

На правах рукописи

Аракелян Мари Генриковна

«Механизмы аритмогенеза и клинико-инструментальные предикторы развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей кардиальной патологии»

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Научный руководитель:

д. м. н., профессор, академик РАН

Голухова Елена Зеликовна

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, руководителю отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (специальность 3.1.20. Кардиология).

Напалков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессору кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (специальность 3.1.20. Кардиология).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «22» сентября 2023 года в «15-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «21» августа 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца, приводящей к инвалидизации и смертности больных преимущественно вследствие тромбоэмболических осложнений, развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Согласно последним данным мета-анализов ФП выявляется у каждого четвертого больного, перенесшего ОНМК. Отсутствие полноценной систолы предсердий и снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия (УЛП) обуславливает формирование тромба в УЛП и как следствие развитие тромбоэмболических осложнений.

Современные клинические рекомендации регламентируют использование шкалы CHA₂DS₂VASc с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Однако, вопрос о назначении постоянной антикоагулянтной терапии пациентам группы промежуточного риска (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA₂DS₂VASc) рассматривается в индивидуальном порядке и зачастую вызывает затруднения.

Понимание механизмов аритмогенеза является ключевым условием для успешного лечения и профилактики неблагоприятных сердечных событий. Известно, что дилатация левого предсердия (ЛП), выраженность его фиброза, признаки воспаления являются факторами, ассоциированными с развитием ФП.

В ходе ряда недавних клинических исследований был выявлен дополнительный фактор, ассоциированный с развитием ФП - объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) - особого жирового депо, находящегося в непосредственной близости к миокарду. Золотым стандартом для верификации и оценки объема ЭЖТ является магнитно-

резонансная томография. При анализе результатов исследования 2135 пациентов, объем ЭЖТ был ассоциирован с наличием ФП, а увеличение данного значения на 1 стандартное отклонение повышало отношение рисков развитие ФП в 2.6 раза. Данная взаимосвязь объясняется выраженными паракринным и провоспалительным эффектами ЭЖТ, «окутывающей» предсердия и желудочки сердца. Эти механизмы реализуются за счет продукции адипокинов, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, которые могут легко проникать в близлежащий миокард, вызывая воспаление и фиброз.

Цель исследования

Выявление механизмов аритмогенеза и клинико-инструментальных предикторов развития тромбоэмболических осложнений у больных без сопутствующей кардиальной патологии.

Задачи исследования

1. Оценить показатели биохимических маркеров фиброза и определить их связь с данными магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием у больных ФП с нормальными и пограничными размерами ЛП
2. Оценить роль эпикардальной жировой ткани в развитии ФП у больных без сопутствующей ИБС и клапанной патологии сердца.
3. Изучить взаимосвязь показателей тканевого доплеровского исследования и биохимических маркеры фиброза у больных с ФП без сопутствующей кардиальной патологии
4. Выявить инструментальные корреляты, ассоциированные с высоким риском развития тромбоза и тромбоэмболический событий у больных с ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС

5. Выявить дополнительные клинические факторы, ассоциированные с высоким риском развития тромбоза и тромбоэмболических событий у больных с ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС.

Научная новизна

- Изучены показатели системного протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-2, -9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы -1), тканевого фактора роста - $\beta 1$, растворимой межклеточной молекулы адгезии у пациентов с ФП
- Показатели системного протеолиза внеклеточного матрикса сопоставлены с показателями эпикардальной жировой инфильтрации по данным магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием;
- Выявлены корреляционные связи, свидетельствующие о паракринном влиянии эпикардальной жировой ткани, способствующем развитию фиброгенной трансформации структуры миокарда предсердий и как следствие развитию фибрилляции предсердий;
- Изучены клинические и инструментальные параметры больных с ФП, не имеющих сопутствующей кардиальной патологии (ИБС, клапанные пороки сердца). После статистической обработки данных определены предикторы тромбоэмболических событий (тромбоз УЛП, ИИ, ТИА) у пациентов без сопутствующей клапанной патологии и ИБС с нормальными или умеренно увеличенными размерами ЛП;
- Изучены морфологические формы и типы ушка левого предсердия, как предиктора развития тромбоэмболических событий у больных с ФП.

