

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.313.2:616-008.9

Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом?

Е. Л. Заславская¹, В. А. Ионин^{1,2},
С. Е. Нифонтов¹, А. Н. Морозов¹, С. М. Яшин¹,
Е. И. Баранова^{1,2}, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Заславская Екатерина Леонидовна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–66–46.
E-mail: Dr.kzaslavskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию
08.05.18 и принята к печати 18.06.18.

Резюме

Цель исследования — определить риск фибрилляции предсердий (ФП) у больных с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от толщины эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ), концентрации трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) в сыворотке крови и фиброза миокарда левого предсердия (ЛП). **Материалы и методы.** В исследование включено 258 человек: пациенты с МС без ФП (n = 57), больные с МС и ФП (n = 83), пациенты с ФП без МС (n = 36) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n = 82). Уровень TGF-beta1 в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Для оценки фиброза строились анатомические и амплитудные карты ЛП с использованием нефлюороскопической системы электро-анатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA). **Результаты.** ТЭЖ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без ФП ($4,7 \pm 1,9$ и $4,2 \pm 1,6$ мм соответственно; $p = 0,023$), больше, чем у больных с ФП без МС ($4,7 \pm 1,9$ и $4,3 \pm 1,7$ мм; $p = 0,01$) и значительно больше, чем у здоровых ($4,7 \pm 1,9$ и $2,3 \pm 0,9$ мм соответственно; $p < 0,001$). Выявлена положительная корреляция между ТЭЖ и степенью выраженности фиброза ЛП, оцененного методом картирования ($r = 0,549$; $p < 0,0001$). Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС составила $6700,2 [2588,4; 17500,3]$ пг/мл, была в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без ФП, выше, чем у больных с ФП без МС и в 4,7 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,0001$). Выявлены положительные корреляции между TGF-beta1 и объемом ЛП ($r = 0,203$; $p = 0,03$). По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что вероятность наличия ФП у пациентов с МС повышали не только традиционные предикторы возникновения данной аритмии — объем ЛП (отношение шансов (ОШ) = 1,092, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,026–1,162, $p = 0,005$), систоли-

ческое артериальное давление (ОШ = 1,093, 95 % ДИ 1,021–1,169, $p = 0,01$), но также ТЭЖ (ОШ = 2,21, 95 % ДИ 1,111–4,386, $p = 0,024$) и TGF-beta1 (ОШ = 1,01, 95 % ДИ 1,006–1,015, $p = 0,002$). **Выводы.** ТЭЖ и концентрация трансформирующего фактора роста бета1 ассоциированы с ФП, в том числе у пациентов с МС. Вероятно, эпикардальный жир и трансформирующий фактор роста бета1 стимулируют фиброз миокарда предсердий, что создает условия для развития ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, трансформирующий фактор роста бета1, эпикардальная жировая ткань, фиброз

Для цитирования: Заславская Е. Л., Ионин В. А., Нифонтов С. Е., Морозов А. Н., Яшин С. М., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292

Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome?

E. L. Zaslavskaya¹, V. A. Ionin^{1,2},
S. E. Nifontov¹, A. N. Morozov¹, S. M. Yashin¹,
E. I. Baranova^{1,2}, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina L. Zaslavskaya,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–66–46.
E-mail: memlikster@gmail.com

Received 8 May 2018;
accepted 18 June 2018.

Abstract

Objective. To determine the relationship between the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) and the serum concentration of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) with the severity of left atrial myocardial fibrosis in patients with metabolic syndrome (MS) and to define the role of these factors in atrial fibrillation (AF) development. **Design and methods.** The study included 258 patients: patients with MS without AF ($n = 57$), patients with MS and AF ($n = 83$), patients with AF without MS ($n = 36$), and otherwise healthy subjects without cardiovascular disease and metabolic disorders ($n = 82$). Serum level of TGF-beta1 was assessed by ELISA. Epicardial adipose tissue thickness (EAT) was measured by ultrasound on the Vivid 7 apparatus (General Electric, USA). To assess fibrosis we constructed anatomical and amplitude maps of the left atrium (LA) using the non-fluoroscopic electro-anatomical mapping system CARTO3 (Biosense Webster, USA). **Results.** EAT in patients with MS and AF is higher than in patients with MS without AF ($4,7 \pm 1,9$ and $4,2 \pm 1,6$ mm, respectively, $p = 0,023$), higher than in patients with AF without MS ($4,7 \pm 1,9$ and $4,3 \pm 1,7$ mm, $p = 0,01$) and significantly higher than in healthy subjects ($4,7 \pm 1,9$ and $2,3 \pm 0,9$ mm, respectively, $p < 0,001$). The EAT positively correlated with the percentage of fibrosis of LA estimated by the mapping method ($r = 0,549$, $p < 0,0001$). The serum concentration of TGF-beta1 in patients with AF and MS was $6700,2 [2588,4, 17500,3]$ pg/ml. It was 4,7 times higher than in healthy subjects ($p < 0,0001$), 2,6 times higher than in patients with MS without AF and higher than in patients with AF without MS. Positive correlations were found between TGF-beta1 and LA volume ($r = 0,203$, $p = 0,03$). Binomial regression analysis showed that the probability of AF presence in patients with MS was higher when

