselovskaya N.G. The role of quantitative epicardial adipose tissue in obese patients in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*.2017;144(4):81–87. (In Russ.)]
24. Gaeta M., Bandera E., Tassinari F., et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Eur*.2017;19(5):747–752.

25. Iacobellis G., Zaki M., Garcia D., Willens H. Epicardial Fat in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Horm Metab Res.* 2014; 46(8): 587–590.
26. Chao T.F., Hung C.L., Tsao H.M., et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Ablation Outcome of Atrial Fibrillation. *PLoS One.* 2013; 8(9):e74926.
27. Venticlef 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;36:795–805.
28. Salgado-Somoza A., Teijeira-Fernandez E., Fernandez A.L., et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2010; 299(1):202–209.
29. Cosansu K. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(7): e.104900.
30. Tsao H.M., Hu W.C., Tsai P.H., et al. The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(14):P3260.

---

© Попов Владимир Викторович (soldik24@yandex.ru); Рябая Ирина Николаевна (soldik24@yandex.ru);

Калайда Мария Константиновна (mary\_kalayda@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»