

Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И., Аракелян М. Г., Лифанова Л. С., Шляппо М. А., Александрова С. А., Макаренко В. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева»
Минздрава России, Москва

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ ПРОФИБРОГЕННЫХ МЕДИАТОРОВ

Ключевые слова: эпикардиальный жир, фибрилляция предсердий, маркеры фиброза миокарда, магнитно-резонансная томография.

Ссылка для цитирования: Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И., Аракелян М. Г., Лифанова Л. С., Шляппо М. А., Александрова С. А., Макаренко В. Н. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профибrogenных медиаторов. Кардиология. 2018;58(7):59–65.

РЕЗЮМЕ

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) обладает доказанной паракринной функцией, которая может быть ассоциирована с воспалительными и фиброзными изменениями миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) даже без структурных заболеваний сердца, хотя механизмы указанного феномена неясны. Цель исследования. Оценка взаимосвязи между клиническими данными, толщиной эпикардиального жира (ЭЖ) и фиброза левого предсердия (ЛП) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и биохимическими маркерами фиброза и воспаления у пациентов с неклапанной ФП без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС). Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов с различными формами ФП без клапанной патологии и ИБС с нормальными или умеренно увеличенными размерами ЛП. Средний возраст $50,8 \pm 13,9$ года; 19 (49%) мужчин. Выделены группы с изолированной ФП – иФП ($n=21$), ФП с артериальной гипертензией – АГ (ФП+АГ; $n=18$). Кроме того, пациенты разделены на группу с нормальными размерами ЛП ($<4,5$ см) – $n=29$ и группу с умеренно увеличенным ЛП ($\geq 4,5$ см) – $n=10$. Всем пациентам выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) с тканевым доплеровским исследованием и МРТ сердца с отсроченным контрастированием с вычислением объема фиброза миокарда ЛП и толщины перивентрикулярного эпикардиального жира. Оценивали уровень матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1), растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM). Результаты. Наиболее тесная корреляция между толщиной ЭЖТ и биомаркерами отмечалась с ММР-9 ($\tau=0,65$; Т критический – Ткр 0,16), TIMP-1 ($\tau=0,71$; Ткр 0,18) в группе иФП; и TGF- β_1 ($\tau=0,22$; Ткр 0,19) в общей группе. Процент фиброза миокарда ЛП по данным МРТ соотносился с уровнем TIMP-1 с наиболее сильной связью в группе иФП ($\tau=0,72$; Ткр 0,21). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между массой миокарда по данным МРТ и TGF- β_1 у пациентов с ЛП $<4,5$ см ($\tau=0,92$; Ткр 0,14) и у пациентов с ЛП $\geq 4,5$ см ($\tau=0,81$; Ткр 0,24), а также с sICAM в группе иФП ($\tau=0,82$; Ткр 0,16). Выявлена корреляция между E/e' по данным ЭхоКГ и ММР-9, TIMP-1 у пациентов с иФП ($\tau=0,65$; Ткр=0,16 и $\tau=0,56$; Ткр=0,21 соответственно), а с TGF- β_1 максимально у пациентов с ЛП $<4,5$ см ($\tau=0,57$; Ткр 0,14). Среди клинических факторов масса тела пациентов была слабо ассоциирована с толщиной ЭЖ ($\tau=0,33$; Ткр=0,26). Выводы. Толщина ЭЖ и доля фиброза миокарда по данным МРТ достоверно связаны с маркерами фиброза миокарда (ММР-9, TIMP-1, TGF- β_1) у пациентов с ФП без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Повышение уровня ММР-9 и TIMP-1 в плазме крови связано с диастолической дисфункцией ЛЖ у пациентов с ФП, что можно рассматривать как первоначальные признаки кардиомиопатии предсердий даже у пациентов с неклапанной ФП без сопутствующей ИБС и нормальным или умеренно увеличенным ЛП.

Golukhova E. Z., Gromova O. I., Bulaeva N. I., Arakelyan M. G., Lifanova L. S., Shlyappo M. A., Alexandrova S. A., Makarenko V. N.

A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

EPICARDIAL FAT AND ATRIAL FIBRILLATION: THE ROLE OF PROFIBRINOGENIC MEDIATORS

Keywords: epicardial fat; atrial fibrillation; myocardial fibrosis markers; magnetic resonance tomography.

For citation: Golukhova E. Z., Gromova O. I., Bulaeva N. I., Arakelyan M. G., Lifanova L. S., Shlyappo M. A., Alexandrova S. A., Makarenko V. N. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogenic Mediators. Kardiologia. 2018;58(7):59–65.