traditional predictors of this arrhythmia were present — the volume of the LA (odds ratio (OR) = 1,092, 95 % confidence interval (CI) 1,026–1,162, $p = 0,005$), systolic blood pressure (OR = 1,093, 95 % CI 1,021–1,169, $p = 0,01$), as well as EAT (OR = 2,21, 95 % CI 1,111–4,386, $p = 0,024$) and TGF-beta1 (OR = 1,01, 95 % CI 1,006–1,015, $p = 0,002$). **Conclusions.** Thickness of epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 are associated with AF also in MS. Probably, epicardial fat and transforming growth factor beta1 stimulate atrial myocardial fibrosis which is the risk factor of AF.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, transforming growth factor beta1, epicardial adipose tissue, fibrosis

For citation: Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, Morozov AN, Yashin SM, Baranova EI, Shlyakhto EV. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое выявляется у 1,5 % взрослого населения развитых стран мира и способствует развитию хронической сердечной недостаточности, инсультов и системных тромбоэмболий [1–3].

Известно, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП). В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что наличие МС увеличивает риск развития ФП на 67 %, а наиболее значимые факторы риска ФП среди компонентов МС — артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО). Именно эти компоненты МС оказывают наиболее значимое влияние на ремоделирование сердца [4, 5]. МС, как правило, характеризуется наличием АО (висцерального ожирения). В последнее время уделяется особое внимание изучению роли висцерального ожирения, в частности, эпикардальной жировой ткани, в развитии ФП [6, 7]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что между толщиной эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) и риском развития ФП существует несомненная связь [8, 9]. Доказано, что ТЭЖ более 3,5 мм увеличивает вероятность ФП у пациентов с МС в 4 раза [10].

Патогенное влияние эпикардальной жировой ткани на миокард заключается в том, что, проникая в миокард предсердий, она формирует эктопические поля жировой ткани между кардиомиоцитами. Жировая ткань оказывает также мощное провоспалительное и профиброгенное влияние на сердце, вызывая гипертрофию миокарда, апоптоз и фиброз. Адипоциты выделяют профиброгенные субстанции, что ведет к формированию локального фиброза, нарушению проведения импульсов и создает условия для формирования очагов re-entry [8, 11, 12].

Среди субстанций, играющих значимую роль в развитии фиброза миокарда предсердий, осо-

бое значение имеет трансформирующий фактор роста бета1 (TGF-beta1) — цитокин, участвующий в регуляции различных биологических процессов в клетках, включая апоптоз, пролиферацию, старение, дифференциацию, миграцию, иммунный ответ, остеогенез, адипогенез и регенерацию. Существует мнение, что TGF-beta1 участвует в процессе формирования фиброза предсердий при ФП [13]. Эта точка зрения основана на результатах исследования биоптатов левого предсердия (ЛП), выявивших прямую корреляцию тканеспецифической экспрессии данного цитокина с объемной фракцией коллагена [14]. Метаанализ 13 исследований (1154 пациента с ФП и 2200 обследованных без аритмии) показал, что повышенный уровень TGF-beta1 в плазме крови увеличивает риск возникновения первого эпизода ФП [15].

Несмотря на большую распространенность ФП в популяции, особенно при МС, механизмы развития этой аритмии не вполне определены. Исходя из этого, **цель** данного **исследования** — определение ТЭЖ, концентрации TGF-beta1 в сыворотке крови и уточнение их взаимосвязи с выраженностью фиброза миокарда ЛП у пациентов с МС для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП.

Материалы и методы

В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай–контроль», было включено 258 обследуемых: пациенты с МС без ФП ($n = 57$), больные с МС и ФП ($n = 83$), пациенты с ФП без МС ($n = 36$) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений ($n = 82$). У пациентов с ФП зарегистрированы пароксизмальная ($n = 90$) или персистирующая ($n = 29$) формы данной аритмии, средняя длительность ФП — $3,5 \pm 1,7$ года. Больных с постоянной формой ФП не включали в исследование, так как целью данной работы было выявление факторов риска возникновения аритмии.

МС диагностировали по критериям Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании зарегистрированных эпизодов аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ) или 24-часового мониторирования (СМЭКГ). Форму ФП определяли согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012).

