

Апарина О. П.¹, Стукалова О. В.¹, Пархоменко Д. В.², Миронова Н. А.¹,
Стразденъ Е. Ю.¹, Терновой С. К.^{1,3}, Голицын С. П.¹

¹«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, здоровые лица, структурное ремоделирование, фиброз левого предсердия, магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием, моделирование сердца.

Ссылка для цитирования: Апарина О. П., Стукалова О. В., Пархоменко Д. В., Миронова Н. А., Стразденъ Е. Ю., Терновой С. К., Голицын С. П. Структурно-функциональные характеристики левого предсердия у здоровых добровольцев и пациентов с фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии сердца. Кардиология. 2017;57(9):5–13.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка структурно-функциональных характеристик левого предсердия с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у здоровых добровольцев (ЗД) и пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Материалы и методы. В исследование включены 53 больных ФП и 23 ЗД, сопоставимых по возрасту. У 28 больных ФП не обнаружено признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы, 25 больных ФП страдали гипертонической болезнью (ГБ). Всем лицам, включенным в исследование, была проведена МРТ сердца в кинорежиме для оценки объемов и функции камер сердца: конечный диастолический объем (КДО) левого предсердия (ЛП), фракция выброса (ФВ) ЛП, диастолический индекс (ДИ) левого желудочка (ЛЖ). МРТ с отсроченным контрастированием проводили через 15–20 мин после введения гадоверсетамида. Использовали градиент-эхо МР-импульсную последовательность высокого разрешения с подавлением сигнала от здорового миокарда и жировой ткани. На полученных изображениях с отсроченным контрастированием контуры миокарда ЛП обводили в полуавтоматическом режиме. Фиброз предсердий выявляли при помощи разработанной авторами оригинальной программы LGE Heart Analyzer. Количественные проявления фиброза были рассчитаны автоматически как выраженная в процентах объемная доля миокарда, накопившего контрастный препарат. Результаты. Группы ЗД и ФП различались по КДО ЛП (59 [54; 78] мл и 79 [65,5; 86,6] мл соответственно; $p=0,043$) и ФВ ЛП (56,1 [49; 63,2] % и 44,5 [34,5; 54,5] % соответственно; $p=0,03$). У ЗД было выявлено фиброзное поражение ЛП, достоверно менее выраженное, чем при ФП (0,7 [0,05; 3,5] % и 9,1 [1,7; 18] %; $p<0,001$). В группе ЗД немногочисленные фиброзные очаги располагались чаще всего в нижних отделах задней стенки ЛП. В группе ФП зоны фиброза ЛП располагались преимущественно вокруг устьев легочных вен. У ЗД факторами, коррелировавшими с долей фиброза, были КДО ЛП ($r=0,4$; $p=0,04$), возраст ($r=0,66$; $p<0,001$) и ДИ ЛЖ ($r=-0,5$; $p=0,015$). Выраженность фиброза ЛП у больных ФП коррелировала с КДО ЛП ($r=0,37$; $p<0,001$), ФВ ЛП ($r=-0,4$; $p<0,001$) и степенью АГ ($r=0,35$; $p=0,01$). Выводы. Среди ЗД может быть выявлен фиброз миокарда ЛП малой выраженности с преимущественной локализацией в области задней стенки ЛП, примыкающей к кольцу митрального клапана. Пациенты с ФП характеризуются расширением полости ЛП наряду со снижением его сократимости, а также достоверно более выраженным по сравнению со ЗД очаговым фиброзом миокарда ЛП, располагающимся чаще всего в области устьев легочных вен.

Aparina O. P.¹, Stukalova O. V.¹, Parkhomenko D. V.², Mironova N. A.¹,
Strazdenj E. Yu.¹, Ternovoy S. K.^{1,3}, Golitsyn S. P.¹

¹Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE LEFT ATRIUM IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: DATA OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Keywords: atrial fibrillation; healthy subjects; structural remodeling; left atrial fibrosis; late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging; heart modelling

For citation: Aparina O. P., Stukalova O. V., Parkhomenko D. V., Mironova N. A., Strazdenj E. Yu., Ternovoy S. K., Golitsyn S. P. Structural and Functional Properties of the Left Atrium in Healthy Volunteers and Patients With Atrial Fibrillation: Data of Magnetic Resonance Imaging. Kardiologiia. 2017;57(9):5–13.

SUMMARY

Background. In the recent years, there has been an increasing number of publications postulating that data on left atrial (LA) structure obtained by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging (LGE MRI) can improve the management of patients with atrial fibrillation (AF). At the same time, similar data regarding healthy LA myocardium is limited. **Aim.** To assess structural and functional properties of LA in healthy volunteers (HV) using cardiac magnetic resonance (CMR) (including LGE MRI); to compare these properties in patients with AF and HV. **Materials and methods.** We included in this study 53 patients with AF (28 without signs of cardiovascular disease, 28 with hypertension) and 23 HV of similar age. All enrolled persons underwent MRI. Cine-MRI was used to assess end diastolic volume of LA (LA EDV), LA ejection fraction (LA EF), left ventricular diastolic index (LV DI). High resolution LGE MRI was performed 15–20 min after gadoversetamide injection using IR 3D gradient echo pulse sequence with fat saturation (TI 290–340 ms, TE 2.44 ms, TR 610–1100ms). On obtained images LA was segmented semiautomatically. LA fibrosis quantification was performed using developed software LGE Heart Analyzer. The extent of fibrosis was represented as percent of LA myocardium volume. Fibrosis location was determined on reconstructed rotating 3D LA model. **Results.** Compared with patients HV had lower LA EDV (59 [54; 78] ml and 79 [65.5; 86.6] ml, $p=0.043$, respectively), higher LA EF (56.1 [49; 63.2] % and 44.5 [34.5; 54.5] %, $p=0.03$, respectively), and lower extent of LA fibrosis (0.7 [0.05; 3.5] % and 9.1 [1.7; 18] %, $p<0.001$). In HV sparse foci of fibrosis were located predominately in the inner part of LA posterior wall. In AF predominant fibrosis location was pulmonary vein ostia region. In HV the extent of LA fibrosis correlated with LA EDV ($r=0.4$, $p=0.04$), age ($r=0.66$, $p<0.001$) and LV DI ($r=-0.5$, $p=0.015$). In AF the extent of LA fibrosis correlated with LA EDV ($r=0.37$, $p<0.001$), LA EF ($r=-0.4$, $p<0.001$) and grade of hypertension ($r=0.35$, $p=0.01$). **Conclusions.** In HV LA is characterized by normal EDV and EF. Minor LA fibrosis which can be found in HV is located predominantly in inner part of LA posterior wall adjacent to the mitral valve. Patients with AF are characterized by LA dilatation, LA EF reduction and pronounced LA fibrosis (compared to HV) predominantly located near ostia of pulmonary veins.