SUMMARY

Background. Epicardial adipose tissue (EAT) has certain paracrine functions, which could be associated with proinflammatory and fibrotic changes in myocardium even in patients without structural heart disease but with atrial fibrillation (AF). Purpose: to evaluate interrelationship between clinical data, parameters of tissue Doppler imaging (TDI), EAT thickness estimated by magnetic resonance

imaging (MRI), and biochemical markers of fibrosis and inflammation in patients with nonvalvular AF without concomitant ischemic heart disease (IHD). *Materials and Methods.* We included in this study 39 AF patients without valvular pathology or IHD with normal or moderately increased left atrial (LA) dimension (mean age 50.8 ± 13.9 years, 49% men). The following groups were distinguished for analysis: with idiopathic AF (iAF group, $n=21$); with AF and arterial hypertension (AF+AH group, $n=18$); with normal (<4.5 cm) ($n=29$), and with slightly enlarged (≥ 4.5 cm) LA dimensions ($n=10$). Besides standard ECG and echocardiography (ECHO), all patients underwent TDI and cardiac MRI with late gadolinium enhancement (LGE). Periventricular EAT thickness and LA fibrosis were calculated by MRI. Examination also included measurement of levels of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), and soluble intercellular adhesion molecule (sICAM). *Results.* Most close correlations were found between EAT thickness and levels of the following biomarkers were found to closest: MMP-9 ($\tau=0.65$; Tcr=0,16), TIMP-1 ($\tau=0.71$; Tcr=0,18) in iAF group; and TGF- β_1 ($\tau=0.22$; Tcr=0.19) in the whole group. The LA fibrosis (%) was associated with TIMP-1 with strongest correlation in iAF group ($\tau=0.72$; Tcr 0.21). Myocardial mass was significantly associated with TGF- β_1 in the group with LA <4.5 cm ($\tau=0.92$, Tcr 0.14), and with LA ≥ 4.5 cm ($\tau=0.81$, Tcr 0.24). E/e' by TDI correlated with levels of MMP-9 and TIMP-1 ($\tau=0.65$, Tcr=0.16, and $\tau=0.56$, Tcr=0.21, respectively), and with TGF- β_1 being closest in the group with LA <4.5 cm ($\tau=0.57$; Tcr 0,14). Among clinical factors body mass was slightly associated with EAT ($\tau=0.33$, Tcr=0.26). *Conclusion.* The EAT and LA fibrosis by LGE MRI is significantly associated with markers of fibrosis (MMP-9, TIMP-1, TGF- β_1) in patients with AF without structural heart disease. Elevation of MMP-9 and TIMP-1 levels are associated with LV diastolic dysfunction in these patients, what can reflect initial signs of atrial cardiomyopathy even in patients with nonvalvular "nonischemic" AF with normal or slightly enlarged LA.

Наличие патологического субстрата и триггерных механизмов является ключевым условием для формирования любого вида устойчивых аритмий, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Помимо изменений в размерах левого предсердия (ЛП), выраженности его фиброза, признаков воспаления, жировая инфильтрация добавлена в перечень факторов, ассоциируемых с развитием ФП [1].

Согласно последним мета-анализам популяционных исследований, индекс массы тела (ИМТ) имеет безусловное значение для развития ФП [2]. Так, мета-анализ, включавший более 600 тыс. участников из 51 популяционного исследования, показал, что ожирение повышает риск как впервые выявленной, так и послеоперационной ФП [3]. Тем не менее больший научный интерес представляет объем эпикардиального жира – особого депо жировой ткани, находящегося в непосредственной близости к миокарду. Так, при компьютерной томографии у 2135 индивидумов общий объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) был ассоциирован с наличием ФП, а увеличение данного значения на 1 стандартное отклонение повышало отношение рисков развития ФП в 2,6 раза [4].

Данная взаимосвязь объясняется выраженными паракринным и провоспалительным эффектами ЭЖТ, «окутывающей» предсердия и желудочки сердца. Эти эффекты реализуются за счет продукции адипокинов, хемокинов, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, в том числе активина А – белка группы трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1), которые могут легко проникать в близлежащий миокард, вызывая воспаление и фиброз [5, 6]. Таким образом, при формировании провоспалительного статуса, опосредованного висцеральной жировой тканью, разрастается внеклеточный матрикс и экспрессируются коллагеновые волокна в миокарде. Профиброгенным эффектом обладают также такие биологически активные молекулы, как матриксные металлопротеиназы (ММП), а также их тканевые ингибиторы (ТИМП), изучение роли которых

во взаимосвязи толщины ЭЖ с развитием ФП представляется основной задачей настоящего исследования [7].

