

Е.З. Голухова, О.И. Громова,
Н.И. Булаева, М.Г. Аракелян

Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС

Цель исследования — оценить взаимосвязь между данными тканевого доплерографического исследования, толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и фиброза левого предсердия (ЛП) и биохимическими маркерами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Выявить показатели, влияющие на формирование тромбоза ушка левого предсердия и развитие тромбоэмболических осложнений. **Методы.** Был выполнен анализ данных 151 пациента с различными формами ФП. В ретроспективный анализ было включено 112 больных. У 15 (13%) был диагностирован тромбоз ушка ЛП и/или тромбоэмболические осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака (ТИА)) в анамнезе. В группу проспективного анализа было включено 39 пациентов. Были выделены группы с идиопатической ФП ($n=21$), ФП с артериальной гипертензией ($n=18$). А также группа с небольшими ($<4,5$ см) размерами ЛП ($n=29$) и с ЛП $\geq 4,5$ см ($n=10$). Выполнялись эхокардиография с тканевым доплерографическим исследованием и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Оценивался уровень: матричных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF beta-1), растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM). **Результаты.** На развитие тромбоза и тромбоэмболических событий значимо влияли следующие параметры: возраст старше 50 лет ($p=0,001$), ожирение ($p=0,036$), постоянная форма ФП ($p=0,003$), феномен спонтанного контрастирования ($p=0,03$), скорость кровотока в ушке ЛП менее 30 см/с ($p=0,005$), III морфологический тип ушка левого предсердия ($p=0,012$). Наибольшая корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и биомаркерами отмечалась относительно: MMP-9 ($\tau=0,65$; $T_{кр}=0,16$), TIMP-1 ($\tau=0,71$; $T_{кр}=0,18$) в группе идиопатической ФП и TGF-beta1 ($\tau=0,22$; $T_{кр}=0,19$) в общей группе. Процент фиброза миокарда левого предсердия соотносился с уровнем TIMP-1. Была выявлена корреляция между E/e' и MMP-9, TIMP-1 у пациентов с иФП ($\tau=0,65$; $T_{кр}=0,16$ и $\tau=0,56$; $T_{кр}=0,21$ соответственно). **Заключение.** Толщина ЭЖТ и доля фиброза миокарда по данным МРТ достоверно связаны с маркерами фиброза миокарда (MMP-9, TIMP-1, TGF-beta1) у пациентов с ФП без сопутствующей патологии. Факторами, ассоциированными с развитием тромбоэмболических осложнений, являются: возраст, избыточная масса тела, форма ФП, наличие феномена спонтанного контрастирования и снижение пиковой скорости кровотока в ЛП, тип ушка ЛП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эпикардиальная жировая ткань, тромбоэмболические осложнения, тромбоз левого предсердия
Для цитирования: Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г. Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС. Вестник РАМН. 2020;75(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1337>

Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма нарушения ритма сердца, приводящая к инвалидизации и смертности больных преимущественно вследствие тромбоэмболических осложнений, развития и прогрессирования сердечной недостаточности [1].

Согласно последним данным метаанализа, ФП является у каждого четвертого больного, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 3]. Отсутствие полноценной систолы предсердий и снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия обуславливают формирование здесь тромба и развитие тромбоэмболических осложнений.

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов, с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП целесообразно использовать шкалу CHA₂DS₂VASc, которая основана на скрининговом методе выявления пациентов группы высокого риска, в связи с чем в нее включены лишь клинические данные больного: пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сосудистых заболеваний и/или сердечной недостаточности,

перенесенный в анамнезе ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) или другие тромбоэмболические осложнения. К группе высокого риска относятся пациенты с 2 баллами и более. При этом вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов пациентам группы промежуточного риска (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA₂DS₂VASc) следует рассматривать индивидуально [4].

Понимание механизмов аритмогенеза — ключевое условие для успешного лечения и профилактики неблагоприятных сердечных событий. Условием для формирования любого вида устойчивых аритмий, также как и ФП, является наличие патологического субстрата и триггерных механизмов. Известно, что дилатация левого предсердия (ЛП), выраженность его фиброза, признаки воспаления выступают факторами, ассоциированными с развитием ФП [5]. Однако особый интерес представляют больные ФП с нормальными или умеренно увеличенными размерами ЛП без сопутствующей кардиальной патологии. В ходе ряда недавних клинических исследований был выявлен дополнительный фактор, ассоциированный с развитием ФП, — объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), особого депо жировой ткани, находящегося в непосредственной бли-

523

зости к миокарду. «Золотым стандартом» для верификации и оценки объема ЭЖТ является магнитно-резонансная томография (МРТ) [6]. При анализе результатов исследования 2135 пациентов объем ЭЖТ был ассоциирован с наличием ФП, а увеличение данного значения на 1 стандартное отклонение повышало отношение рисков развития ФП в 2,6 раза [7]. Данная взаимосвязь объясняется выраженными паракаринным и провоспалительными эффектами ЭЖТ, «окутывающей» предсердия и желудочки сердца. Согласно данным Mogady et al., эти механизмы реализуются за счет продукции адипокинов, хемокинов, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, в том числе активина А — белка группы трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1), которые могут легко проникать в близлежащий миокард, вызывая воспаление и фиброз.

Таким образом, формирование аритмогенного субстрата ФП осуществляется за счет механизмов ремоделирования миокарда левого предсердия и включает в себя три тесно взаимосвязанных явления: эндокринная активность ЭЖТ, воспаление и фиброз [8, 9].