Практическая значимость исследования

Представленные в работе клинические и инструментальные корреляты позволяют выявить дополнительные показатели, определяющие пациентов группы высокого риска тромбоэмболических

событий при выборе оптимальной стратегии назначения антикоагулянтной терапии у больных с ФП. Данные предикторы будут особенно актуальны у больных группы промежуточного риска по шкале CHA2DS2-VASc, где решение о назначении антикоагулянтной терапии остается на усмотрение лечащего врача.

Анализ показателей системного протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-2, -9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы -1), тканевого фактора роста - β 1, растворимой межклеточной молекулы адгезии и сопоставление их с данными МРТ сердца с отсроченным контрастированием свидетельствует об этиологической роли ЭЖТ в развитии ФП путем паракринного воздействия на структуру миокарда предсердий, способствующую развитию фиброза предсердий и созданию анатомического субстрата для развития ФП даже у больных без сопутствующей клапанной патологии и ИБС. Это открывает новые горизонты в курации больных с изолированной ФП с применением персонализированного подхода для достижения лучшего результата.

Реализация результатов исследования

Результаты проведенного исследования находят применение в практике Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева и могут быть использованы в работе других кардиологических и кардиохирургических центров страны.

Апробация работы

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XXII, XXIII, XXIV, XXV и XXVI Всероссийском съезде сердечно - сосудистых хирургов (Москва 2016, 2017, 2018, 2019, 2020гг), XXI и XXII Ежегодной сессии Научного Центра сердечно – сосудистой хирургии им.

А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва 2017, 2018), 26-ом конгрессе Азиатской Ассоциации сердечно-сосудистых и торакальных хирургов (Москва-2018), Конгрессе Европейского общества кардиологов (2021г).

Положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов с изолированной ФП отмечается корреляционная связь показателями биохимических маркерами фиброза (ММР-9, TIMP-1) и данными МРТ с отсроченным контрастированием (толщина ЭЖТ по передней стенке ЛЖ), свидетельствующая о возможном паракринном влиянии ЭЖТ в формировании субстрата аритмии.
2. Уменьшение значения показателя максимального сегментарного стрейна, ассоциированное с повышением уровня маркеров фиброза, свидетельствует о признаках начальной предсердной кардиомиопатии, проявляющейся уже у пациентов с ФП и нормальными и пограничными размерами ЛП.
3. Скорость кровотока в УЛП менее 30см/с, наличие феномена спонтанного контрастирования в полости левого предсердия по данным ЧП-ЭхоКГ и III морфологический тип ушка по данным КТ повышает риски формирования тромбоза УЛП и развития ТЭ осложнений у больных с ФП.
4. Наличие избыточной массы тела (более 97 кг), постоянная форма ФП, 5 и более баллов по шкале CHADS2VASc и возраст более 65 лет повышает риск вероятности развития ТЭ событий.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ (4 статьи и 12 тезисов) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы.

Диссертация изложена на 99 страницах машинописного текста состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал представлен 12 рисунками, 10 таблицами и 8 диаграммами. Список литературы включает 152 источника (из них 17 отечественных и 135 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных.