Следует отметить, что представление о наличии такой эволюции жировой ткани до финальной стадии – фиброза носит достаточно спекулятивный характер и нуждается в дальнейших доказательствах. По результатам исследования Р. Наемтс и соавт. [8], выявлена взаимосвязь между персистирующей ФП и жировой инфильтрацией миокарда с последующим замещением фиброзной тканью, что приводит к эпи-эндокардиальной электрической диссоциации. Исследование проведено на биопсийном материале 92 пациентов с ФП, подвергшихся операции на открытом сердце, а также подтверждено в эксперименте – при магнитно-резонансном исследовании сердца овец с ФП. При гистологическом исследовании образцов фиброзно-жировых инфильтратов было выявлено наличие лимфоцитов, большинство из которых составили цитотоксичные Т-клетки CD8+, что подтверждает воспалительную природу исследуемых участков. Более того, фиброзно-жировые инфильтраты служат источником активина А, который участвует в активации ионных каналов кардиомиоцитов, что также способствует электрической гетерогенности миокарда [9].

Цель нашего исследования заключалась в изучении взаимосвязи толщины ЭЖ и степени фиброза миокарда ЛП по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с уровнем профиброгенных и провоспалительных маркеров у пациентов с неклапанной ФП.

Материалы и методы

В исследование были последовательно включены 39 пациентов с различными формами неклапанной ФП, без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), которым выполняли МРТ миокарда с отсроченным контрастированием. Обследование и лечение пациентов проводилось в ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России в период с января 2014 г. по ноябрь 2016 г.

Критерии включения в исследование: наличие различных форм ФП – пароксизмальной, персистирующей или постоянной, оптимальная антикоагулянтная терапия (большинство пациентов находились на терапии антагонистами витамина К).

Критерии исключения: ИБС, клапанные пороки сердца (в том числе митральная недостаточность III степени), ранее перенесенные операции на сердце (в том числе радиочастотная абляция – РЧА), сниженная фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет (СД), дисфункция щитовидной железы.

Информированное согласие пациентов на участие в исследование получено. Дизайн и протокол исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Пациенты были разделены на 2 основные группы: 1-я – изолированная или идиопатическая ФП – иФП (n=21); 2-я – ФП с сопутствующей артериальной гипертензией – АГ (n=18). Кроме того, выделены группы пациентов с нормальными размерами ЛП <4,5 см (n=29) по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и с расширенным ЛП $\geq 4,5$ см (n=10). Размер ЛП в последней группе составлял от 4,5 до 5,8 см. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводили стандартное обследование, включавшее электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ трансторакальным датчиком S5–1 (2–4 МГц).

МРТ с отсроченным контрастированием выполнено на всем 39 пациентам при помощи томографа с введе-

нием гадолинийсодержащего контрастного вещества. Исследование выполняли с помощью последовательности 3D FLASH с фронтальным сбором данных на одной задержке дыхания (80 срезов толщиной 1,4 мм, интервал между срезами 20% от толщины среза, TE 1,13 мс, α – 30°, TR 3,17 мс; FOV read 340 мм · FOV phase 100%; матрица изображения 384 · 90%) на фоне внутривенного введения контрастного вещества в объеме 0,2 ммоль/кг со скоростью 3 мл/с и последующего введения 0,9% раствора натрия хлорида в объеме 15–20 мл. В раннюю (3 мин) и позднюю (15–20 мин) отсроченные фазы контрастирования производили сканирование по короткой оси от верхушки до основания сердца в течение одной задержки дыхания (в среднем 8 срезов); по 4- и 2-камерной осям производили 6 срезов с использованием импульсных последовательностей: TurboFisp-IR (быстрая фазово-чувствительная инверсия – восстановление последовательности PSIR) и IR-Flash 3D. Толщина среза 8 мм; интервал между срезами – 25% от толщины среза; TE 1,1 мс, α – 40°, TR в среднем 853 мс и зависит от частоты сердечных сокращений. Сканирование проводили в аксиальной плоскости, включая в область сканирования весь объем ЛП с использованием импульсной последовательности 3D IR-Flash, свободное дыхание с использованием респираторной навигации, электрокардиографической навигации, толщина срезов 2,5 мм, TR 260 мс, TE минимальное, время инверсии (TI) от 230 до 350 мс. Использовали метод параллельного создания изображений (iPAT), основанный на k-пространстве (GRAPPA) с фактором 2 (рис. 1). Анализ изображений выполняли при помощи специализированного пакета программ для обработки кардиоизображений Q-MASS и Argus. Основные расчетные показатели представлены в табл. 2.