В исследование не включали пациентов с клинически значимой или выявленной по результатам коронарографии и стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) ишемической болезнью сердца. Также в исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, с патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Среди других критериев исключения: патология почек, печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе. Все обследованные подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

В работе оценивали клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальных исследований: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции. Такая техника измерения показала хорошую корреляцию со значениями, полученными по данным магнитно-резонансной томографии сердца [16]. Эпикардальную жировую ткань идентифицировали как гипозоногенное пространство впереди от свободной стенки правого желудочка; ТЭЖ измеряли между эпикардальной поверхностью сердца и висцеральным листком перикарда в конце систолы трижды с вычислением среднего значения.

Концентрация TGF-beta1 была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, Вена), минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл.

Пациентам с пароксизмальной ФП и с отсутствием эффекта от антиаритмической терапии были определены показания к интервенционному лечению ФП (n = 58), из них 31 пациент без МС

(n = 31) и 27 пациентов с МС (n = 27). В условиях рентгенооперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA) и катетера с измерением силы контакта с миокардом ЛПП (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных карт ЛПП, карт оценки времени локальной активации (LAT). Оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2–1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area measurement” проводилась в режиме offline. Степень выраженности фиброза миокарда ЛПП оценена в процентах от общей площади ЛПП [17].

Результаты исследования были внесены в оригинальную базу данных Microsoft Excel. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (σ). Для сравнения показателей с нормальным распределением в независимых группах был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25 %; 75 %), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и критерии Спирмана при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализа при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = e^{bi}$.

Результаты

У всех обследованных оценены антропометрические показатели, характеризующие ожирение. У пациентов с МС индекс массы тела и окружность талии (ОТ) были выше, чем в группе контроля у здоровых, и выше, чем у обследованных с ФП без МС. Анализ антропометрических показателей не выявил различий у пациентов с МС с ФП и без данной аритмии. Уровень артериального давления у пациентов с МС был выше, чем у больных с ФП без МС, и выше, чем в группе контроля. У пациен-

тов с МС концентрация общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов была выше, а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) была ниже, чем у здоровых. Группы пациентов с МС и ФП и без данной аритмии были сопоставимы по значениям показателей липидограммы. Уровень глюкозы в плазме крови натощак у обследованных с МС был выше, чем у здоровых, а различий в группах с МС с ФП и без данного нарушения ритма не установлено (табл. 1).

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель		МС (–) ФП (–) [1]	МС (+) ФП (–) [2]	МС (+) ФП (+) [3]	МС (–) ФП (+) [4]	p
Число обследованных		82	57	83	36	
Возраст, годы		51,1 ± 7,5	50,8 ± 7,7	54,1 ± 6,7	53,8 ± 8,1	p > 0,05
Пол, мужчины/женщины		40/42	21/36	39/44	20/16	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²		23,5 ± 3,2	34,5 ± 7,4	30,8 ± 6,1	26,1 ± 3,7	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ОТ, см	мужчины	82,1 ± 4,6	110,2 ± 11,3	112,3 ± 11,4	92,1 ± 8,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
	женщины	76,2 ± 5,1	103,2 ± 10,4	106,2 ± 10,3	83,7 ± 14,4	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
САД, мм рт. ст.		114,5 ± 9,3	140,1 ± 28,1	152,3 ± 24,9	120,7 ± 25,6	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ДАД, мм рт. ст.		72,4 ± 6,4	86,4 ± 11,1	86,2 ± 11,4	73,3 ± 13,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Общий холестерин, ммоль/л		4,7 ± 1,3	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,3	4,9 ± 0,9	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,01, p ₃₋₄ = 0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,7 ± 0,7	3,1 ± 1,1	2,9 ± 0,9	2,5 ± 0,9	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
	женщины	1,6 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Триглицериды, ммоль/л		0,9 ± 0,3	2,3 ± 0,8	2,1 ± 1,2	0,8 ± 0,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001
Глюкоза сыворотки крови натощак, ммоль/л		4,4 ± 0,6	5,3 ± 1,5	5,3 ± 1,2	4,7 ± 0,5	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001, p ₃₋₄ < 0,001

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Показатель	МС (-) ФП (-) [1]	МС (+) ФП (-) [2]	МС (+) ФП (+) [3]	МС (-) ФП (+) [4]	p
Размер ЛП, мм	36,4 ± 3,7	43,3 ± 4,1	44,1 ± 5,2	40,3 ± 5,2	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,03$
Объем ЛП, мл	46,8 ± 13,4	71,2 ± 17,8	77,9 ± 22,2	62,3 ± 19,7	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	25,8 ± 6,7	34,9 ± 9,2	39,4 ± 11,2	31,9 ± 9,3	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Объем ПП, мл	43,7 ± 11,6	62,3 ± 15,4	63,8 ± 17,9	57,8 ± 20,1	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Индекс объема ПП, мл/м ²	24,3 ± 5,4	30,5 ± 7,5	32,1 ± 8,8	30,6 ± 10,1	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), %	65,9 ± 5,6	63,7 ± 5,6	62,1 ± 6,4	62,5 ± 4,2	$p > 0,05$
ТЭЖ, мм	2,3 ± 0,9	4,2 ± 1,6	4,7 ± 1,9	4,3 ± 1,7	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,023$ $p_{3-4} = 0,01$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