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных с фибрилляцией предсердий (ФП), приобретающий характер эпидемии [1]. Результаты мета-анализа (2016 г.), включившего 100 000 больных с ФП, свидетельствуют о том, что затяжные эпизоды аритмии (персистирующая и постоянная формы ФП) ассоциированы с более высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов по сравнению с пароксизмальной формой клинического течения ФП [2]. Эти данные могут рассматриваться в качестве одного из аргументов в пользу выбора тактики контроля ритма у больных с ФП. Однако, несмотря на расширяющийся арсенал средств и методов борьбы с этой формой нарушения ритма сердца, аритмия рецидивирует у 30–50% больных [3]. Все это обуславливает необходимость дальнейшего поиска факторов, препятствующих удержанию синусового ритма.

Имеются убедительные экспериментальные и клинические данные о том, что расширение полостей предсердий и развитие в их миокарде очагов фиброза [4] способствуют прогрессирующему характеру течения ФП, которая становится устойчивой к антиаритмической терапии и интервенционному лечению [5–9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием является «золотым стандартом» неинвазивного выявления фиброзных изменений миокарда желудочков ишемической и неишемической этиологии [10]. В последнее десятилетие, благодаря совершенствованию технологии МРТ, стало возможным изучение предсердного миокарда [11, 12]. Настоящее исследование является первым отечественным опытом изучения структуры миокарда левого предсердия (ЛП) при помощи МРТ с отсроченным контрастированием у здоровых лиц и больных с ФП.

Цель исследования – оценить структурно-функциональные характеристики левого предсердия методом МРТ (включая МРТ сердца с отсроченным контрастированием) у здоровых добровольцев (ЗД); сопоставить структурно-функциональные характеристики ЛП у пациентов с ФП и ЗД.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. Все включенные в исследование лица подписывали информированное согласие на участие.

В основную группу (группа ФП) были включены 53 пациента с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (32 мужчины и 21 женщина, возраст 56 [44,5; 60,5] лет). Группу контроля составили 23 ЗД (группа ЗД; 12 мужчин и 11 женщин, возраст 50 [42; 55] лет), у которых, по данным клинико-инструментального обследования, отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (см. таблицу 1).

Длительность анамнеза аритмии у больных группы ФП в среднем составила 2 [1; 5] года. У большинства больных ФП (42, или 79,2%) она была более 1 года, а у 11 (20,8%) больных не превышала 1 год; у 29 (54,7%) пациентов была пароксизмальная форма ФП, а у 24 (45,3%) – персистирующая.

Среди больных ФП у 28 человек, по данным клинико-инструментального исследования, не выявлено органических ССЗ. У 25 больных с ФП возникла на фоне гипертонической болезни (ГБ) различной степени: у одного была 1-я степень артериальной гипертензии (АГ), у 10 больных – 2-я степень АГ и у 14 – 3-я степень АГ. На момент включения в исследование все больные получали эффективную антигипертензивную терапию, и у них был достигнут целевой уровень АД.

Больные группы ФП и лица группы ЗД не имели достоверных различий по таким параметрам, как возраст, пол, курение, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), индексированная масса миокарда ЛЖ и диастолическая функция ЛЖ, количественно выраженная величиной диастолического индекса (ДИ) ЛЖ.

Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ была проведена всем лицам в условиях синусового ритма на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл («Magnetom Avanto», «Siemens», Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки.

После регистрации топограмм выполняли серию исследований в режиме кино-МРТ (TrueFISP). Исследование проводили со следующими характеристиками импульсной последовательности: TimeRepetition/TimeEcho (TE/TR) 34 мс/1,5 мс поле изображения 35 см; толщина среза 6 мм; число кадров в кинопетле составляло от 20 до 25 в зависимости от частоты сердечных сокращений. Кино-МР-изображения ориентировали по длинной оси ЛЖ в двух- и четырехкамерной проекциях.

МРТ с отсроченным контрастированием проводили через 15–20 мин после внутривенного болюсного введения контрастного препарата (гадоверсетамид в дозе 0,15 ммоль/кг) с целью оценки структуры миокарда предсердий и желудочков. Исследование проводили при помощи новой градиентной IR-подготовленной МР-последовательности с подавлением сигнала от жира, изотропным вокселем размером 1,25×1,25×2,5 мм, реконструированным в 0,625×0,625×2,5 мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса [11]. Время повторения (TR) составило от 509 до 1100 мс, время эха (TE) – 244 мс. Применяли параллельное сканирование с фактором ускорения 2. Время инверсии (TI) с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ составляло от 290 до 390 мс. Исследование проводилось в условиях синхронизации с электрокардиограммой, а также дыхательной синхронизацией на фоне свободного дыхания пациента. Сбор данных осуществляли в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определяли по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных ±3 мм. Время сканирования составило от 5 до 22 мин. В результате получали серию изображений сердца, состоящую из 44–46 слоев (рис. 1).