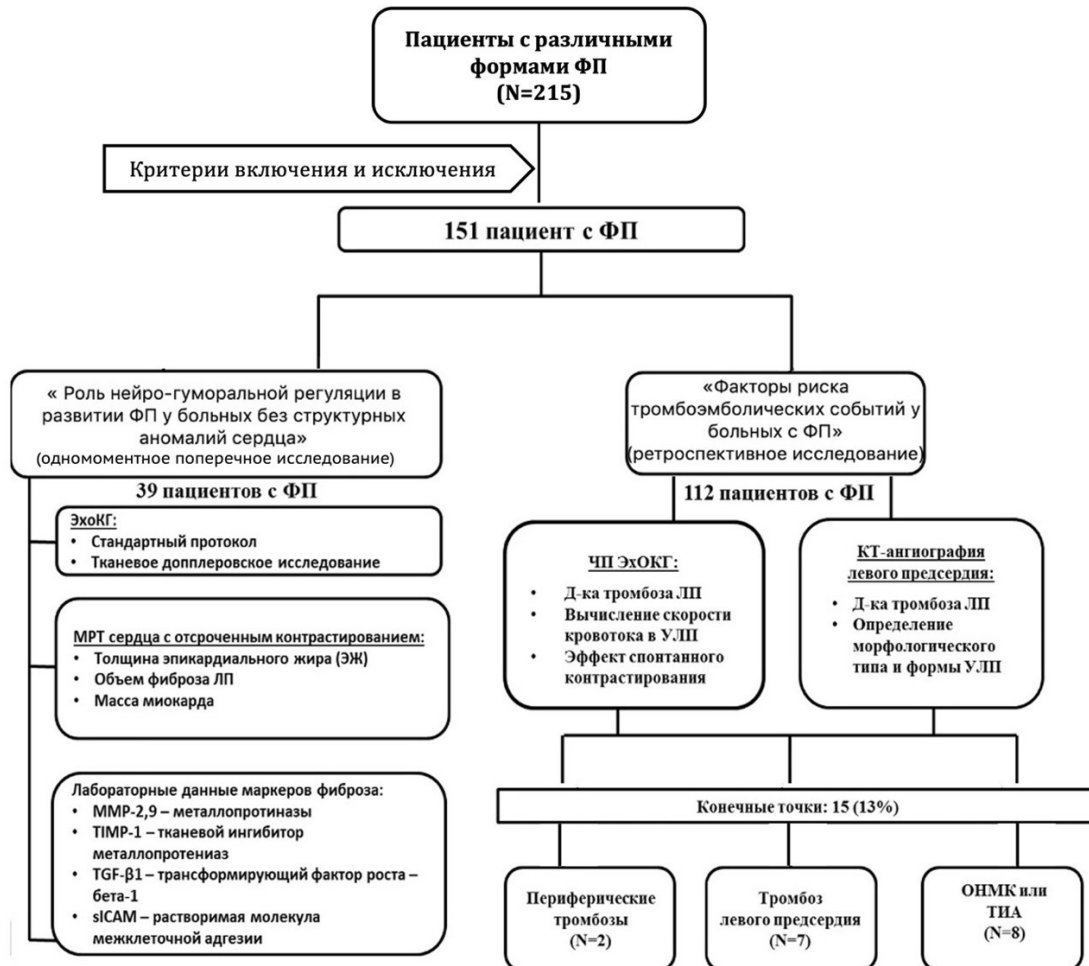
Исследование выполнялось на базе отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России. В исследование согласно критериям включения и исключения были включены 151 пациент с различными формами ФП, не имеющих сопутствующей ишемической болезни сердца и клапанной патологии.

Критерии включения в исследование: наличие клинически симптомной неклапанной ФП; отсутствие признаков органической патологии сердца;

Критерии исключения из исследования: несоответствие обозначенным критериям включения в исследование; клапанная патология сердца; врожденные пороки сердца; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфекционный эндокардит; легочная гипертензия, ассоциированная с патологией органов дыхания; ХСН III–IV ФК; выраженная ГЛЖ; экстракардиальная патология в стадии декомпенсации.

С целью решения поставленных задач работа условно была разделена на две части. Дизайн клинического исследования представлен на Рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн клинического исследования



У 39 пациентов (одномоментный поперечный этап исследования) однократно был выполнен анализ уровня профиброгенных маркеров в сыворотке крови и определена их взаимосвязь с выраженностью эпикардальной жировой инфильтрации, верифицированной по данным МРТ с отсроченным контрастированием. Средний возраст больных составил $50,8 \pm 13$, лет. Внутри данной группы пациенты также были разделены на 2 основные подгруппы, согласно диагнозу:

- 1) группа больных с изолированной ФП (N=21);

2) группа больных ФП с сопутствующей корригированной артериальной гипертензией (АГ) (N=18).