Цели исследования

1. Оценить значение эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП у больных с нормальными и пограничными размерами ЛП.

2. Выявить дополнительные клинические и инструментальные параметры, влияющие на формирование тромбоза ушка левого предсердия и развитие тромбоемболических событий у данной группы больных.

Методы

Дизайн исследования

В данное наблюдательное одноцентровое исследование последовательно, согласно критериям включения и исключения был включен 151 пациент с инструментально подтвержденным диагнозом ФП. Для решения поставленных целей исследование было условно разделено на две части (рис. 1):

1) проспективная, включающая 39 пациентов с различными формами ФП, у которых проводилась оценка показателей провоспалительных и профиброгенных маркеров и определялась их взаимосвязь с выраженностью эпикардиальной жировой инфильтрации, верифицированной по данным МРТ;

2) ретроспективная, в которой оценивалась медицинская документация 112 больных с ФП, не имеющих сопутствующей кардиальной патологии, с целью поиска дополнительных прогностических факторов развития тромбоемболических осложнений.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие клинически симптомной изолированной (неклапанной) ФП;
- отсутствие признаков органической патологии сердца.

Критерии исключения:

- несоответствие обозначенным критериям включения в исследование;
- значимая клапанная патология сердца;
- врожденные пороки сердца;
- документированная ИБС;
- инфекционный эндокардит;

524

E.Z. Golukhova, N.I. Bulaeva, O.I. Gromova, M.G. Arakelyan

Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow, Russian Federation

Mechanisms of Arrhythmogenesis and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation without Concomitant Coronary and Valvular Heart Disease

Aims — identification the correlates between parameters of tissue Doppler imaging, EF thickness by MRI and biochemical markers of fibrosis and inflammation in patients with nonvalvular AF. Retrospectively to evaluate clinical and instrumental parameters influencing the development of thromboembolic events. **Methods.** Data analysis was performed on 151 patients with different type of AF. A retrospective analysis included 112 patients. 15 (13%) had a history of LAA thrombosis and/or thromboembolic events (stroke, TIA). The prospective analysis included 39 patients. We identified groups with idiopathic AF (N = 21), AF with arterial hypertension (N = 18). And also a group with normal or slightly enlarged (<4.5 sm) LA s (N = 29), and with LA ≥ 4.5 sm (N = 10). Echocardiography with tissue Doppler imagine and cardiac MRI were performed. The level of: matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), transforming growth factor beta-1 (TGF beta-1), soluble intercellular adhesion molecule (sICAM) was assessed. **Results.** The following parameters were significantly associated with LA thrombosis and thromboembolic events: age over 50 years (p = 0.001), obesity (p = 0.036), persistent AF (p = 0.003), the phenomenon of spontaneous ECHO contrast in LA (p = 0.03), the blood flow velocity in the LAA less than 30 sm / s (p = 0.005), morphological type III of LAA (p = 0.012). The greatest correlation between the thickness of the EFT and biomarkers was observed relative to: MMP-9 (τ = 0.65; T_{cr} = 0.16), TIMP-1 (τ = 0.71; T_{cr} = 0.18) in the group of idiopathic AF; and TGF-beta1 (τ = 0.22; T_{cr} = 0.19) in the general group. The percentage of left atrial myocardial fibrosis was correlated with TIMP-1 levels. There was a correlation between E/e' and MMP-9, TIMP-1 in patients with idiopathic AF (τ = 0.65; T_{cr} = 0.16 and τ = 0.56; T_{cr} = 0.21 respectively). **Conclusion.** The increasing levels of MMP-9 and TIMP-1 are associated with epicardial fat thickness by MRI. In addition to CHA2DS2VASc scale, we identified novel predictors of LA thrombosis and/or thromboembolic events, which are: chronic type AF, low LAA blood flow velocity, the phenomenon of spontaneous ECHO contrast in LA and the morphological LAA type III by CT.

Keywords: atrial fibrillation, epicardial fat tissue, thromboembolic events, LA thrombosis

For citation: Golukhova EZ, Bulaeva NI, Gromova OI, Arakelyan MG. Mechanisms of Arrhythmogenesis and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation without Concomitant Coronary and Valvular Heart Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1337>