Образцы периферической венозной крови для лабораторного анализа брали утром натощак в день посту-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Общая группа (n=39)	Изолированная ФП (n=21)	Группа ФП и АГ (n=18)	p	Группа ЛП <4,5 см (n=29)	Группа ЛП $\geq 4,5$ см (n=10)	p
Возраст, годы	50,8 $\pm$ 13,9	45,2 $\pm$ 14,4	59,2 $\pm$ 6,8	<0,001	47,8 $\pm$ 14,5	59,6 $\pm$ 7,4	0,328
Мужской пол	19 (49%)	13 (62%)	3 (16%)	0,933	14 (48%)	5 (50%)	0,999
ИМТ, кг/м ²	27,0 $\pm$ 3,0	26,8 $\pm$ 2,8	29,0 $\pm$ 2,6	0,009	26,8 $\pm$ 3,2	28,9 $\pm$ 2,2	0,754
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	7 (18%)	2 (10%)	4 (22%)	<0,001	4 (14%)	3 (30%)	0,582
АГ	14 (36%)	0	18 (100%)	0,934	11 (38%)	3 (30%)	0,181
Ишемический инсульт в анамнезе	1 (3%)	1 (5%)	0	0,127	0	1 (10%)	0,789
ФП							
пароксизмальная	22 (56%)	16 (76%)	6 (33%)	0,590	21 (72%)	1 (10%)	0,312
персистирующая	13 (33%)	3 (14%)	6 (33%)	0,688	8 (28%)	5 (50%)	0,312
Постоянная	4 (10%)	2 (10%)	2 (11%)	0,371	0	4 (40%)	0,999
Длительность анамнеза ФП, годы	6,0 $\pm$ 5,0	6,0 $\pm$ 6,0	6,0 $\pm$ 4,0	0,34	5,0 $\pm$ 3,6	9,0 $\pm$ 8,5	0,158

Здесь и в табл. 2: 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. Курсивом отмечены статистически значимые различия.

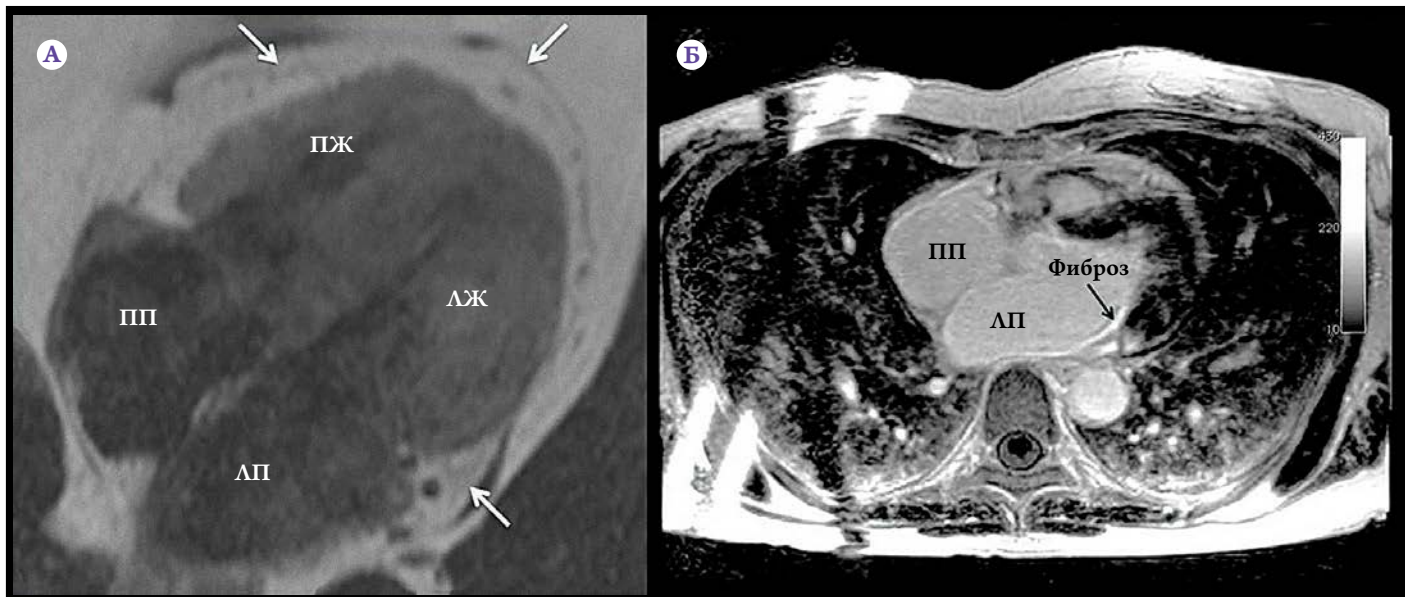


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма миокарда с отсроченным контрастированием.

А – эпикардальная жировая ткань – указана стрелками перед правым желудочком, за левой АВ-бороздой и верхушкой сердца; Б – фиброз миокарда ЛП, указан стрелкой. ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; АВ – атриовентрикулярный.