Обработка МР-изображений сердца

Обработка МР-изображений в кинорежиме включала определение конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) и ФВ ЛЖ, ЛП суммационным методом при помощи рабочей станции

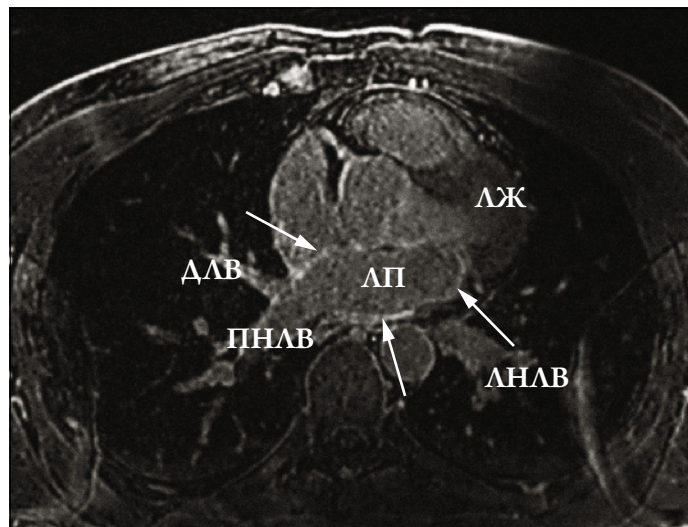


Рис. 1. МР-изображение высокого разрешения сердца.

ЛП – полость левого предсердия; ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, ДЛВ – добавочная легочная вена справа; ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена; ЛЖ – левый желудочек; стрелки – миокард левого предсердия.

Circle/cvi42 (2013 Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада). Для ЛЖ по формуле (1) был рассчитан ДИ, количественно характеризующий его диастолическую функцию [13]:

$$ДИ\ ЛЖ = \frac{S_{30\% \text{ диастолы}} - S_{\text{систола}}}{(S_{\text{диастолы}} - S_{\text{систола}}) \times 100\%}, \quad (1)$$

где S – суммарная площадь сечения ЛЖ в заданную фазу сердечного цикла.

Обработку МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществляли в два этапа: обведение контуров миокарда ЛП и определение в нем зон накопления контрастного препарата. Определение эпикардального и эндокардиального контуров миокарда ЛП проводили по единому алгоритму [14] в полуавтоматическом режиме при помощи стандартного программного обеспечения рабочей станции МРТ и программы ImageJ1.46r (НИН, США).

Определение зон фиброза в предсердном миокарде проводили автоматически при помощи разработанной нами программы LGE HEART Analyzer [15]. Данная программа, анализируя на вводе изображения ЛП и крови в полости ЛП, выявляла воксели, патологически накопившие контрастный препарат (рис. 2). Для каждого вокселя рассчитывали отношение интенсивности его сигнала к интенсивности сигнала крови – индекс контрастирования (ИК). Если данное отношение было выше порогового значения, то соответствующую зону расценивали как патологически накопившую контрастный препарат, т.е. зону фиброза [16, 17]. В случае, если ИК был меньше порогового, эти зоны расценивали как здоровый миокард. Для выявления зон фиброза применяли пороговые зна-

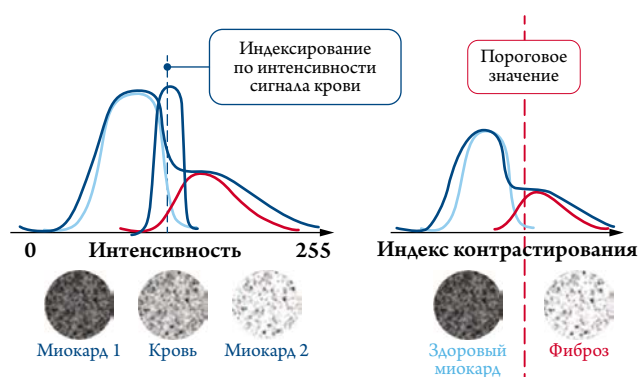
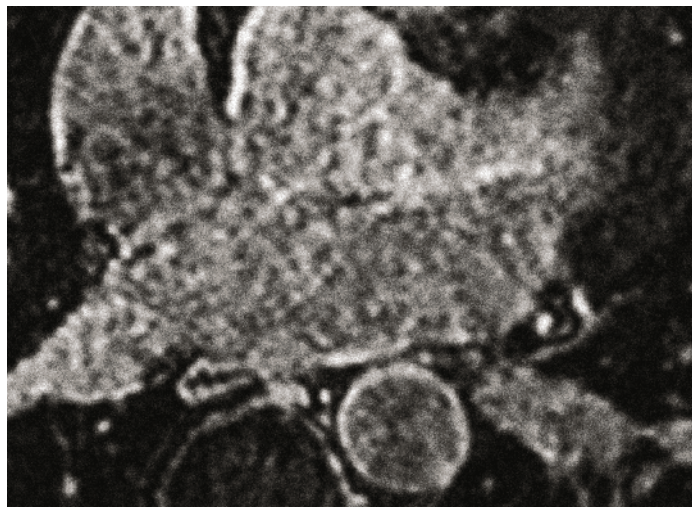


Рис. 2. Схематическое изображение алгоритма выявления фиброза предсердий.