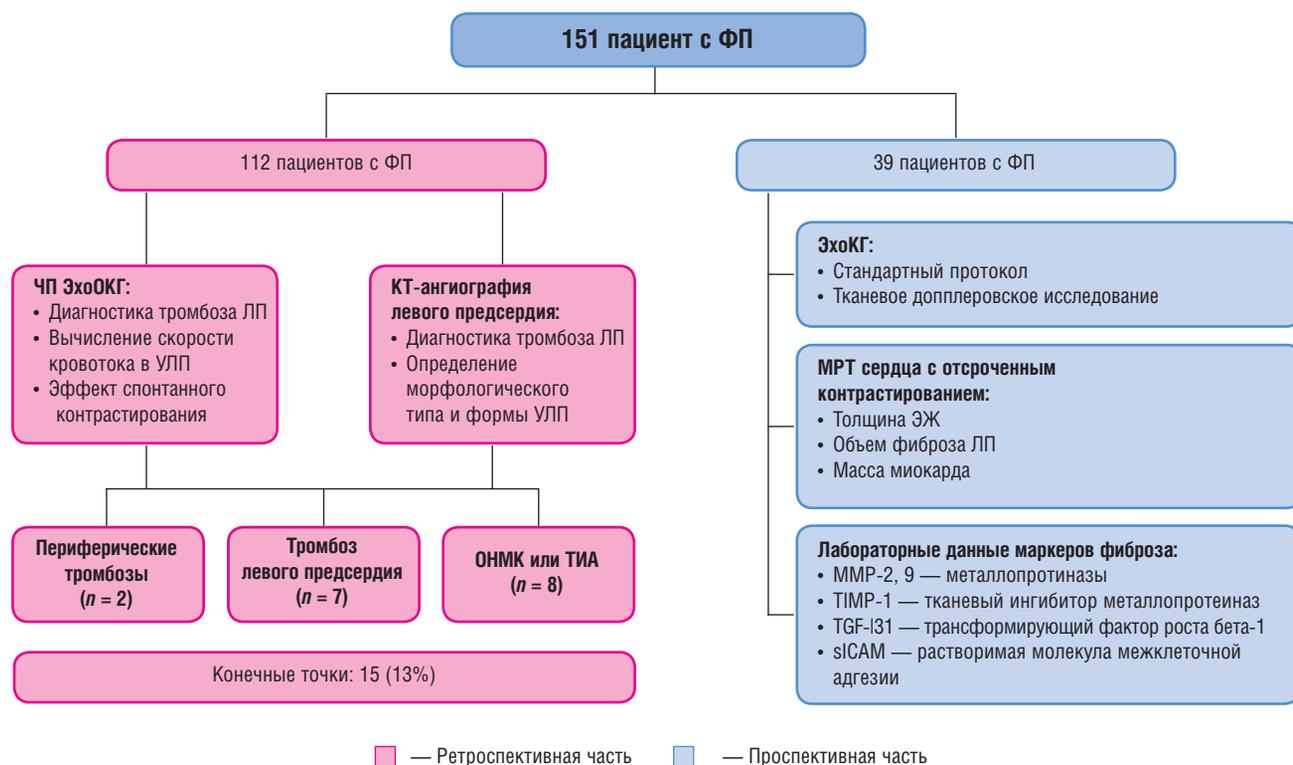


Рис. 1. Дизайн исследования (собственные данные). ФП — фибрилляция предсердий; УЛП — ушко левого предсердия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЭЖ — эпикардиальный жир; ЛП — левое предсердие.

- легочная гипертензия, ассоциированная с патологией органов дыхания, пациенты с имплантируемыми приборами;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA;
- экстракардиальная патология в стадии декомпенсации.

Условия проведения

В исследование были включены пациенты с различными формами фибрилляции предсердий, находящиеся на стационарном лечении в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (ОНА и ХЛКП) ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» в период с 2014 по 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Для оценки провоспалительных и профиброгенных маркеров и их взаимосвязи с выраженностью эпикардиальной жировой инфильтрации, верифицированной по данным МРТ, 39 пациентам было выполнено стандартное обследование, включающее оценку показателей ЭКГ, трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ сердца с контрастированием. Всем пациентам были выполнены следующие лабораторные тесты: определение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММР) — 1, 2, 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), трансформирующего фактора роста бета (TGF-β1), растворимой межклеточной молекулы адгезии (sICAM).

При поиске дополнительных клинических и инструментальных факторов риска развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС 112 больным было выполнено комплексное обследование, помимо прочего включающее выполнение чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ

и компьютерной томографии легочных вен с контрастированием.

ЧП ЭхоКГ была выполнена 45 (40%) пациентам с целью определения наличия тромба и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП и измерения скорости кровотока в УЛП.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием левого предсердия и легочных вен была выполнена 95 (85%) пациентам.

Исходы исследования

Оценка показателей биохимических маркеров фиброза, а также локализации и толщины ЭЖТ у больных ФП с нормальными и пограничными размерами ЛП.

Выявление групп больных с тромбозом ушка левого предсердия или тромбоэмболическими событиями в анамнезе для поиска дополнительных коррелятов, ассоциированных с высоким риском развития тромбоэмболических событий.

Анализ в подгруппах

При оценке значения эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП исследуемая группа больных была разделена на две основные подгруппы, согласно диагнозу: 1) изолированная, или идиопатическая, ФП (n = 21); 2) группа больных ФП с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) (n = 18). Кроме того, были выделены пациенты с нормальными (< 4,5 см по данным ЭхоКГ; n = 29) и умеренно расширенными (4,5–5,7 см; n = 10) размерами ЛП. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Методы регистрации исходов

Для анализа провоспалительных и профиброгенных маркеров взяты образцы периферической ве-

Таблица 1. Оценка влияния ЭЖТ, провоспалительных и профиброгенных маркеров в развитии ФП у больных без сопутствующих структурных заболеваний сердца ($n = 39$)

Параметр	Общая группа ($n = 39$)	Изолированная ФП ($n = 21$)	p	ФП и АГ ($n = 18$)	ЛП < 4,5 см ($n = 29$)	ЛП = 4,5–5,7 см ($n = 10$)	p
Возраст, годы ($M \pm SD$)	50,8 ± 13,9	45,2 ± 14,4	<0,001	59,2 ± 6,8	47,8 ± 14,5	59,6 ± 7,4	0,328
Мужской пол, n (%)	19 (54%)	13 (62%)	0,933	3 (21%)	14 (48%)	5 (56%)	0,999
ИМТ, кг/м ²	27,0 ± 3,0	26,8 ± 2,8	0,009	29,0 ± 2,6	26,8 ± 3,2	28,9 ± 2,2	0,754
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	7 (20%)	2 (10%)	<0,001	4 (29%)	4 (14%)	3 (33%)	0,582
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (40%)	0	0,934	14 (100%)	11 (38%)	3 (33%)	0,181
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	1 (3%)	1 (5%)	0,127	0	0	1 (0,1%)	0,789
Форма ФП:							
• пароксизмальная, n (%)	22(56%)	16 (76)	0,590	6 (43)	21 (72)	1 (10%)	0,312
• персистирующая, n (%)	13(33%)	3 (14)	0,688	6 (43)	8 (28)	5 (50%)	0,312
• постоянная, n (%)	4 (11%)	2 (10)	0,371	2 (14)	0	4 (40%)	0,999
Длительность анамнеза ФП, лет	6,0 ± 5,0	6,0 ± 6,0	0,34	6,0 ± 4,0	5,0 ± 3,6	9,0 ± 8,5	0,158

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или абсолютных и относительных частот — n (%). ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ИМТ — индекс массы тела.