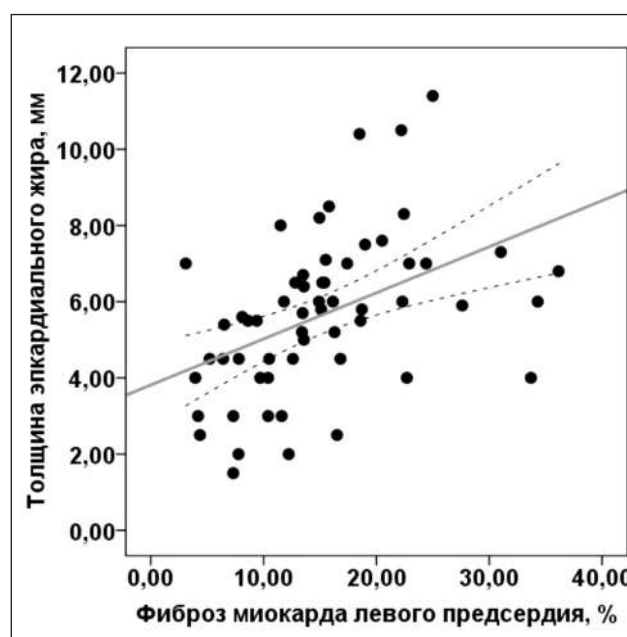
Анализ ЭхоКГ данных показал, что у больных с ФП и МС объем ЛП и индекс объема ЛП были больше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма, и значительно больше, чем у здоровых (табл. 2).

Объем правого предсердия и индекс объема правого предсердия у пациентов с ФП и МС были больше, чем у здоровых. Объем правого предсердия и индекс объема правого предсердия у пациентов с МС в сочетании с ФП и без данной аритмии не различались.

Следует подчеркнуть, что объем ЛП у пациентов с МС даже при отсутствии ФП больше, чем у здоровых ($71,2 \pm 17,8$ и $46,8 \pm 13,4$ мл соответственно, $p < 0,001$). Объем правого предсердия у пациентов с МС был больше, чем у здоровых ($62,3 \pm 15,4$ и $43,7 \pm 11,6$ мл соответственно, $p < 0,001$). Индексы объемов ЛП и правого предсердия у пациентов с МС без ФП также были больше, чем у здоровых.

ТЭЖ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без аритмии ($4,7 \pm 1,9$ и $4,2 \pm 1,6$ мм соответственно, $p = 0,023$),

Рисунок 1. Линейный регрессионный анализ связи толщины эпикардиальной жировой ткани и степени выраженности фиброза левого предсердия



больше, чем у больных с ФП без МС ($4,7 \pm 1,9$ и $4,3 \pm 1,7$ мм соответственно, $p = 0,01$), и больше, чем у здоровых ($4,7 \pm 1,9$ и $2,3 \pm 0,9$ мм соответственно, $p < 0,001$).

Корреляционный анализ позволил установить связь между ТЭЖ и показателями, характеризующими ремоделирование предсердий: с размером ЛП ($r = 0,576$; $p < 0,0001$), индексом объема ЛП ($r = 0,460$; $p < 0,0001$), площадью правого предсердия ($r = 0,608$; $p < 0,0001$), индексом объема правого предсердия ($r = 0,399$; $p = 0,01$).