пления в стационар до проведения инвазивных процедур. Пробы центрифугировали при комнатной температуре на скорости 3000 оборотов в течение 10 мин. Полученную сыворотку или плазму отделяли и замораживали при температуре -40°C . Образцы размораживали непосредственно перед проведением анализа. Были определены следующие показатели: матриксные металлопротеиназы (MMP-2, -9); тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1); трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1); растворимая молекула межклеточной адгезии (sICAM); использовали наборы eBioscience. Все исследования образцов проводили с помощью набо-

ров для количественного анализа в сыворотке или плазме методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием конкурентного связывания согласно инструкциям производителя.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ MATLAB 2010b. Для количественных параметров были вычислены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD); для качественных данных рассчитаны частоты (%). Статистический анализ различий между изучаемыми группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Манна–Уитни с поправ-

Таблица 2. Данные МРТ с отсроченным контрастированием: объемные характеристики, доля фиброза ЛП, толщина ЭЖТ

Показатель	Общая группа (n=39)	Изолированная ФП (n=21)	Группа ФП+АГ (n=18)	p	Группа ЛП <4,5 см (n=29)	Группа ЛП $\geq 4,5$ см (n=10)	p
Индекс ЛП (переднезадний), см/м ²	2,28 $\pm$ 0,40	2,20 $\pm$ 0,40	2,4 $\pm$ 0,4	0,731	2,23 $\pm$ 0,39	2,42 $\pm$ 0,43	0,016
Индекс ЛП (медио-латеральный), см/м ²	2,95 $\pm$ 0,45	2,80 $\pm$ 0,38	3,17 $\pm$ 0,47	0,866	2,85 $\pm$ 0,38	3,19 $\pm$ 0,54	<0,001
Объем митральной регургитации, мл	8,7 $\pm$ 8,5	8,6 $\pm$ 7,5	8,8 $\pm$ 10,2	0,991	8,2 $\pm$ 7,0	10,4 $\pm$ 13,1	0,127
Объем фиброза ЛП, %	17,0 $\pm$ 7,8	16,4 $\pm$ 8,1	17,8 $\pm$ 7,6	0,297	16,5 $\pm$ 6,9	18,1 $\pm$ 10,3	0,591
КДО ЛЖ, мл	115,0 $\pm$ 30,6	123,4 $\pm$ 29,7	102,6 $\pm$ 28,6	0,932	118,3 $\pm$ 30,7	105,8 $\pm$ 30	0,229
ФВ ЛЖ, %	67,0 $\pm$ 8,6	66,4 $\pm$ 8,1	68 $\pm$ 9,6	0,546	68,3 $\pm$ 8,6	63,4 $\pm$ 8,2	0,679
ЭЖ по передней стенке ЛЖ	30 (77%)	18 (86%)	12 (67%)	0,525	22 (76%)	8 (80%)	0,859
ЭЖ верхушки ЛЖ	24 (62%)	13 (62%)	11 (61%)	0,885	19 (66%)	5 (50%)	0,543
ЭЖ по боковой стенке ЛЖ	7 (18%)	3 (14%)	4 (22%)	0,672	5 (17%)	2 (20%)	0,885
Толщина ЭЖ, мм							
• по передней стенке ЛЖ	5,2 $\pm$ 2,6	5,3 $\pm$ 2,7	5,0 $\pm$ 2,6	0,625	5,3 $\pm$ 2,9	4,8 $\pm$ 2,0	0,625
• верхушка ЛЖ	3,9 $\pm$ 3,0	3,7 $\pm$ 3,1	4,3 $\pm$ 2,9	0,838	4,2 $\pm$ 2,8	3,2 $\pm$ 3,5	0,781
• боковая стенка ЛЖ	0,75 $\pm$ 1,5	0,7 $\pm$ 1,45	0,8 $\pm$ 1,5	0,468	0,7 $\pm$ 1,4	0,9 $\pm$ 1,6	0,946
Масса миокарда ЛЖ, г	95 $\pm$ 26,6	94,9 $\pm$ 28,6	95,5 $\pm$ 24,2	0,917	91,4 $\pm$ 27,7	108,1 $\pm$ 18,6	0,262

МРТ – магнитно-резонансная томография; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ЭЖ – эпикардальный жир. Курсивом отмечены статистически значимые различия.

Таблица 3. Маркеры фиброза миокарда в общей группе больных (n=39)

Показатель	Значение
ММР-9, нг/мл	442 (22,5; 4137,5)
ТИМР-1, пг/мл	51,5 (67,5; 141,6)
TGF- β_1 , пг/мл	1329,3 (961; 2114)
sICAM, нг/мл	297,2 (142; 801,2)

Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентиля. ММР – металлопротеиназа-9; ТИМР-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа; TGF- β_1 – трансформирующий фактор роста β_1 ; sICAM – растворимая молекула межклеточной адгезии.