нозной крови производилось натошак, до проведения инвазивных процедур. Пробы центрифугировались на скорости 3 тыс. об. в течение 15 мин. Полученная плазма замораживалась при температуре –40 °С. Образцы размораживались однократно, непосредственно перед проведением анализа. Были определены следующие показатели: матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9) — набор eBioscience; тканевый ингибитор металлопротеиназ 1 (ТИМР-1) — набор eBioscience; трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) — набор eBioscience. Все исследования образцов проводились методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием конкурентного связывания согласно инструкциям производителя. Анализ производился на аппарате BioRad iMark Microplate Reader (США).

ЧП ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Philips iE с чреспищеводным датчиком X7-2t (Нидерланды). Определяли наличие тромбов и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП, а также измеряли пиковую скорость кровотока в УЛП. Эффект

спонтанного контрастирования был выявлен у 16 больных, средняя пиковая скорость кровотока в ушка левого предсердия составила $51,0 \pm 19,3$ см/с.

При КТ с контрастированием легочных вен и левого предсердия оценивались размеры и объем полости ЛП, диаметры легочных вен, наличие аномалий их впадения. Кроме того, согласно Lacomis et al., проводилась классификация ушка левого предсердия по принадлежности к одному из трех морфологических типов в зависимости от расположения ушка левого предсердия по отношению к легочной артерии (ЛА) [10] (рис. 2). По классификации Wang et al. было выделено четыре формы УЛП: 1) «куриное крыло»; 2) «флажок»; 3) «цветная капуста»; 4) «кактус» [11] (рис. 3).

МРТ с контрастированием как «золотой стандарт» методов визуализации ЭЖТ и выявления очагов фиброза в ЛП выполнялась на МР-томографе Magnetom Avanto 1,5Т фирмы Siemens с введением гадолинийсодержащего контрастного вещества всем 39 пациентам, включенным в проспективную часть исследования.

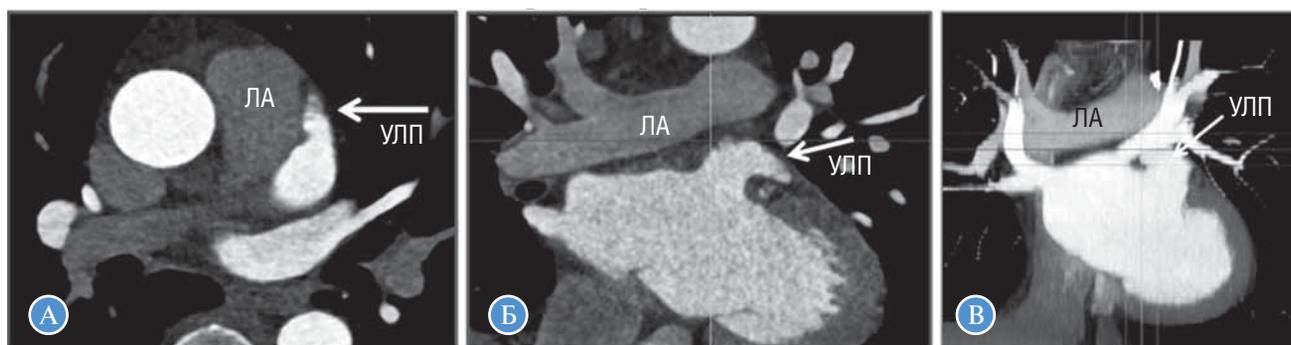


Рис. 2. Морфологические типы ушка левого предсердия по данным компьютерной томографии [12]:

А — тип I — УЛП располагается параллельно ЛА и ориентировано вверх; Б — тип II — УЛП располагается параллельно ЛА и ориентировано вниз; В — тип III — УЛП ориентировано вверх и располагается между ЛА и левым краем ЛП. УЛП — ушко левого предсердия; ЛП — левое предсердие; ЛА — легочная артерия.