чения, полученные на основании обследования здоровых лиц. Эти пороговые значения составили 1,394 для лиц моложе 40 лет и 1,663 – для лиц старше данного возраста.

Суммарную выраженность фиброза предсердий рассчитывали как отношение количества вокселей, патологически накопивших контрастный препарат, к общему объему вокселей предсердного миокарда и выраженное в процентах (2):

$$\text{Выраженность фиброза предсердий} = \frac{V_1}{V_2} \times 100\%, \quad (2)$$

где V_1 – объем зон, накопивших контрастный препарат, V_2 – объем миокарда ЛП

На завершающем этапе в программе LGE HEART Analyzer проводилось автоматическое построение вращающихся трехмерных моделей ЛП с нанесенной топографией зон фиброза.

Статистический анализ данных включал вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, а также медианы и 25-го и 75-го перцентилей, тест Манна–Уитни, тест Крускала–Уолиса с применением критерия Данна, метод ранговой корреляции Спирмена. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществляли с использованием программ SAS версия 6 (Statistical Analysis System) и SigmaPlot (Systat Software Inc.).

Результаты

Группа ЗД характеризовалась нормальным КДО ЛП (59 [54; 78] мл) и ФВ ЛП (56,1 [49; 63,2] %). Среди обследованных здоровых лиц фиброз предсердий обнаружен в 10 (43%) из 23 случаев, его выраженность была незначительной – 0,7 [0,05; 3,5] % (рис. 3).

Топографический анализ зон фиброза проводили на реконструированных трехмерных моделях ЛП. Было установлено, что в группе ЗД преимущественной локализацией (64,3%) немногочисленных зон фиброза был нижний отдел задней стенки ЛП (рис. 4, В).

В группе ЗД выраженность фиброзного поражения ЛП коррелировала с возрастом ($r=0,66$; $p<0,001$). Другими показателями, ассоциированными с выраженностью фиброза ЛП в данной группе, были КДО ЛП ($r=0,4$; $p=0,04$) и ухудшение диастолической функции ЛЖ (ДИ ЛЖ; $r=-0,5$; $p=0,015$).

В группе ФП по сравнению с группой ЗД были выявлены большая величина КДО ЛП (79 [65,5; 86,6] мл и 59 [54; 78] мл соответственно; $p=0,043$) и меньшая ФВ ЛП (44,5 [34,5; 54,5] % и 56,1 [49; 63,2] % соответственно; $p=0,03$).

Фиброз миокарда ЛП выявлен у 46 (86,8%) из 53 больных ФП. Его выраженность составила в среднем 9,1 [1,7; 18] % (см. рис. 3). Объемная доля фиброза ЛП в группе ФП в целом была достоверно больше, чем в группе ЗД (9,1 [1,7; 18] % и 0,7 [0,05; 3,5] % соответственно; $p<0,001$). Даже те 7 больных с ФП, у которых не было выявлено фиброза миокарда ЛП, имели более высокий КДО ЛП (в среднем 66 мл) и, напротив, более низкую ФВ ЛП (в среднем 48%), чем ЗД (КДО ЛП в среднем 59 мл и ФВ ЛП в среднем 56%). Представленные особенности могут иллюстрировать начальную стадию поражения ЛП у отдельных больных ФП, а именно, растяжение ЛП и снижение его сократимости без формирования зон фиброза.

В подгруппе больных ФП на фоне ГБ выраженность фиброза ЛП была достоверно больше, чем у ЗД (11 [7; 19,4] % и 0,7 [0,05; 3,5] % соответственно; $p<0,001$). В то же время подгруппа больных ФП без ССЗ имела только тенденцию к более выраженному фиброзу ЛП, чем группа ЗД (4,4 [0,9; 18,6] % и 0,7 [0,05; 3,5] % соответственно; $p=0,08$).

У больных с ФП зоны фиброза располагались чаще всего в области устьев легочных вен (52%). Второй по частоте локализацией зон фиброза была задняя стенка ЛП (25%) (см. рис. 4, А, Б).

Было установлено, что в группе пациентов с ФП традиционные факторы риска развития ССЗ не коррелировали с выраженностью фиброза ЛП. Среди больных группы ФП была выявлена слабая корреляция выраженности фиброза со степенью АГ ($r=0,35$; $p=0,01$). Кроме того, при ФП выраженность фиброзного поражения ЛП коррелировала с КДО ЛП ($r=0,37$; $p<0,001$) и ФВ ЛП ($r=-0,4$; $p<0,001$).

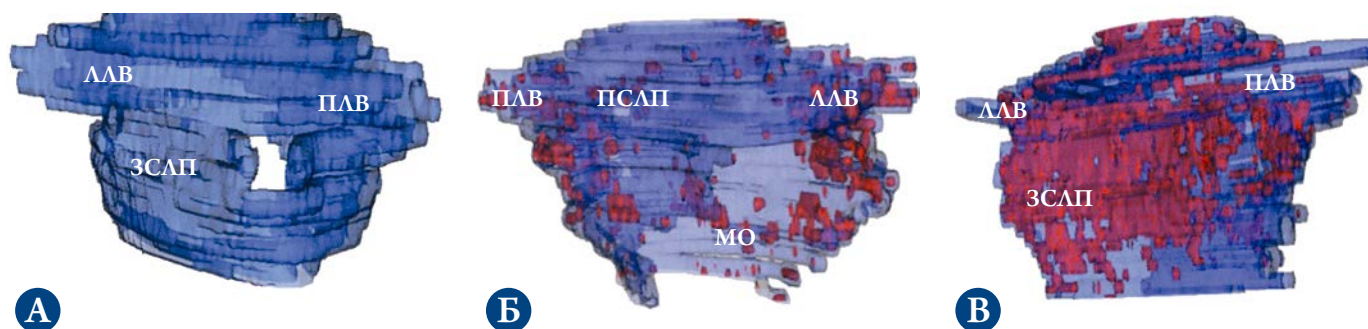


Рис. 3. Трехмерные модели ЛП с картированными зонами фиброза.