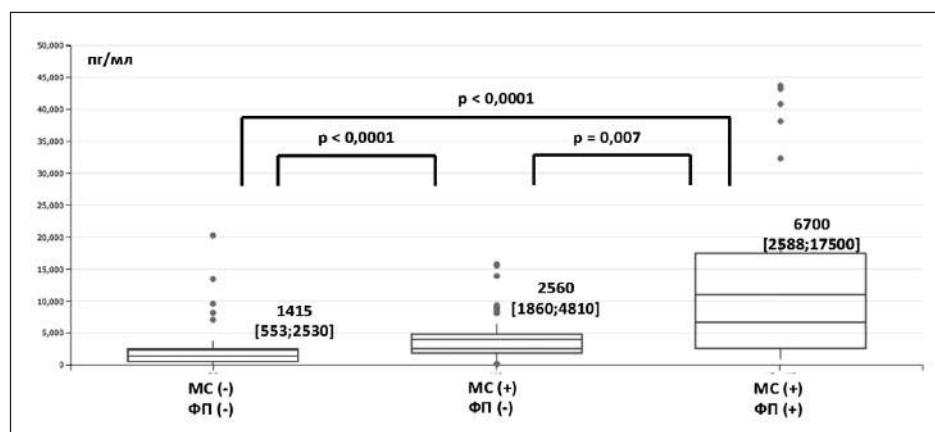
Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с ФП, которым выполнялось электроанатомическое картирование ЛП, позволил выявить сильную положительную связь между ТЭЖ и процентом фиброза ЛП ($r = 0,549$; $p < 0,0001$), что подтверждается данными регрессионного анализа ($\beta = 0,811$; $p = 0,0001$) (рис. 1).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у практически здоровых обследованных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, составила $1415,3 [553,2; 2530,4]$ пг/мл. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС составила $6700,2 [2588,4; 17500,3]$ пг/мл и была в 4,7 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,0001$). У больных с МС и ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма (рис. 2).

Уровень TGF-beta1 в крови у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с ФП без МС ($6700,4 [2588,2,4; 17500,2]$ пг/мл и $2670,3 [2150,2; 3609,4]$ пг/мл соответственно, $p = 0,007$) (рис. 3).

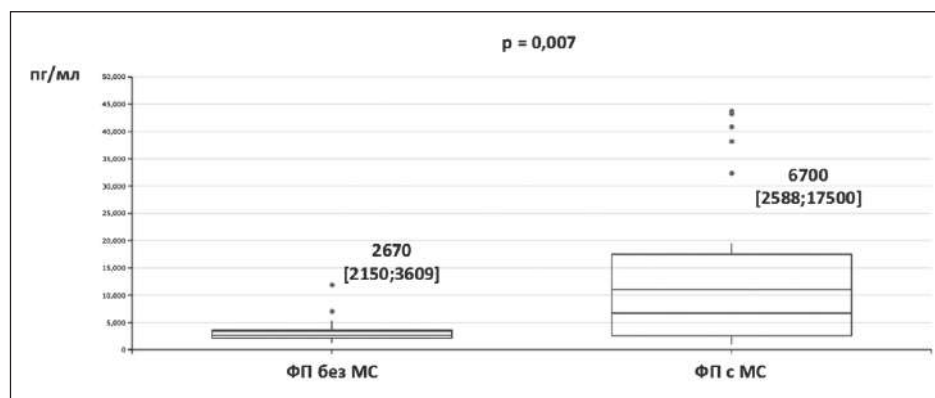
Примечательно, что у пациентов с МС, даже при отсутствии ФП, концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 1,8 раза выше, чем у здоровых

Рисунок 2. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у здоровых, у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий



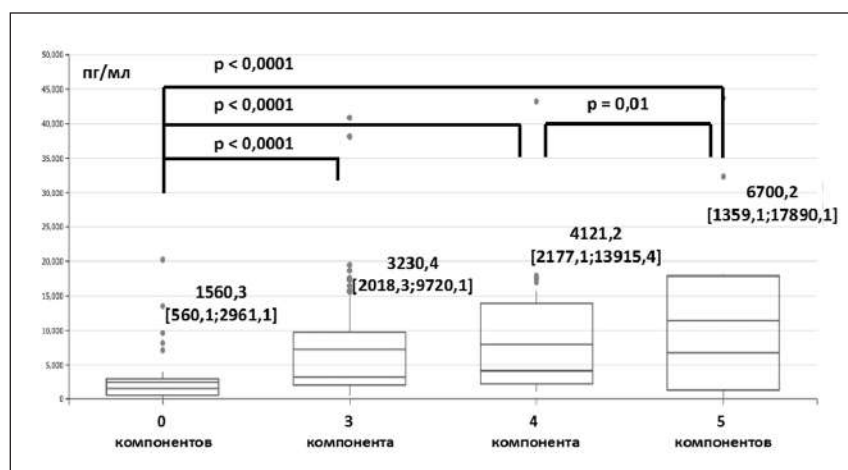
Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 3. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома



Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 4. Концентрация TGF-beta1 у пациентов с фибрилляцией предсердий и с различным числом компонентов метаболического синдрома



(2560,4 [1860,4; 4810,2] и 1415,3 [553,2; 2530,4] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$).

По результатам анализа полученных данных установлена взаимосвязь маркера фиброза TGF-beta1 с основными компонентами МС. Выявлены положительные корреляции между TGF-beta1 и антропометрическими показателями, характеризующими степень выраженности ожирения, такими как масса тела ($r = 0,328$; $p = 0,002$) и индекс массы тела ($r = 0,300$; $p = 0,001$), а также с показателем, характеризующим АО: ОТ ($r = 0,323$; $p = 0,0001$).