Кроме того, были выделены пациенты с нормальными размерами ЛП $<4,5$ см по данным ЭхоКГ (N=29), и пациенты с умеренно расширенными размерами ЛП = 4,5–5,5 см (N=10).

19 пациентов (54%) были мужского пола, 30 (46%) - женского. Усредненный показатель индекса массы тела составил $27,0 \pm 3,0$ (норма 18,5–25). 18 пациентов имели сопутствующую корригированную артериальную гипертензию, у 1 пациента в анамнезе было выявлено перенесенное ОНМК. Анамнез аритмии составил $6,0 \pm 5,0$ лет в общей группе пациентов, несколько больше у больных с умеренно увеличенными размерами ЛП- $9,0 \pm 8,5$ лет.

У 112 пациентов (ретроспективный этап исследования) с различными формами ФП, не имеющих сопутствующей клапанной патологии и ИБС и проходивших стационарное лечение в период с 2012 по 2014 годы, был выполнен анализ клинических и инструментальных данных с целью выявления дополнительных клинических и инструментальных предикторов ТЭ событий.

Средний возраст пациентов составил $54,3 \pm 10,8$ лет, 75 (67%) пациентов было мужского пола, 43 (33%) - женского. В среднем индекс массы тела составил $28,6 \pm 6,5$ (норма 18,5–25). 62 (55%) пациента имели сопутствующую корригированную артериальную гипертензию, у 8 пациентов в анамнезе было перенесенное ОНМК/ТИА.

Диагноз фибрилляции предсердий был поставлен на основании клинической картины, данных объективного осмотра и клинико-инструментальных методов исследования.

Методы исследования

С целью решения поставленных задач, пациентам проводился комплекс исследований, включающий оценку показателей электрокардиографии (ЭКГ), трансторакальной (ЭхоКГ) и чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), МРТ сердца с контрастированием, компьютерная томография (КТ) левого предсердия с контрастированием. 39 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- β 1), растворимой межклеточной молекулы адгезии (sICAM).

Для количественных параметров были вычислены среднее значение (М), среднеквадратическое отклонение (SD); для качественных данных рассчитаны частоты (%). Различия между анализируемыми признаками считались статистически значимыми, при $P < 0,05$. Для анализа статистической значимости количественных параметров (при сравнении двух различных групп) применялся порядковый критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса. Для оценки взаимосвязи между двумя ранговыми переменными, оказавшимися статистически значимыми, использовали 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 $\tau < 0,19$.

Если $|\tau| > T$ критический ($T_{кр}$), то принимается решение о статистической значимости рангового коэффициента корреляции Кендалла.

Для анализа статистической значимости использовался двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки вероятности возникновения конечных точек при условии статистической значимости исследуемых параметров применяли теорему Байеса.

Результаты и обсуждение

Оценка фиброза миокарда ЛП, а также локализации и толщины ЭЖТ у больных ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС

При обработке данных, полученных у пациентов, которым выполнялось МРТ с отсроченным контрастированием (n=39), у большинства пациентов всех групп отмечалось накопление ЭЖТ по передней стенке ЛЖ (72–90%). В меньшем количестве случаев в области верхушки ЛЖ: наименьшее в группе больных с умеренно расширенными размерами ЛП- 50%, наибольшее у больных с сопутствующей АГ-67%. Накопление ЭЖТ по боковой стенке ЛЖ отмечено значительно реже (17–20% исследуемых). Средняя толщина ЭЖ также оказалась максимальной в области передней стенки ЛЖ ($5,2 \pm 2,6$ мм в общей группе) и наименьшей ($0,75 \pm 1,5$ мм в общей группе) в области боковой стенки ЛЖ.

При оценке фиброза миокарда ЛП его объем в общей группе составил $17,0 \pm 7,8\%$, несколько ниже – в группах больных с изолированной ФП - $16,4 \pm 8,1\%$ и небольшим размером ЛП ($<4,5$ см) - $16,5 \pm 6,9\%$. Наибольшая доля фиброза миокарда ЛП регистрировалась в группе с умеренно увеличенными размерами ЛП (4,5–5,5 см) - $18,1 \pm 10,3\%$

Помимо суммарного объема фиброзированного миокарда проводился также анализ его локализации. Наиболее часто фиброз миокарда локализовался по задней стенке ЛП, в области устья левой нижней легочной вены и латеральной стенки ЛП. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли в развитии и поддержании ФП не только устьев легочных вен, но и задней стенки ЛП.