А – отсутствие фиброза у здорового добровольца; Б, В – умеренное и выраженное поражение ЛП у пациентов с ФП.

Здесь и на рис. 4: синим обозначен здоровый миокард, красным – зоны фиброза. ЗСЛП – задняя стенка левого предсердия; ЛЛВ – зоны левых легочных вен; ПЛВ – зона правых легочных вен; ПСЛП – передняя стенка левого предсердия; МО – отверстие митрального клапана.

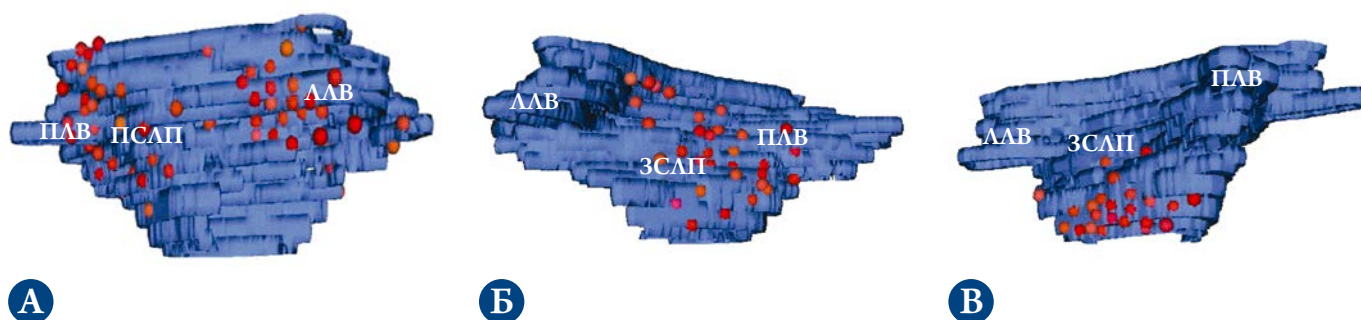


Рис. 4. Топография зон фиброза ЛП у больных ФП (А, Б) и здоровых добровольцев (В).

А – зоны легочных вен у больных ФП; Б – задняя стенка ЛП у больных ФП; В – нижний отдел задней стенки ЛП у здоровых лиц. ЛЛВ – левые легочные вены; ПЛВ – правые легочные вены; ПСЛП – передняя стенка ЛП; ЗСЛП – задняя стенка ЛП.

Таким образом, по результатам проведенного исследования определены параметры, по которым миокард ЛП у здоровых лиц отличается от миокарда ЛП больных с ФП: объем и ФВ ЛП, а также выраженность и топография фиброза ЛП. Можно предположить, что основными факторами, ассоциированными с выраженностью фиброза ЛП, могут быть возраст и ухудшение диастолической функции ЛЖ, а также наличие ФП и ГБ.

Обсуждение

Визуализация фиброза ЛП при помощи МРТ с отсроченным контрастированием является одной из новейших диагностических возможностей современных кардиологии и радиологии. Необходимость изучения фиброза ЛП обоснована данными о его влиянии на электрофизиологические свойства миокарда, способствующие поддержанию ФП (формирование электрической гетерогенности миокарда, зон снижения амплитуды эндокардиального потенциала и замедления скорости проведения электрического импульса) [18, 19].

Это послужило предпосылкой для разработки оригинальной методики, позволяющей неинвазивно оценить фиброзное поражение ЛП. Так, при сотрудничестве кар-

диологов и радиологов ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и кибернетиков МГУ им. М.В. Ломоносова был разработан оригинальный алгоритм обнаружения фиброза [16, 20], а также создана программа LGE HEART Analyzer, производящая автоматический расчет доли фиброза в предсердном миокарде [15].

Взаимосвязи между выраженностью фиброза ЛП, по данным МРТ, и эффективностью лечения больных с ФП были продемонстрированы в пилотных клинических исследованиях. Опубликованы работы, в которых установлено, что меньшая выраженность исходного фиброзного поражения ЛП наряду с большим объемом зон фиброза ЛП, подвергшихся деструкции при абляции, ассоциированы с более высокой эффективностью интервенционного лечения аритмии [21]. На основании этих наблюдений авторы предложили использовать данные о фиброзе ЛП с целью совершенствования тактики ведения больного с ФП.

Важно подчеркнуть, что для внедрения подобного лечебного подхода необходимы дальнейшие проспективные исследования, что обуславливает необходимость использования отработанного алгоритма по выявлению и топографической оценке фиброза ЛП.

Таблица 1. Клиническо-инструментальная характеристика групп, включенных в исследование

Показатель	Группа ФП (n=53)		Группа ЗД (n=23)	p
	подгруппа без ССЗ (n=28)	подгруппа на фоне ГБ (n=25)		
Возраст, годы	52 (41; 57)	57 (51; 62)	50 (42; 55)	0,053
	56 (44,5; 60,5)			0,07
Мужчины	32 (60,38)		12 (52,17)	0,1
	18 (64,3)	13 (52)		0,055
Женщины	21 (39,62)		11 (47,83)	0,1
	10 (35,7)	12 (48)		0,09
Курение	12 (22,64)		11 (47,82)	0,06
Индекс массы тела, кг/м²	28 (25,6; 32,3)		24,5 (22,3; 26)	0,01
ФВ ЛЖ, %	>60		>60	>0,05
ИММЛЖ, г/м²	58,3 (48; 66,2)		58 (51,6; 65,9)	>0,05
ДИ ЛЖ, %	49,4 (38,3; 57,2)		44,6 (34,7; 59)	>0,05

Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). ФП – фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; ЗД – здоровые добровольцы; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; ДИ ЛЖ – диастолический индекс левого желудочка.