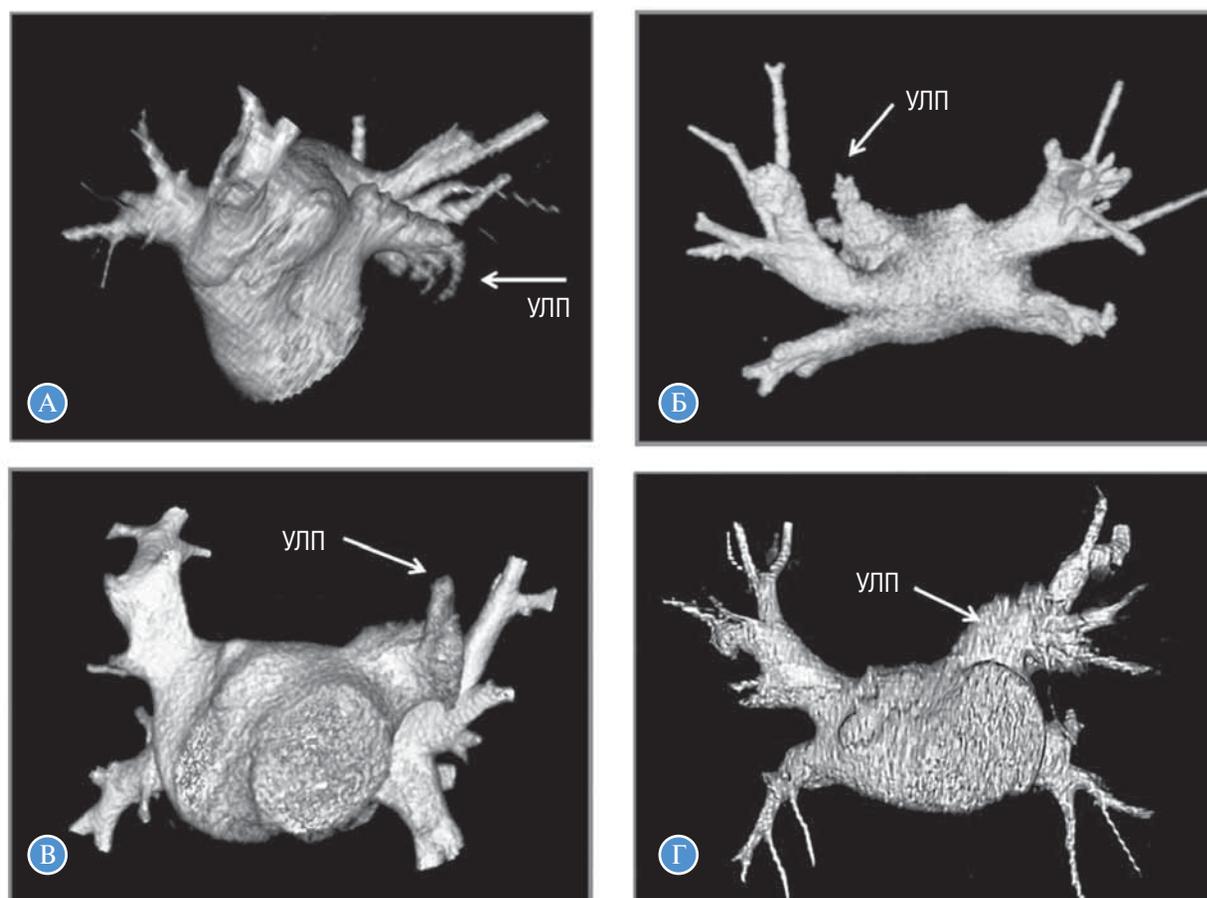


Рис. 3. Формы ушка левого предсердия согласно классификации Wang et al. [11]: А — «цветная капуста»; Б — «кактус»; В — «куриное крыло»; Г — «флажок». УЛП — ушко левого предсердия.

Этическая экспертиза

Протокол № 62 заседания Этического комитета НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (бывш. Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН) от 5 марта 2014 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработка данных была выполнена с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и MATLAB 2010b. Для количественных параметров были вычислены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), для качественных данных — частоты (%). Для анализа статистической значимости качественных параметров использовался двусторонний точный критерий Фишера. Для анализа статистической значимости количественных параметров для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни с поправкой Йетса. Для оценки вероятности возникновения конечных точек при условии статистической значимости исследуемых параметров применяли теорему Байеса, а для оценки силы связи статистически значимых параметров — коэффициент ранговой корреляции Кендалла. При этом сила корреляции оценивалась при помощи коэффициента корреляции Кендалла (τ): 1) связь сильная, или тесная, при коэффициенте корреляции $\tau > 0,7$; 2) связь средняя при $0,5 < \tau < 0,69$; 3) связь умеренная при $0,30 < \tau < 0,49$; 4) связь слабая при $0,20 < \tau < 0,29$; 5) связь очень слабая при $\tau < 0,19$. Статистическая значимость определялась

при $\tau > T$ критическое ($T_{кр}$), при справедливости этого условия значимость $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследование был включен 151 пациент с неклапанной ФП, без сопутствующей ИБС и структурной патологии сердца.

С целью поиска дополнительных клинических и инструментальных факторов риска развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП без сопутствующей клапанной и другой структурной патологии и ИБС был выполнен анализ данных 112 больных, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с 2012 по 2016 г. В исследование были включены больные с различными формами ФП, средний возраст исследуемых составил $54,3 \pm 10,8$ года. Сахарный диабет был выявлен у 7 (6%) пациентов, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) — у 47 (42%). При оценке риска развития тромбоэмболических событий согласно шкале CHA2DS2VASc 2 балла имели 30 (27%) больных, а 3 балла и более — 31 (28%) больной. У 15 (13%) исследуемых были выявлены тромбоз ушка и/или тромбоэмболические осложнения (ОНМК по ишемическому типу, ТИА, периферические тромбозы) в анамнезе. ЧП ЭхоКГ была выполнена 45 (40%) пациентам с целью определения наличия тромба и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП и измерения скорости кровотока в УЛП. КТ с контрасти-

Таблица 2. Корреляционные связи данных магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием с показателями профиброгенных и провоспалительных маркеров