кой Йетса для количественных данных и критерием χ^2 и точным критерием Фишера для качественных. Различия между анализируемыми признаками считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между двумя ранговыми статистически значимыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Кендалла. При этом силу связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендалла (τ): связь сильная – при $\tau > 0,7$; связь средняя – при $0,5 < \tau < 0,69$; связь умеренная – при $0,30 < \tau < 0,49$; связь слабая – при $0,20 < \tau < 0,29$; связь очень слабая – при $\tau < 0,19$. Если $\tau > T$ критического (Ткр), то принимается решение о статистической значимости рангового коэффициента корреляции Кендалла.

Результаты

По данным МРТ с отсроченным контрастированием, объем фиброза в миокарде ЛП в среднем в общей группе составил $17,0 \pm 7,8\%$, несколько ниже – в группах с иФП ($16,4 \pm 8,1\%$) и нормальными размерами ЛП ($16,5 \pm 6,9\%$). Наибольший процент фиброза регистрировался в группе с увеличенными размерами ЛП – $18,1 \pm 10,3\%$ (см. табл. 2).

По данным МРТ, у 67 (86%) пациентов отмечалось накопление эпикардального жира по передней стенке ЛЖ, несколько меньше в области верхушки ЛЖ (62% в общей группе), накопление эпикардального жира по боковой стенке ЛЖ отмечено реже (14–22%). Средняя толщина ЭЖ также оказалась максимальной в области передней стенки ЛЖ и наименьшей – по боковой стенке ЛЖ (см. табл. 2).

Данные лабораторного исследования представлены в табл. 3.

При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь толщины ЭЖ по данным МРТ со следующими лабораторными показателями: ММР-9, ТИМР-1, TGF- β_1 . Так, в группе с иФП отмечена корреляция толщины ЭЖ с ММР-9 ($\tau = 0,65$; Ткр 0,16). Корреляция толщины ЭЖ с ТИМР-1 прослеживалась во всех исследуемых группах, но наиболее сильная в группе иФП ($\tau = 0,71$; Ткр 0,18; табл. 4). Слабая корреляция с TGF- β_1 отмечена в общей группе и группе с небольшими размерами ЛП ($\tau = 0,22$; Ткр 0,19 и $\tau = 0,36$; Ткр 0,25 соответственно). Кроме того, толщина

ЭЖ коррелировала с массой тела в группе с иФП, однако связь была незначительной по силе ($\tau = 0,33$; Ткр 0,26).

Кроме того, выявлена взаимосвязь фиброза ЛП по данным МРТ с уровнем ТИМР-1 в каждой из исследуемых групп, за исключением группы ФП+АГ, с максимальной корреляцией среди пациентов с иФП ($\tau = 0,72$; Ткр 0,21). Корреляция уровня TGF- β_1 с фиброзом миокарда ЛП по данным МРТ с контрастированием прослеживалась, но не была статистически значимой.

Следует отметить выраженную взаимосвязь массы миокарда ЛЖ по данным МРТ с уровнем TGF- β_1 (см. табл. 4) у пациентов как с небольшими, так и увеличенными размерами ЛП ($\tau = 0,92$; Ткр 0,14 и $\tau = 0,81$; Ткр 0,24 соответственно). Масса миокарда также коррелировала с уровнем sICAM-1 ($\tau = 0,82$; Ткр 0,16).

Отмечена взаимосвязь между эхокардиографическим показателем диастолической дисфункции (Е/е') с ММР-9 в группах с иФП и с небольшими размерами ЛП; с уровнем ТИМР-1 в общей группе и среди пациентов с иФП; с уровнем TGF- β_1 у пациентов с ЛП $< 4,5$ см и менее выраженная взаимосвязь – у пациентов с расширенным ЛП (см. табл. 4).

Обсуждение

Наиболее валидным и точным методом для определения ЭЖ является, как полагают, метод МРТ, который мы использовали в своем исследовании [3]. В работе F. Moorkaam и соавт., анализирующей связь между висцеральным ожирением, а именно ЭЖ по данным ЭхоКГ с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, авторы отмечают, что толщина последнего более 5 мм была связана с увеличением ЛП, снижением ФВ ЛЖ и диастолической дисфункцией [10]. По данным авторов, не было выявлено достоверных корреляций ЭЖ с наличием СД, систолической АГ и нарушениями липидного состава крови. В нашем исследовании подобной связи так же не отмечено. Статистически значимая корреляция небольшой силы отмечена только для ЭЖ и массы тела больных.