Однако в настоящее время данные работ, посвященных изучению структуры ЛП при помощи МРТ, остаются противоречивыми [11, 22, 23]. Кроме того, не сформировалось единое мнение об оптимальном методе обработки МР-изображений ЛП с целью выявления в нем зон фиброза [24], что еще раз обосновывает разработку оригинального алгоритма выявления фиброза, минимально зависимого от мнения исследователя.

До настоящего времени сведения о фиброзе миокарда ЛП у ЗД были крайне ограничены. Имеются данные лишь о 6 ЗД (средний возраст 44 года), у которых были обнаружены зоны фиброза ЛП объемом менее 2% [98]. В настоящем исследовании получены данные о структуре миокарда ЛП, по данным МРТ, у более крупной группы ЗД (n=23), имеющих старший возраст (средний возраст 50 лет).

Известно, что ухудшение диастолической функции ЛЖ с течением времени и возрастом способно повышать нагрузку на ЛП [31]. В настоящем исследовании впервые установлено, что выраженность фиброзного поражения ЛП, по данным МРТ, у ЗД коррелирует с возрастом и снижением диастолической функции ЛЖ. Можно предположить, что преимущественная локализация очагов фиброза у ЗД в нижних отделах задней стенки ЛП близ кольца митрального клапана отражает возрастные изменения в данной зоне (утолщение фиброзных перепонок).

Выраженность фиброзного поражения ЛП при ФП (в среднем 1,7–18,6%, максимум до 70%), рассчитан-

ная при помощи предложенной нами методики, хорошо согласуется с результатами ранее опубликованных работ, в которых его доля составила от 2 до 65% [22, 23, 25]. В нашем исследовании больные с ФП характеризовались достоверно более выраженным фиброзом ЛП, чем ЗД, что подтверждает результаты ранее опубликованной статьи R. S. Oakes и соавт., полученные при изучении меньшего числа ЗД [11]. На основании представленных различий по доле фиброза ЛП между ЗД и больными с ФП, сопоставимыми по возрасту, можно предположить, что ФП является заболеванием, тесно ассоциированным со структурными изменениями ЛП.

Из экспериментальных работ хорошо известно, что механическое растяжение предсердного миокарда является пусковым фактором цепи патофизиологических процессов, запускающих развитие в нем воспаления и фиброза [26, 27]. Эти данные позволяют предположить следующую зависимость: перегрузка объемом и растяжение предсердного миокарда при приступах аритмии могут способствовать формированию в нем зон фиброза [28]. Действительно, в нашем исследовании выраженность фиброзного поражения ЛП коррелировала с объемом полости ЛП как у ЗД, так и у больных с ФП. Кроме того, в группе ФП доля фиброза ЛП коррелирована со снижением показателей сократимости ЛП. Эти данные хорошо согласуются с результатами работы S. Kuppahally и соавт., которые показали взаимосвязь тяжести фиброзного поражения ЛП с амплитудой и скоростью его деформации (strain и strain rate), по данным эхокардиографии с тканевой доплерографией [29].

Важно подчеркнуть, что повышение АД при ГБ также является фактором развития ремоделирования ЛП посредством повышения преднагрузки и ухудшения диастолической функции ЛЖ [30]. Данная закономерность может объяснять корреляцию выраженности фиброза ЛП со степенью АГ, что показано и в настоящем исследовании, и в проведенных ранее работах [11, 22].

Топографические особенности зон фиброза ЛП у больных с ФП могут быть объяснены результатами работ R. J. Hunter и E. S. Di Martino [28, 32]. Авторы установили, что растяжение ЛП при ФП приводит к значительному напряжению предсердной ткани именно в области устьев легочных вен, что может служить пусковым механизмом для развития структурных изменений в этой области ЛП [33]. Нельзя исключить, что наличие зон структурных изменений вокруг легочных вен может способствовать формированию в них эктопических источников возбуждения, которые, как хорошо доказано на сегодняшний день, являются пусковыми факторами ФП [34].

Следующей по частоте выявления локализацией зон фиброза при ФП была задняя стенка ЛП, что согласуется с данными зарубежных работ [11, 35]. По данным Q. Pan

и соавт. [36], задняя стенка ЛП даже в отсутствие ФП характеризуется разнонаправленной ориентацией волокон кардиомиоцитов и большим содержанием фиброзной ткани. Кроме того, эта область ЛП также испытывает перегрузку и растяжение при эпизодах ФП [32], что может усугублять исходные структурные особенности.

Представляется вероятным, что большая выраженность фиброза ЛП при ФП отражает его формирование в условиях растяжения ЛП при приступах аритмии, а также на фоне повышения АД у лиц с ГБ. У ЗД малая выраженность фиброза ЛП может быть обусловлена возрастными изменениями миокарда ЛЖ и ЛП.