Маркеры фиброза миокарда и эхокардиографические корреляты.

После статистической обработки данных, положительная корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между уровнем ММР-9 и ТИМР-1 в плазме крови и показателем диастолической функции ЛЖ (E/e') у пациентов с изолированной ФП ($\tau=0,65$; $T_{кр} 0,16$ и $\tau=0,56$; $T_{кр} 0,21$, соответственно), а также в группе с небольшими размерами ЛП (менее 4,5см) ММР-9 ($\tau=0,64$; $T_{кр} 0,14$). В общей группе отмечена только корреляционная взаимосвязь E/e' с ТИМР-1 ($\tau=0,29$; $T_{кр} 0,15$). Указанные закономерности демонстрируют, что повышение уровня маркеров фиброза миокарда в плазме крови ассоциировано с ухудшением диастолической функции ЛЖ.

Выраженная положительная корреляционная связь была выявлена при оценке маркеров миокардиального фиброза TGF-beta1 с показателем тканевого доплеровского исследования предсердий - максимальным систолическим стрейном боковой стенки ЛП: как в группе с ЛП <4,5 ($\tau=0,73$; $T_{кр} 0,14$), так и среди больных с ЛП=4,5-5,5см ($\tau=0,61$; $T_{кр} 0,21$).

Отрицательная корреляция отмечалась между уровнем ММР-2, ММР-9 и ТИМР-1 с показателями тканевого доплеровского исследования: максимальным продольным систолическим стрейном МЖП и боковой стенки ЛЖ, как в общей группе, так и в группах с изолированной ФП и ФП в сочетании АГ, а также в группе с небольшими размерами ЛП.

Таким образом, уменьшение значения максимального сегментарного стрейна означает нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ и ассоциировано с повышением уровня маркеров фиброза – ММР-2, 9 и ТИМР-1. В исследуемой группе отсутствовали пациенты с клиническими

проявлениями сердечной недостаточности или нарушением сократительной способности миокарда ЛЖ. Выявленная нами взаимосвязь дает основание предполагать, что повышение уровня металлопротеиназ – MMP-2 и MMP-9, также их ингибитора – TIMP-1 – является отражением минимального локального снижения сократимости миокарда ЛЖ у пациентов с ФП, что также сочетается с диастолической дисфункцией (повышение показателя E/e'). Подобные нарушения могут быть отражением начинающейся предсердной кардиомиопатии, которая у пациентов с ФП нередко заканчивается развитием хронической сердечной недостаточности.

Эпикардальная жировая ткань и ее взаимосвязь с уровнем профиброгенных маркеров у больных с фибрилляцией предсердий.

В ходе корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь процента фиброза левого предсердия по данным МРТ с уровнем TIMP-1 в каждой из исследуемых групп, кроме группы ФП+АГ, с максимальной сильной зависимостью в группе пациентов с изолированной ФП ($\tau=0,72$; Ткр 0,21). Некоторая ассоциативная связь выявлена также между TGF-beta1 и толщиной эпикардального жира – в общей группе ($\tau=0,22$; Ткр 0,19) и группе с размерами ЛП $< 4,5$ см ($\tau=0,36$; Ткр 0,25).

Отмечена также положительная корреляция sICAM-1 и TGF-beta1 с массой миокарда по данным МРТ сердца, особенно выраженная в группе пациентов с увеличенными размерами ЛП ($\tau=0,81$; Ткр 0,24) и в группе без сопутствующей патологии ($\tau=0,82$; Ткр 0,16). Менее выраженная тенденция также отмечена в общей группе - $\tau=0,29$; Ткр 0,2. Некоторая ассоциативная связь выявлена также между TGF-beta1 и толщиной эпикардального жира по данным МРТ – в общей группе ($\tau=0,22$; Ткр 0,19) и в группе с размерами ЛП $< 4,5$ см ($\tau=0,36$; Ткр 0,25).