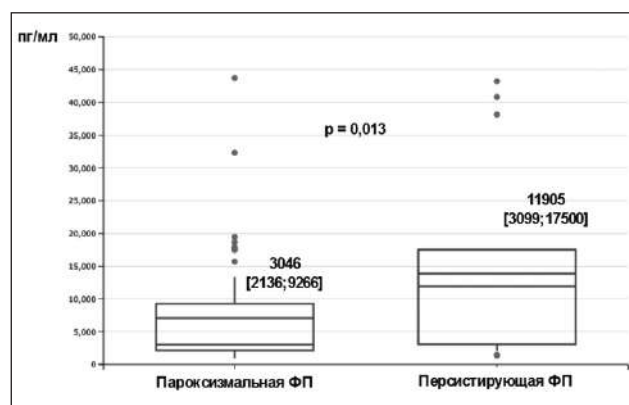
Установлена слабая положительная корреляция TGF-beta1 не только с ОТ, но и с другими компонентами МС: уровнем триглицеридов и гликемии ($r = 0,210$ и $r = 0,190$ соответственно, $p = 0,03$). Однако в ходе многофакторного пошагового линейно-регрессионного анализа, в который были включены компоненты МС (АО, АГ, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, снижение концентрации ХС ЛПВП), установлено, что увеличение ОТ в большей степени влияло на уровень TGF-beta1 в сыворотке крови ($\beta = 0,291$, $p = 0,0001$). Значимой корреляции между концентрацией в сыворотке крови TGFb1 и ТЭЖ установлено не было.

В связи с полученными данными мы проанализировали уровни TGF-beta1 в зависимости от числа компонентов МС и обнаружили, что максимальная концентрация данного маркера фиброза выявлена у пациентов с пятью компонентами МС (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная связь маркера фиброза TGF-beta1 и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: размера ЛП ($r = 0,232$; $p = 0,002$) и объема ЛП ($r = 0,203$; $p = 0,03$). Регрессионный анализ также подтвердил наличие влияния TGF-beta1 на увеличение размера ЛП ($\beta = 0,265$; $p = 0,0001$) и его объема ($\beta = 0,173$; $p = 0,03$).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с ФП зависела от формы ФП: у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови была в 3,9 раза выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии (рис. 5).

Рисунок 5. Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий



Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

Для оценки связи изучаемых факторов и ФП у пациентов с МС выполнен биномиальный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной было наличие ФП у обследованных лиц с МС. В число ковариат включены: возраст, объемы ЛП и правого предсердия, ОТ, толщина эпикардального жира, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, концентрация ХС ЛПВП, триглицериды, глюкозы, TGF-beta1 в крови. Установлено, что вероятность наличия ФП у пациентов с МС повышали не только традиционные предикторы возникновения данной аритмии — объем ЛП (ОИШ = 1,092, 95 % довери-

тельный интервал (ДИ) 1,026–1,162, $p = 0,005$), систолическое артериальное давление (ОШ = 1,093, 95 % ДИ 1,021–1,169, $p = 0,01$), но также изучаемые факторы: ТЭЖ (ОШ = 2,21, 95 % ДИ 1,111–4,386, $p = 0,024$) и концентрация в сыворотке крови про-фиброгенного фактора TGF-beta1 (ОШ = 1,01, 95 % ДИ 1,006–1,015, $p = 0,002$).

Обсуждение

Распространенность ФП в последние десятилетия неуклонно увеличивается. В значительной степени это связано с увеличением доли пожилых людей в популяции, с увеличением распространенности ожирения, АГ, дислипидемии и нарушений обмена глюкозы, объединяемых термином МС. Патологические механизмы формирования ФП включают структурные изменения сердца, в том числе ремоделирование предсердий и электрические аномалии предсердий (гетерогенность миокарда, повышение автоматизма и нарушение проводимости импульсов) [18].

Фремингемское проспективное исследование доказало, что размер ЛПП является независимым предиктором ФП [19]. Проспективное исследование MONICA/KORA позволило установить, что не только пожилой возраст, но и ожирение, а также АГ ассоциированы с увеличением ЛПП [20]. На фоне МС, характеризующегося, как правило, повышением артериального давления, увеличивается объем циркулирующей крови, ударный объем, повышается напряжение стенок левого желудочка, развиваются концентрическое ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия [6, 21]. Наличие дилатации предсердий при МС, в том числе без ФП, подтверждено и в нашем исследовании, о чем свидетельствует увеличение объемов и индексов объемов ЛПП и правого предсердия у этих пациентов.