Несмотря на то что в большинстве исследований (в том числе в нашем) исследуют перивентрикулярный жир, что технически легче, периатриальный жир, как полагают некоторые авторы, имеет особое значение в развитии ФП, прежде всего из-за своей непосредственной близости к предсердиям. Еще более убедительные объяснения этого феномена «большой патогенности» периатриального жира связаны с генетическим анализом и выявлением его уникальных транскрипционных характеристик, выявляющих помимо провоспалительных свойств, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и протромбогенного статуса, специфические особенности оксидативного фосфорилирования мышечных сокращений и строения кальциевых каналов.

Таблица 5. Корреляции данных МРТ с отсроченным контрастированием и эхокардиографии с биохимическими маркерами

Параметр	Общая группа (n=39)	Группа иФП (n=21)	Группа ФП+АГ (n=18)	Группа ЛП <4,5 см (n=29)	Группа ЛП ≥4,5 см (n=10)
ЭЖ по передней стенке ЛЖ, мм	TIMP-1 ($\tau=0,50$; Ткр 0,15) TGF- β_1 ($\tau=0,22$; Ткр 0,19)	TIMP-1 ($\tau=0,71$; Ткр 0,18) ММР-9 ($\tau=0,65$; Ткр 0,16) Вес тела ($\tau=0,33$; Ткр 0,26)	TIMP-1 ($\tau=0,26$; Ткр 0,23)	TIMP-1 ($\tau=0,4$; Ткр 0,2) TGF- β_1 ($\tau=0,36$; Ткр 0,25)	TIMP-1 ($\tau=0,39$; Ткр 0,24)
Фиброз ЛП, %	TIMP-1 ($\tau=0,47$; Ткр 0,16)	TIMP-1 ($\tau=0,72$; Ткр 0,21)	Нет данных	TIMP-1 ($\tau=0,43$; Ткр 0,15)	TIMP-1 ($\tau=0,36$; Ткр 0,25)
Масса миокарда, г	Нет данных	sICAM-1 ($\tau=0,82$; Ткр 0,16) TGF- β_1 ($\tau=0,29$; Ткр 0,2)	Нет данных	TGF- β_1 ($\tau=0,92$; Ткр 0,14)	TGF- β_1 ($\tau=0,81$; Ткр 0,24)
Е/е'	TIMP-1 ($\tau=0,29$; Ткр 0,15)	TIMP-1 ($\tau=0,56$; Ткр 0,21) ММР-9 ($\tau=0,65$; Ткр 0,16)	Нет данных	TGF- β_1 ($\tau=0,57$; Ткр 0,14) ММР-9 ($\tau=0,64$; Ткр 0,14)	TGF- β_1 ($\tau=0,38$; Ткр 0,21)

Ткр – Т критический; иФП – изолированная фибрилляция предсердий; ФП+АГ – фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией; ЛП – левое предсердие; ММР-2, -9 – матриксные металлопротеиназы-2 и -9; TIMP-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; TGF- β_1 – трансформирующий фактор роста β_1 . ЭЖ – эпикардиальный жир; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек.

Экспериментальное исследование, проведенное N. Venteclef и соавт. [9], доказывает профиброгенные свойства ЭЖТ. Авторы получили биоптат ЭЖ и подкожного жира у 39 пациентов во время операции на сердце. Биоптаты тестировались в культуре клеток предсердия крысы. Был доказан профиброгенный эффект ЭЖ, в отличие от подкожного жира. Кроме того, при помощи цитометрического анализа доказана способность ЭЖТ секретировать различные биологически активные вещества, в частности: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MMP-1, -8 и -9, активин А – белок семейства TGF- β_1 . Секреция всех этих факторов была достоверно выше именно в ЭЖ. Подобный экспериментальный опыт чрезвычайно интересен и заставляет задуматься о клиническом подтверждении этих находок. Наше исследование позволило выявить взаимосвязь между наличием и степенью выраженности ЭЖ и уровнем профиброгенных маркеров в плазме крови.

Таким образом, связь ЭЖ с развитием ФП можно объяснить, во-первых, за счет механических факторов структурного и электрического ремоделирования предсердий и, во-вторых, за счет паракринных провоспалительных влияний и оксидативного стресса. В качестве пусковых механизмов могут выступать также модуляция активности ганглионарных сплетений, «утопленных» в ЭЖТ, и диастолическая дисфункция, связанная с механической компрессией предсердия. Однако какими бы ни были структурно-функциональные механизмы этих отношений, считается установленным, что избыточное накопление эпикардиального жира является фактором риска развития и тяжести аритмии. По данным ряда авторов, этот параметр сохраняет свое влияние даже при поправке на другие факторы риска и показатели ИМТ, а также ассоциирован с риском рецидива ФП после РЧА [11, 12]. При этом в более позднем исследовании J.J. Lee и соавт., включавшем 2135 участников, наблюдавшихся в течение 9,7 года, количество перикардиального и внутригрудного жира, рассчитанное по данным КТ, в отношении развития ФП теряло прогностическую

значимость после поправки на ИМТ [4]. Более того, у больных без ФП увеличивающийся объем внутрисердечных жировых инфильтратов был независимо и достоверно связан с 10-летним риском развития ФП по шкале ARIC [13].