Заключение

Особенности фиброза левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий в сравнении со здоровыми добровольцами были изучены при помощи методики, разработанной в ФГБУ «РКНПК», на основании применения магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием. Фиброз левого

предсердия малой выраженности был выявлен у отдельных здоровых добровольцев. Немногочисленные зоны фиброза у здоровых добровольцев локализовались преимущественно по задней стенке левого предсердия. Среди здоровых добровольцев более выраженный фиброз левого предсердия регистрировали у лиц старшего возраста со сниженной эластичностью левого желудочка. Фиброз миокарда левого предсердия был выявлен у большинства больных в группе с фибрилляцией предсердий, его выраженность была достоверно больше, чем у здоровых добровольцев. Зоны фиброза левого предсердия при фибрилляции предсердий были чаще всего расположены в области устьев легочных вен. Наибольшая выраженность фиброза левого предсердия была зарегистрирована у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью. Можно предположить, что объем зон фиброза и их различная преимущественная локализация в левом предсердии в исследованных группах могут отражать патофизиологические особенности его формирования.

Сведения об авторах:

«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

Отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Апарина О. П. – к. м. н., мл. н. с. отдела.

Голицын С. П. – д. м. н., профессор, руков. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

Миронова Н. А. – к. м. н., ст. н. с. отдела.

Отдел томографии

Стукалова О. В. – к. м. н., ст. н. с. отдела.

Страздён Е. Ю. – лаборант-исследователь отдела.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва

Пархоменко Д. В. – к. мат. н., н. с. кафедры математической теории интеллектуальных систем механико-математического факультета.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Терновой С. К. – д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии; руководитель отдела

«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

E-mail: olla_a@mail.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Clinical electrophysiology department

Olga P. Aparina – MD, PhD.

E-mail: olla_a@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ball J., Carrington M. J. et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167 (5):1807–1824. Epub 2013/02/06. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093. PubMed PMID: 23380698.
2. Ganesan A. N., Chew D. P., 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*

- J 2016;37 (20):1591–1602. Epub 2016/02/19. doi: 10.1093/eurheartj/ehw007. PubMed PMID: 26888184.
3. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14 (10):1385–1413. Epub 2012/08/28. doi: 10.1093/eurpace/eus305. PubMed PMID: 22923145.
4. Mitrofanova L.B. The types of fibrosis and its predominance in atrial fibrillation and coronary artery disease and rheumatic heart disease. *Vestnik if arrhythmology* 2014;75:10–6. Russian (Митрофанова Л.Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма. Вестник аритмологии 2014;75:10–16).
5. Arriagada G., Berruezo A., Mont L. et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2008;10 (1):9–14. Epub 2007/11/14. doi: 10.1093/eurpace/eum233. PubMed PMID: 17998251.
6. Wozakowska-Kaplon B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol* 2005;101 (1):47–52. Epub 2005/04/30. doi: 10.1016/j.ijcard. 2004.03.010. PubMed PMID: 15860382.
7. Teh A.W., Kistler P.M., Lee G. et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm* 2012;9 (4):473–480. Epub 2011/11/15. doi: 10.1016/j.hrthm. 2011.11.013. PubMed PMID: 22079885.
8. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34 (35):2731–2738. Epub 2013/06/14. doi: 10.1093/eurheartj/ehs194. PubMed PMID: 23761394.
9. Imada M., Funabashi N., Asano M. et al. Anatomical remodeling of left atria in subjects with chronic and paroxysmal atrial fibrillation evaluated by multislice computed tomography. *Int J Cardiol* 2007;119 (3):384–388. Epub 2006/10/27. doi: 10.1016/j.ijcard. 2006.07.162. PubMed PMID: 17064785.
10. Flett A.S., Hasleton J., Cook C. et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC* 2011;4 (2):150–156. Epub 2011/02/19. doi: 10.1016/j.jcmg. 2010.11.015. PubMed PMID: 21329899.
11. Oakes R.S., Badger T.J., Kholmovski E.G. et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119 (13):1758–1767. Epub 2009/03/25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.811877. PubMed PMID: 19307477; PubMed Central PMCID: PMC2725019.
12. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H. et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology* 2007;243 (3):690–695. Epub 2007/05/23. doi: 10.1148/radiol. 2433060417. PubMed PMID: 17517928.
13. Okayama S., Nakano T., Uemura S. et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 2013;15:87. Epub 2013/09/28. doi: 10.1186/1532-429X-15–87. PubMed PMID: 24070403; PubMed Central PMCID: PMC3815234.
14. Patent RU 2576816. Russian Federation, МПК А61В 5/055 (2006.01), А61К 49/06 (2006.01) The method of definition of the borders of left atrial myocardium on MR-images with late gadolinium enhancement using multiplanar reconstructions. Authors: Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Ternovoy S.K., Golitsyn S.P. Owner FSBI RCRPC MH of RF № 2015107013/14 (011264) stated. 02.03.2015, published. 10.03.2016. Russian (Пат. RU 2576816 Российская Федерация, МПК А61В 5/055 (2006.01), А61К 49/06 (2006.01). Способ определения контуров миокарда левого предсердия на МР-изображениях с использованием мультитипланарных реконструкций. Авторы: Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Терновой С.К., Голицын С.П. Заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. – № 2015107013/14 (011264) заявл. 02.03.2015, опублик. 10.03.2016.)
15. The certificate of state registration of programm for computer. LGEHeartAnalyzer №2013661886. Copyright by Parkhomenko D.V., Aparina O.P., Stukalova O.V. Registry of computing programs of RF 18.12.2013. Russian (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661886. LGEHeartAnalyzer. Заявители и правообладатели: Пархоменко Д.В., Апарина О.П., Стукалова О.В. Реестр программ для ЭВМ РФ 18.12.2013).
16. Patent RU 2549825. Russian Federation, МПК А61В 5/055 The method of evaluation of structural changes in atrial myocardium in patients with arrhythmias. Authors: Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Ternovoy S.K., Golitsyn S.P. Owner FSBI RCRPC MH of RF № 2015107013/14 (011264) stated. 14.02.2014, published. 27.04.2015 Bul. № 12–8. Russian (Пат. 2549825 Российская Федерация, МПК А61В 5/055. Способ оценки структурных изменений миокарда предсердий у больных с нарушениями ритма сердца/Авторы: Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Терновой С.К., Голицын С.П. Заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. - №2014105347/14. заявл 14.02.2014, опублик. 27.04.2015, Бюл № 12–8 с.).
17. Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Ternovoy S.K. Evaluation of left atrial structural changes in patients with atrial fibrillation using late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *REJR* 2014;4 (4):8. Russian (Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2014;4 (4):8).
18. Haissaguerre M., Shah A.J., Cochet H. et al. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol* 2016;594 (9):2387–2398. Epub 2016/02/19. doi: 10.1113/JP270617. PubMed PMID: 26890861; PubMed Central PMCID: PMC4850206.
19. Zahid S., Cochet H., Boyle P.M. et al. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc Res* 2016;110 (3):443–454. Epub 2016/04/09. doi: 10.1093/cvr/cvw073. PubMed PMID: 27056895; PubMed Central PMCID: PMC4872878.
20. Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V. et al. Characteristics of left atrial myocardium structure in atrial fibrillation and healthy volunteers using late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Vestnik of arrhythmology* 2014;77:5–12. Russian (Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. Вестник аритмологии 2014;77:5–12.)
21. Akoum N., Morris A., Perry D. et al. Substrate Modification Is a Better Predictor of Catheter Ablation Success in Atrial Fibrillation Than Pulmonary Vein Isolation: An LGE-MRI Study. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:25–31. Epub 2015/05/20. doi: 10.4137/CMC. S22100. PubMed PMID: 25983561; PubMed Central PMCID: PMC4412417.
22. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311 (5):498–506. Epub 2014/02/06. doi: 10.1001/jama. 2014.3. PubMed PMID: 24496537.