Параметр МРТ	Общая группа (n = 35)	иФП (n = 21)	ФП+АГ (n = 14)	ЛП < 4,5 см (n = 26)	ЛП ≥ 4,5 см (n = 9)
Масса миокарда, г		sICAM-1 (τ = 0,82; T _{кр} = 0,16) TGF-β1 (τ = 0,29; T _{кр} = 0,2)		TGF-β1 (τ = 0,92; T _{кр} = 0,14)	TGF-β1 (τ = 0,81; T _{кр} = 0,24)
Фиброз ЛП, %	TIMP-1 (τ = 0,47; T _{кр} = 0,16)	TIMP-1 (τ = 0,72; T _{кр} = 0,21)		TIMP-1 (τ = 0,43; T _{кр} = 0,15)	TIMP-1 (τ = 0,36; T _{кр} = 0,25)
Эпикардиальный жир по передней стенке ЛЖ, мм	TIMP-1 (τ = 0,5; T _{кр} = 0,15) TGF-β1 (τ = 0,22; T _{кр} = 0,19)	TIMP-1 (τ = 0,71; T _{кр} = 0,18) MMP-9 (τ = 0,65; T _{кр} = 0,16) Масса (τ = 0,33; T _{кр} = 0,26)	TIMP-1 (τ = 0,26; T _{кр} = 0,23)	TIMP-1 (τ = 0,4; T _{кр} = 0,2) TGF-β1 (τ = 0,36; T _{кр} = 0,25)	TIMP-1 (τ = 0,39; T _{кр} = 0,24)

Примечание. иФП — изолированная фибрилляция предсердий; ФП + АГ — фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией; ЛП — левое предсердие; MMP-2, 9 — матриксные металлопротеиназы 2 и 9; TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1.

рованием левого предсердия и легочных вен была выполнена 95 (85%) пациентам.

При оценке значения эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП исследовалась группа больных с ФП, включающая 39 пациентов. Всем больным были выполнены МРТ сердца с отсроченным контрастированием, стандартная ЭхоКГ и тканевое доплеровское исследование, а также анализ лабораторных показателей: MMP-2, 9, TIMP-1, TGF-β1, sICAM. В соответствии с протоколом исследования все пациенты, включенные в проспективную часть исследования, подписали информированное согласие на участие в нем.

Основные результаты исследования

I. Взаимосвязь ЭЖТ и объема фиброза миокарда ЛП с уровнем профиброгенных и провоспалительных маркеров у больных с ФП без сопутствующей структурных аномалий сердца

1. *Оценка фиброза миокарда ЛП, а также локализации и толщины ЭЖТ у больных ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС.* При оценке фиброза миокарда ЛП его объем в общей группе составил 17,0 ± 7,8%, несколько ниже — в группах больных с идиопатической ФП — 16,4 ± 8,1% и небольшим размером ЛП (< 4,5 см) — 16,5 ± 6,9%. Наибольшая доля фиброза миокарда ЛП отмечена в группе с увеличенными размерами ЛП (4,5–5,7 см) — 18,1 ± 10,3%.

При обработке данных, полученных у пациентов, которым выполнялась МРТ с отсроченным контрастированием (n = 39), у большинства пациентов всех групп (85–87%) отмечалось накопление ЭЖТ по передней стенке ЛЖ, в меньшем количестве случаев — в области вершущей ЛЖ (69% в общей группе). Накопление ЭЖТ по боковой стенке ЛЖ отмечено значительно реже (19–29%). Средняя толщина ЭЖТ также оказалась максимальной в области передней стенки ЛЖ (5,2 ± 2,6 мм в общей группе) и наименьшей (0,75 ± 1,5 мм в общей группе) — в области боковой стенки ЛЖ.

2. *Взаимосвязь толщины ЭЖТ с уровнем провоспалительных и профиброгенных маркеров у больных ФП без сопутствующей клапанной и структурной патологии сердца и ИБС.* В ходе корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь толщины ЭЖТ со следующими лабораторными показателями: MMP-9, TIMP-1, TGF-β1. Так, в группе с изолированной ФП отмечена корреляция толщины ЭЖТ с MMP-9 (τ = 0,65; T_{кр} = 0,16). Слабая кор-

реляция с TGF-β1 отмечена в общей группе и группе с небольшими размерами ЛП (τ = 0,22; T_{кр} = 0,19 и τ = 0,36; T_{кр} = 0,25 соответственно). Корреляция толщины ЭЖТ с TIMP-1 прослеживалась во всех исследуемых группах с наиболее сильной связью в группе изолированной ФП (τ = 0,71; T_{кр} = 0,18) (табл. 2).

Также выявлена взаимосвязь процента фиброза левого предсердия по данным МРТ с уровнем TIMP-1 в каждой из исследуемых групп, кроме группы ФП + АГ, с максимально сильной зависимостью в группе пациентов с изолированной ФП (τ = 0,72; T_{кр} = 0,21). Некоторая ассоциативная связь выявлена также между TGF-β1 и толщиной эпикардиального жира — в общей группе (τ = 0,22; T_{кр} = 0,19) и группе с размерами ЛП < 4,5 см (τ = 0,36; T_{кр} = 0,25).

II. Клинические и инструментальные характеристики, ассоциированные с риском развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных без сопутствующей клапанной патологии и ИБС

При статистической обработке медицинской документации 112 пациентов с различными формами фибрилляции предсердий среди клинических данных наиболее значимыми в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений при вероятностном анализе Байеса оказались: возраст старше 65 лет (вероятность — 30%; p = 0,001); масса тела более 97 кг (вероятность — 18%; p = 0,04), 5 баллов по CHA₂DS₂VASc (вероятность — 50%; p = 0,006) и постоянная форма ФП (вероятность — 40%; p = 0,03).