Особое значение в развитии ФП у больных с АО имеет увеличение количества эпикардального жира [11, 22, 23]. В нашей работе показано, что ТЭЖ ткани у пациентов с МС и у больных с МС в сочетании с ФП больше, чем у людей без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт полностью подтверждает положение о том, что эпикардальный жир — истинно висцеральный жир и его количество при АО (часто встречающемся компоненте МС) увеличено [16, 18]. Особого внимания заслуживает тот факт, что и у больных с ФП без МС ТЭЖ больше, чем у здоровых людей. Можно предположить, что у этих пациентов увеличено количество висцерального жира, но нет трех компонентов МС. Наличие зависимости между ТЭЖ и ФП подтверждает су-

ществование сильной положительной связи между ТЭЖ и степенью выраженности фиброза (процентом фиброза) ЛПП, диагностированным при помощи электроанатомического картирования.

Локальное воздействие эпикардального жира на миокард предсердий заключается в механическом проникновении между кардиомиоцитами, что вызывает неоднородность миокарда и появление участков повторного входа возбуждения импульсов [8, 12]. Кроме того, жировая ткань выделяет провоспалительные и профиброгенные цитокины, способствующие развитию фиброза, и еще больше усугубляет неоднородность миокарда предсердий, повышая риск возникновения ФП [11, 24].

Фиброз миокарда предсердий — один из основных патогенетических механизмов развития ФП. Причины развития фиброза миокарда многочисленны: активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, TGF-beta1, тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и галектина-3 [12, 25, 26].

Роль TGF-beta1 в развитии ФП, в том числе при МС, изучена недостаточно. В нашем исследовании установлено, что концентрация TGF-beta1 у больных с ФП в сочетании с МС в 4,7 раза выше, чем у здоровых, и в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии, и выше, чем у пациентов с ФП без МС. При персистирующей форме ФП концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови выше, чем при пароксизмальной. Наши данные подтверждают результаты немногочисленных клинических исследований, выполненных на сравнительно небольших когортах пациентов, которые показали, что уровень TGF-beta1 у пациентов с ФП выше, чем у лиц без аритмии [27]. Ранее проведенный метаанализ установил наличие ассоциации между высоким уровнем TGF-beta1 в плазме и развитием новых случаев ФП [15].

TGF-beta1 — цитокин, являющийся наиболее мощным стимулятором синтеза коллагена фибробластами сердца, экспрессируется преимущественно в моноцитах и макрофагах, которые содержат его постоянно, но секретируют только при активации. Сигнальные пути, в которых задействован данный цитокин, выполняют интегральную функцию в процессах фиброза. Некоторые исследователи полагают, что TGF-beta1 является главным медиатором и ключевым фактором сигнального каскада фиброгенеза, в том числе и в фибробластах сердца [13, 28, 29], и он не только стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца, но и замедляет процесс деградации коллагена, стимулируя синтез ингибиторов протеаз, подавляющих активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ [30], а также

играет важную роль в развитии ФП, так как фиброз миокарда, опосредованный TGF-beta1, является селективным и затрагивает в первую очередь предсердия [27]. Ранее нами были получены результаты положительной корреляции между TGF-beta1 и долей фиброза ЛП у пациентов с ФП, в том числе в сочетании с МС ($r = 0,594$, $p < 0,001$) [17].

Несмотря на то, что в данной работе не было выявлено значимой корреляции ТЭЖ и TGF-beta1, однако, согласно выполненным ранее исследованиям, было установлено, что в эпикардальной жировой ткани экспрессия TGF-beta1 значимо выше, чем в подкожной жировой клетчатке, и было выявлено, что эта экспрессия значимо выше у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом [31].

Таким образом, ТЭЖ и концентрация в сыворотке крови профиброгенного трансформирующего фактора роста бета1 ассоциированы с ФП, в том числе у пациентов с МС. Вероятно, эпикардальный жир и трансформирующий фактор роста бета1 стимулируют фиброз миокарда предсердий, что создает условия для развития ФП.

Выводы

1. ТЭЖ у больных с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с МС без аритмии, больше, чем у больных с ФП без МС и значительно больше, чем у обследованных без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Концентрация в сыворотке крови TGF-beta1 у больных с ФП в сочетании с МС в 2,6 раза выше, чем у пациентов с МС без аритмии, выше, чем у больных с ФП без МС, и в 4,7 раза выше, чем у обследованных без метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

3. У больных с ФП увеличение ТЭЖ в большей степени влияет на степень выраженности фиброза миокарда ЛП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Yoshida T, Fujii T, Uchino S, Takinami M. Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J Intensive Care*. 2015;3(11):1–11. doi:10.1186/s40560-015-0085-4
2. Norberg J, Bäckström S, Jansson JH, Johansson L. Estimating the prevalence of atrial fibrillation in a general population using validated electronic health data. *Clin Epidemiol*. 2015; 3: (19) 1–11. doi:10.2147/CLEP.S53420
3. Chen LY, Sotoodehnia N, Buzkova P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and

cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173 (1):29–35. doi:10.1001/2013.jamainternmed.744

4. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J*. 2010;159(5):159–164. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005

5. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1295–301. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.051

6. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1565–1572. doi:10.1093/eurheartj/ehv486

7. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis. Effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (16):2022–2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002

8. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53–61. doi:10.1093/eurheartj/ehv625

9. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and risk of atrial fibrillation: a systemic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J*

10. *Epidemiol*. 2017;32(3):181–192. doi:10.1093/eurheartj/ehv625
Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Баранова Е. И., Соболева А. В., Шляхто Е. В. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015;22(1):43–46. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46 [Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, Baranova EI, Soboleva AV, Shlyakhto EV. Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(1):43–46. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46 In Russian].

11. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017;595(12):3907–3917. doi:10.1113/JP273049

12. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):502–509. doi:10.1093/cvr/cvw001

13. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):758–770. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.045

14. Cao H, Zhou Q, Lan R, Roe OD, Chen X, Chen Y et al. A functional polymorphism C-509T in TGFβ-1 promoter contributes to susceptibility and prognosis of lone atrial fibrillation in Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(11):e112912. doi:10.1371/journal.pone.0112912

15. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of plasma transforming growth factor-β1 levels and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155275. doi:10.1371/journal.pone.0155275

16. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2003;88(11):5163–5168. doi:10.1210/jc.2003-030698

17. Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И, Нифонтов С. Е., Баранова Е. И. и др. Роль трансформирующего фактора роста бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;154(2):60–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66 [Zaslavskaya EL, Morozov AN, Ionin VA, Ma I, Nifontov SE, Baranova EI et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3 in formation of the left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic. Russian Journal of Cardiology. 2018;(2):60–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66 In Russian].

18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1–76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022

19. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994;89(2):724–730. doi:10.1161/01.CIR.89.2.724

20. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A et al. The aging process of the heart. Obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. 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(21):1982–1989. doi:10.1161/01.CIR.89.2.724

21. Alpert MA, Omran J, Bostick PB. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. Curr Obes Rep. 2016;5(4):424–434. doi:10.1007/s13679-016-0235-6

22. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. Eur Heart J. 2015;36(13):795–805. doi:10.1093/eurheartj/ehv099

23. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. Europace. 2017;19(5):747–752. doi:10.1093/europace/euw398

24. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Ríos JR et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. Cardiol Res Pract. 2016; article ID:1291537;1–15. doi:10.1155/2016/1291537

25. Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В.. Биомаркеры почечной функции и системного фиброза у больных фибрилляцией предсердий. Забайкальский мед. вестн. 2017;2:20–27. [Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV. Biomarkers of renal function and fibrosis in patients with atrial fibrillation. Transbaikal Medical Bulletin. 2017(2)20–27. In Russian].

26. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10(1):90–100. doi:10.1016/j.hrthm.2012.08.043

27. Rahmutula DI, Marcus GM, Wilson EE, Ding CH, Xiao Y, Paquet AC et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor-β1. Cardiovasc Res. 2013;99(4):769–779. doi:10.1093/cvr/cvt074

28. Khan, R. Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. Immunology. 2006;118(1):10–24. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313

29. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGFβ-1 signaling in fibrosis. Growth Factors. 2011;29(5):196–202 doi:10.1016/j.bbdis.2009.06.004

30. Wang Y, Hou X, Li Y. Association between transforming growth factor 1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. J Biomed Science. 2010;17(23):1–5. doi:10.1186/1423-0127-17-23

31. Wang Q, Xi W, Yin L, Wang J, Shen H, Gao Y et al. Human epicardial adipose tissue cTGF expression is an independent risk factor for atrial fibrillation and highly associated with atrial fibrosis. Scientific Reports. 2018;8(1):3585. doi:10.1038/s41598-018-21911-y

Информация об авторах

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нифонтов Сергей Евгеньевич — врач ультразвуковой диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Морозов Александр Николаевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яшин Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

Author information

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Valeriy A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology

and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Laboratory of the Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey E. Nifontov, MD, Specialist in Ultrasound Diagnostics, In-Patient Department of Therapy # 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Morozov, MD, Assistant, Department of Surgery # 2, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institute for Cardiovascular Diseases, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg; Head, Laboratory of the Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey M. Yashin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Surgery # 2, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Evgeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Science, Honored Scientist of Russia, General Director of the Almazov National Medical Research Centre, President of the Russian Society of Cardiology, Main Cardiologist of St Petersburg and the North-West Federal District, Head, Department of Therapy # 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.