23. Cochet H., Mouries A., Nivet H. et al. Age, Atrial Fibrillation and Structural Heart Disease are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015. Epub 2015/03/03. doi: 10.1111/jce. 12651. PubMed PMID: 25727248.
24. Karim R., Housden R.J., Balasubramaniam M. et al. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 2013;15:105. Epub 2013/12/24. doi: 10.1186/1532-429X-15-105. PubMed PMID: 24359544; PubMed Central PMCID: PMC3878126.
25. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010;7 (10):1475–81. Epub 2010/07/06. doi: 10.1016/j. hrthm. 2010.06.030. PubMed PMID: 20601148; PubMed Central PMCID: PMC3106345.
26. Kovalchuk L.V., Khoreva M.V., Nikonova A. Mechanical Stretching of Cells of Different Tissues: The Role of Mediators of Innate Immunity. In: Kamkin A., Kiseleva I. *Mechanical Stretch and Cytokines Mechanosensitivity in Cells and Tissues Volume 5* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2012:35–58.
27. Kamkin A., Kiseleva I., Lozinsky I. The Role of Mechanosensitive Fibroblasts in the Heart: Evidence from Acutely Isolated Single Cells, Cultured Cells and from Intracellular Microelectrode Recordings on Multicellular Preparations from Healthy and Diseased Cardiac Tissue. In: Kamkin A., Kiseleva I. *Mechanosensitivity of the Heart Mechanosensitivity in Cells and Tissues* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2010;3:239–266.
28. Hunter R.J., Liu Y., Lu Y. et al. Left atrial wall stress distribution and its relationship to electrophysiologic remodeling in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126 (2):351–360. Epub 2012/02/02. doi: 10.1161/CIRCEP. 111.965541. PubMed PMID: 22294615.
29. Kuppahally S. S., Akoum N., Burgon N. S. et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circulation Cardiovasc Imag* 2010;3 (3):231–239. Epub 2010/02/06. doi: 10.1161/CIRCIMAGING. 109.865683. PubMed PMID: 20133512.
30. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86 (5):516–521. Epub 2001/10/17. PubMed PMID: 11602543; PubMed Central PMCID: PMC1729985.
31. Nikitin N. P., Witte K. K., Thackray S. D. et al. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *Eur J Echocardiography* 2003;4 (1):36–42. Epub 2003/02/05. PubMed PMID: 12565061.
32. Di Martino E. S., Bellini C., Schwartzman D. S. In vivo porcine left atrial wall stress: Computational model. *J Biomechanics* 2011;44 (15):2589–2594. Epub 2011/09/13. doi: 10.1016/j.jbiomech. 2011.08.023. PubMed PMID: 21907340.
33. Boriani G., Laroche C., Diemberger I. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2014. Epub 2014/12/24. doi: 10.1016/j.amjmed. 2014.11.026. PubMed PMID: 25534423.
34. Tutuianu C., Traykov V., Bencsik G. et al. Association between dissociated firing in isolated pulmonary veins and the initiation and maintenance of atrial fibrillation. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2016;45 (1):29–35. Epub 2015/10/23. doi: 10.1007/s10840-015-0070-9. PubMed PMID: 26489610.
35. Cochet H., Mouries A., Nivet H. et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26 (5):484–492. Epub 2015/03/03. doi: 10.1111/jce. 12651. PubMed PMID: 25727248.
36. Pan Q., Xu W.J., Tang Y.Q. et al. Unique histological features of the left atrial posterior wall. *J Int Med Res* 2009;37 (2):392–399. Epub 2009/04/23. PubMed PMID: 19383233.

Поступила 10.03.17 (Received 10.03.17)