Также выявлена достоверная взаимосвязь толщины ЭЖТ со следующими лабораторными показателями: MMP-9, TIMP-1, TGF-beta1. Так, в группе с изолированной ФП отмечена корреляция толщины ЭЖ с MMP-9 ($\tau=0,65$; Ткр 0,16). Слабая корреляция с TGF-beta1 отмечена в общей группе и группе с небольшими размерами ЛП ($\tau=0,22$; Ткр 0,19 и $\tau=0,36$; Ткр 0,25, соответственно). Корреляция толщины ЭЖТ с TIMP-1 прослеживалась во всех исследуемых группах, с наиболее сильной связью в группе изолированной ФП ($\tau=0,71$; Ткр 0,18) (Таблица 1).

Таблица 1. Корреляционные связи данных магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием (масса миокарда, объем фиброза ЛП, толщина ЭЖТ) с показателями профиброгенных и провоспалительных маркеров.

Параметры МРТ	Общая группа (N=39)	иФП (N=21)	ФП+АГ (N=18)	ЛП<4,5см (N=29)	ЛП≥4,5см (N=10)
Масса миокарда, г		sICAM-1 ($\tau=0,82$; Ткр 0,16) TGF-beta1 ($\tau=0,29$; Ткр 0,2)		TGF-beta1 ($\tau=0,92$; Ткр 0,14)	TGF-beta1 ($\tau=0,81$; Ткр 0,24)
Фиброз ЛП, %	TIMP-1 ($\tau=0,47$; Ткр 0,16)	TIMP-1 ($\tau=0,72$; Ткр 0,21)		TIMP-1 ($\tau=0,43$; Ткр 0,15)	TIMP-1 ($\tau=0,36$; Ткр 0,25)
Эпикардиальный жир по передней стенке ЛЖ, мм	TIMP-1 ($\tau=0,5$; Ткр 0,15) TGF-beta1 ($\tau=0,22$; Ткр 0,19)	TIMP-1 ($\tau=0,71$; Ткр 0,18) MMP-9 ($\tau=0,65$; Ткр 0,16) Вес ($\tau=0,33$; Ткр 0,26)	TIMP-1 ($\tau=0,26$; Ткр 0,23)	TIMP-1 ($\tau=0,4$; Ткр 0,2) TGF-beta1 ($\tau=0,36$; Ткр 0,25)	TIMP-1 ($\tau=0,39$; Ткр 0,24)

ФП - 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-beta1 - трансформирующий фактор роста бета-1

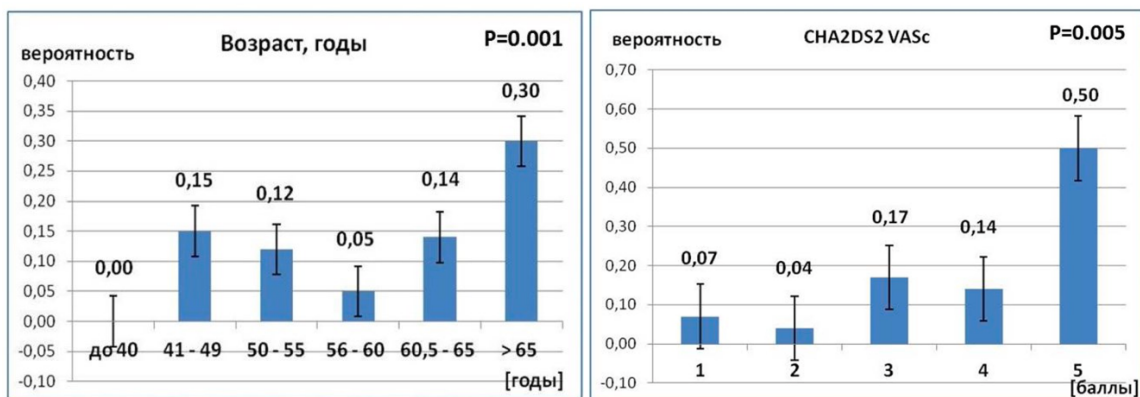
Полученные корреляционные связи между биохимическими маркерами фиброза (ММР-9, TIMP-1) и данными МРТ с отсроченным контрастированием (толщина ЭЖТ по передней стенке ЛЖ) с максимальной силой в группе пациентов с изолированной ФП свидетельствует о паракринном влиянии ЭЖТ на миокард предсердий больных с неклапанной формой ФП.