При обработке результатов ЧП ЭхоКГ эффект спонтанного контрастирования был выявлен у 16 больных, средняя пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия составила 51,0 ± 19,3 см/с.

Прогностическое значение в отношении риска развития тромбоза УЛП и тромбоэмболических осложнений имели следующие данные: пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия ниже 30 см/с (вероятность развития тромбоэмболических событий — 50%; p = 0,001); ОР = 2,72 (95%-й ДИ 1,03–7,21); наличие эффекта спонтанного контрастирования в полости ЛП (вероятность тромбоэмболических событий — 44%; p = 0,03); ОР = 3,89 (95%-й ДИ 1,35–11,19), что совпадает с данными Handke et al. [19–21].

При оценке данных КТ внимание уделяли также классификации ушка левого предсердия в зависимости от его взаиморасположения со стволом ЛА. Lacomis et al. на основании анализа группы пациентов выявили три

закономерных типа ушка левого предсердия. В нашем исследовании высокая вероятность тромбоза УЛП и развития тромбоэмболических осложнений была выявлена при III морфологическом типе УЛП по данным КТ (вероятность — 60%, $p = 0,01$; ОР = 5,8 (95%-й ДИ 1,09–30,66)), что, вероятно, связано с анатомическими особенностями расположения ушка левого предсердия, способствующими снижению скорости кровотока, развитию стаза крови и увеличению вероятности развития тромбоза.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Стоит отметить, что профиброгенный эффект эпикардиальной жировой ткани в развитии ФП был подтвержден по данным нескольких работ. Так, Venteclef et al., исследовавшие биоптаты ЭЖТ и подкожного жира, взятые у 39 пациентов во время операции на сердце, при помощи цитометрического анализа подтвердили способность ЭЖТ секретировать биологически активные вещества, в частности: сосудистый ростовой фактор (VEGF), матриксные металлопротеиназы (MMP 1, 8 и 9), активин А — белок семейства TGF- β 1 [13]. Все эти факторы достоверно больше секретировались именно ЭЖТ по сравнению с подкожным жиром. Наше исследование позволило выявить взаимосвязи между наличием и степенью выраженности ЭЖТ и уровнем профиброгенных маркеров в плазме крови. Подобная взаимосвязь может быть отражением начинающейся предсердной кардиомиопатии, которая у пациентов с ФП нередко заканчивается развитием хронической сердечной недостаточности.

В ряде работ, в которых анализировалась связь между эпикардиальным жиром и данными ЭхоКГ у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками, было выявлено, что толщина ЭЖТ более 5 мм была связана с увеличением левого предсердия, снижением ФВ левого желудочка и диастолической дисфункцией [14].

По данным этого исследования не было выявлено достоверных корреляций ЭЖТ с наличием сахарного диабета, систолической артериальной гипертензией и нарушениями липидного профиля. В нашем исследовании подобной связи также отмечено не было. Статистически значимая корреляция выявлена только в отношении связи ЭЖТ с массой тела больных. Между тем хорошо известна ассоциация висцерального абдоминального ожирения и значительной концентрации эпикардиального жира (более 12 мм) с развитием метаболического синдрома. Возможно, данная связь не получила подтверждения ни в нашем, ни в приведенном исследовании, так как толщина ЭЖТ в этих когортах не достигала и была существенно ниже критических значений. Это в некоторой степени подтверждает результаты ряда исследований, демонстрирующих, что при снижении массы тела уменьшается также выраженность клинических проявлений ФП еще до начала медикаментозной терапии, что, вероятно, также обусловлено уменьшением толщины эпикардиального жира.

При оценке прогностических факторов, ассоциированных с повышенным риском тромбоэмболических событий у больных с ФП, отдельное внимание следует уделить избыточной массе тела. Известно, что пациенты с ФП и избыточной массой тела чаще страдают от других сопутствующих расстройств (синдром обструктивного апноэ сна, сахарный диабет, артериальная гипертензия,

дисфункция ЛЖ, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, увеличение левого предсердия) [15, 16]. Кроме того, согласно недавним клиническим исследованиям, избыточная масса тела способствует более быстрому переходу пароксизмальной формы ФП в постоянную [17], в то же время как по нашим данным, так и по данным других авторов у пациентов с постоянной формой ФП значительно выше риск тромбоза и тромбоэмболий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП [18].

В связи с большим распространением использования окклюдеров с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП особое внимание стали уделять форме УЛП. В 2010 г. Wang et al. разработали морфологическую классификацию ушка левого предсердия, систематизировав данные, полученные не только при проведении хирургических вмешательств, но и по результатам КТ и МРТ [11]. Было выделено четыре морфологические формы: 1) «куриное крыло»; 2) «флажок»; 3) «цветная капуста»; 4) «кактус». При дальнейшем изучении было выявлено, что пациенты с ушком левого предсердия в форме «куриного крыла» имеют наименьший риск формирования тромба и развития тромбоэмболических событий [15]. Di Biase et al. при детальном изучении морфологии и анатомии связали этот факт с меньшими размерами площади ушка левого предсердия [22]. Khurram et al. в своем исследовании уделили особое внимание трабекулярности ушка. Согласно их данным, морфологический тип ушка «куриное крыло» был ассоциирован с наименьшей трабекулярностью [23].