Исследования, посвященные изучению влияния маркеров фиброза и воспаления на тяжесть ФП, в том числе возврата аритмии после операции, продолжают до сих пор [14–16]. Наиболее перспективными в этом отношении представляются активин-А, профибротическое влияние которого ранее доказано в отношении фиброза печени, и матриксные металлопротеиназы. Большинство исследований в данной области в настоящее время являются экспериментальными, число клинических наблюдений невелико в силу разных, в том числе технических, причин. Тем не менее клиническое подтверждение данных наблюдений чрезвычайно важно и интересно, хоть и имеет ряд ограничений. Так, в качестве ограничений нашего исследования можно назвать небольшое число пациентов и анализ перивентрикулярной, а не периатриальной ЭЖТ. Преимуществом исследования является использование наиболее валидизированной методики исследования эпикардиального жира – МРТ.

Заключение

Толщина эпикардиального жира, по данным магнитно-резонансной томографии, у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий ассоциирована с уровнем профиброгенных маркеров крови, таких как тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1), металлопротеиназа-9 (MMP-9), трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1). Уровень TIMP-1 ассоциирован с долей фиброза левого предсердия, а растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM) и TGF- β_1 – с массой миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Уровень профиброгенных факторов ассоциирован

с основным показателем диастолической дисфункции левого желудочка – E/e' . Все эти ассоциативные связи можно рассматривать как первоначальные признаки кардиомиопатии предсердий даже у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий без сопутствующей ишемической болезни сердца и нормальными или умеренно увеличенными размерами левого предсердия. В то же время индекс массы тела не был ассоциирован с уровнем

биохимических маркеров фиброза и толщиной эпикардального жира, а масса тела пациентов имела незначительную связь с толщиной эпикардального жира.

Статья опубликована при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований «Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий» (№ 14. Z50.31.0026).

Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии

Голухова Е. З. – д. м. н., акад. РАН, руков. отделения.

Громова О. И. – к. м. н., кардиолог, н. с. отделения.

Булаева Н. И. – к. биол. н., кардиолог, ст. н. с. отделения.

Аракелян М. Г. – н. с., аспирант отделения.

Лифанова Л. С. – ординатор отделения.

Рентген-диагностического отдел

Шляппо М. А. – рентгенолог, аспирант.

Александрова С. А. – к. м. н., ст. н. с. отдела.

Макаренко В. Н. – д. м. н., проф., руков. отдела.

E-mail: gromova3112@gmail.com

Information about the author:

A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Olga Gromova – MD, PhD.

E-mail: gromova3112@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fabritz L., Guasch E., Antoniadis C. et al. Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nature Rev Cardiol* 2016;13:230–237.
2. Wong Ch., Ganesan A., Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications and future directions. *Eur Heart J* 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw045.
3. 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;3:139–152.
4. Lee J.J., 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.011>.
5. Latchamsetty R., Morady F. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clinics* 2016;12 (2):223–233.
6. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016. doi:10.1093/europace/euw161.
7. Zholbaeva A. Z., Tabina A. E., Golukhova E. Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: “ideal” marker searching. *Kreativnaya kardiologiya* 2015;2:40–53. Russian (Жолбаева А. З., Табина А. Е., Голухова Е. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология* 2015;2:40–53).
8. Haemers P., Hamdi H., Guedj K. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38:53–56.
9. 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.
10. Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S. et al. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views* 2010;11 (3):103–108.
11. Wong C.X., Abed H.S., Molaei P. et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745–1751.
12. Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J. et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:345e350.
13. Tereshenko L., Rizzi P., Newton N. et al. Infiltrated atrial fat characterizes underlying atrial fibrillation substrate in patients at risk as defined by ARIC atrial fibrillation risk score. *Int J Cardiol* 2014;172:196–201.
14. Mukherjee R., Akar J.G., Wharton J.M. et al. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6 (4):528–535.
15. Rosenberg M.A., Maziarz M., Tan A.Y. et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2014;167 (5):723–728.
16. Boixel C., Fontaine V., Rucker-Martin C. et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat *J Am Coll Cardiol* 2003;42:336–344.

Поступила 23.07.18 (Received 23.07.18)