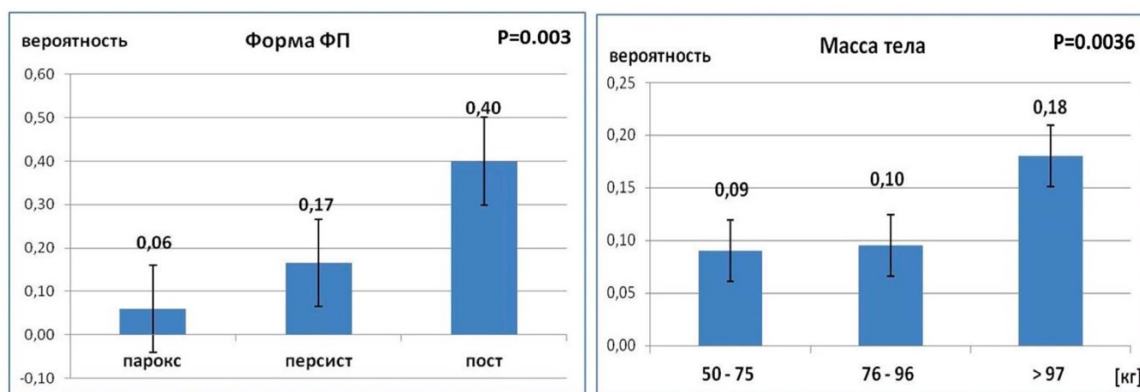
Клинические параметры, ассоциированные с высоким риском развития тромбоэмболических событий.

При статистической обработке данных 112 больных с различными формами фибрилляции предсердий среди клинических данных, наиболее значимыми в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений при вероятностном анализе Байеса оказались (Рисунок 2):

- возраст старше 65 лет (вероятность 30%; $P=0,001$);
- вес более 97 кг (вероятность 18%; $P=0,04$);
- 5 баллов по CHA₂DS₂VASc (вероятность 50%, $P=0,006$);
- постоянная форма ФП (вероятность 40%; $P=0,03$).

Рисунок 2. Наиболее значимые клинические параметры в отношении прогноза тромбоза левого предсердия и/или тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. Данные вероятностного анализа Байеса.





Известно, что риск развития ФП повышается на 3,5–5,3% при увеличении ИМТ на $1\text{кг}/\text{м}^2$. У пациентов с ФП и избыточной массой тела чаще выявляют наличие сопутствующей патологии (синдром обструктивного апноэ сна, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность с сохранной ФВ, увеличение ЛП). Вероятно, именно эта связь с более тяжелой сопутствующей патологией и была истинной причиной роли избыточной массы тела в нашем исследовании. Другие исследования свидетельствуют о том, что избыточная масса тела способствует более быстрому переходу пароксизмальной формы ФП в постоянную.

Инструментальные корреляты, ассоциированные с высоким риском развития тромбоэмболических событий.