Наиболее распространенным в нашем исследовании был II морфологический тип ушка левого предсердия, он был выявлен в 66% случаев. Наименьшее количество пациентов (10,5%) имели III морфологический тип ушка. При оценке формы отмечалось равномерное распределение больных в каждой из выделенных групп: так, форма «цветная капуста» была выявлена у 31% пациентов, «флажок» — у 21%, «кактус» — также у 21%, а наименее распространенной в нашей исследовательской группе была форма «куриное крыло», выявленная у 17% больных. При корреляционном анализе формы ушка не имели статистической значимости в отношении риска развития тромбоэмболических событий.

Ограничения исследования

Ограничением для данного исследования является недостаточно репрезентативная выборка.

Заключение

По данным нашего исследования была выявлена достоверная корреляционная связь между толщиной ЭЖТ по данным МРТ с маркерами фиброза миокарда (MMP-9, TIMP-1) у пациентов с ФП без сопутствующей кардиальной патологии. Вероятно, повышение показателей MMP-9 и TIMP-1 является следствием провоспалительного влияния ЭЖТ на миокард ЛП и первоначальным признаком атриопатии, структурного и электрического ремоделирования предсердий даже у пациентов без сопутствующей ИБС и клапанной патологии.

В ходе поиска дополнительных критериев, ассоциированных с высокой вероятностью развития тромбоэмболических осложнений, при оценке риска по шкале CHA2DS2VASc статистически значимым являлось на-

личие в сумме 5 баллов и более ($p = 0,005$). Помимо общепринятых факторов риска, значимыми были следующие клинические и инструментальные параметры: возраст старше 50 лет ($p = 0,001$), ожирение ($p = 0,036$), постоянная форма ФП ($p = 0,003$), наличие феномена спонтанного контрастирования ($p = 0,03$), скорость кровотока в ушке левого предсердия менее 30 см/с ($p = 0,005$) по данным ЧП ЭхоКГ, объем ЛП ($p = 0,019$) и III морфологический тип УЛП ($p = 0,012$) по данным КТ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках комплексной темы ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России «Механизмы раз-

вития, электрофизиологические и нейрогуморальные предикторы злокачественных аритмий (ФП, ЖТ) и жизнеугрожающих состояний» № 115021210156.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.З. Голухова — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста; О.И. Громова, Н.И. Булаева — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; М.Г. Аракелян — сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014;129(23):2371–2379. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201>
- Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001884>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, et al. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):230–237. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.194>
- Брель Н.К., Коков А.Н., Масенко В.Л., Груздев О.В. Оценка эпикардального депо висцеральной жировой ткани с использованием магнитно-резонансной томографии // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2017. — № 2. — С. 98–99. [Brel' NK, Kokov AN, Masenko VL, Grudev OV. Ocenka epikardial'nogo depo visceral'noj zhirovoj tkani s ispol'zovaniem magnitno-rezonansnoj tomografii. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya*. 2017;2;98–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-2>
- Lee JJ, Yin X, Hoffmann U, et al. Relation of pericardial fat, intrathoracic fat, and abdominal visceral fat with incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.011>
- Latchamsetty R, Morady F. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clinics*. 2016;12(2):223–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.08.018>
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455–1490. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>
- Lacomis JM, Goitein O, Deible C, et al. Dynamic multidimensional imaging of the human left atrial appendage. *Europace*. 2007;9(12):1134–1140. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eum227>
- Wang Y, Di Biase L, Horton RP, et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(9):973–982. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>
- Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца // *Креативная кардиология*. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 262–272. [Goluhova EZ, Gromova OI, Arakelyan MG, et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(3):262–272. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272>
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, 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: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
- Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, et al. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study. *Heart Views*. 2010;11(3):103–108. doi: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.76801>
- Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace*. 2013;15(6):781–786. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus422>
- Asghar O, Alam U, Hayat SA, et al. Obesity, diabetes and atrial fibrillation; epidemiology, mechanisms and interventions. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):253–264. doi: <https://doi.org/10.2174/157340312803760749>
- Teresa SMT, Marion EB, Yoko M, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227–2233. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn324>
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1591–1602. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>
- Bejinaru AG, Härtel DU, Brockmeier J, et al. Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation: Systematic analysis of a single-center experience. *Herz*. 2016;41(8):706–714. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4423-7>
- Handke M, Harloff A, Hetzel A, et al. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants, and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation — a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1366–1372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.05.006>

21. Zhao Y, Ji L, Liu J, et al. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2016;6:27650. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27650>
22. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>
23. Khurram IM, Dewire J, Mager M, et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1843–1849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.09.065>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Аракелян Мари Генриковна, врач-кардиолог [*Mari G. Arakelyan*, Cardiologist]; **адрес:** 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [**address:** 135 Rublevskoye shosse, 121552, Moscow, Russia]; **e-mail:** mariarakelyan@gmail.com, **SPIN-код:** 9161-9888, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5089-0169>

Голухова Елена Зеликовна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Elena Z. Golukhova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** egolukhova@yahoo.com, **SPIN-код:** 9334-5672, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>

Булаева Наида Ибадулаевна, к.б.н., с.н.с., врач-кардиолог [*Naida I. Bulaeva*, MD, PhD in Biology, Senior Research Associate, Cardiologist]; **e-mail:** naida_bulaeva@yahoo.com, **SPIN-код:** 8979-7098, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5091-0518>

Громова Ольга Игоревна, к.м.н., н.с., врач-кардиолог [*Olga I. Gromova*, MD, PhD, Research Associate, Cardiologist]; **e-mail:** gromova3112@gmail.com, **SPIN-код:** 4715-1322, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0216-1372>