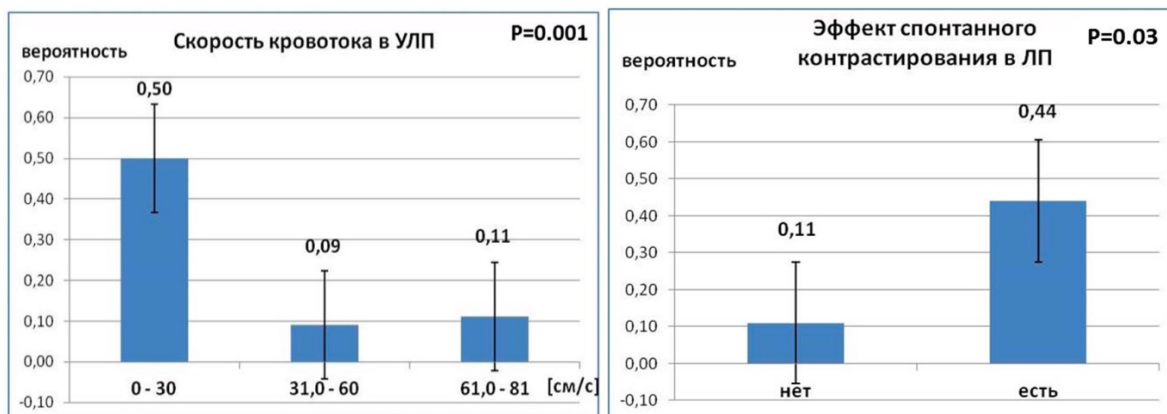
При обработке результатов ЧП ЭхоКГ эффект спонтанного контрастирования был выявлен у 16 больных (35%), средняя пиковая скорость кровотока в ушке ЛП составила $51,0 \pm 19,3$ см/с. У 7 пациентов (6%) по данным ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромбоз УЛП.

Прогностическое значение в отношении риска развития тромбоза УЛП и тромбоэмболических осложнений имели следующие данные:

- пиковая скорость кровотока в УЛП ниже 30см/с (вероятность развития ТЭ событий 50%; $P=0,001$) (ОР 2,72 (95% ДИ 1,03-7,21);

- наличие эффекта спонтанного контрастирования в полости ЛП (вероятность ТЭ 44%, $P=0,03$) (ОР 3,89 (95% ДИ 1,35-11,19).

Рисунок 3. Вероятность развития тромбоэмболических событий у больных с ФП в зависимости от скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличия эффекта спонтанного контрастирования в ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии.



В рамках компьютерной томографии с контрастированием левого предсердия и легочных вен ($N=95$) оценивались размеры и объем полости ЛП, диаметры легочных вен, наличие аномалий их впадения. Кроме этого, ушко левого предсердия (УЛП) было отнесено к одному из трех морфологических типов в зависимости от расположения УЛП по отношению к легочной артерии:

I морфологический тип - УЛП располагалось параллельно легочной артерии и ориентировалось вверх;

II морфологический тип – УЛП располагалось параллельно легочной артерии и наклонялось вниз;

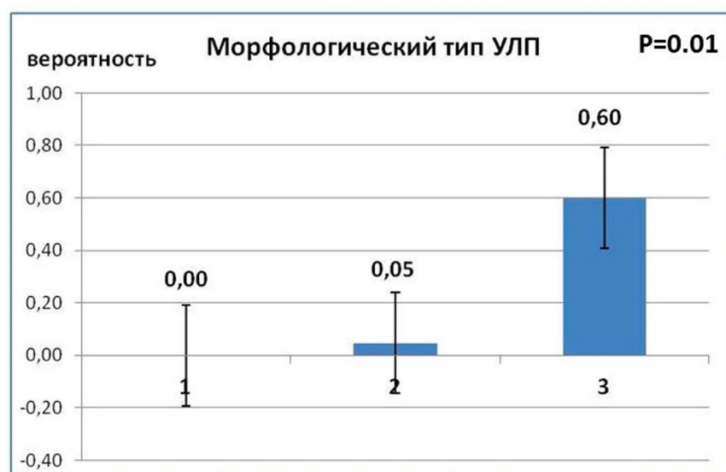
III морфологический тип – УЛП ориентировано вверх и располагалось между главной легочной артерией и левым краем предсердия.

Также были выделены четыре формы УЛП: 1) куриное крыло; 2) флажок; 3) цветная капуста; 4) кактус.

По анатомическому взаиморасположению УЛП по отношению к стволу ЛА, I тип УЛП был выявлен у 24 пациентов (25%), II тип у 63 пациентов (66%), III тип у 10 пациентов (10,5%).

При корреляционном анализе формы уха не имели статистической значимости в отношении риска развития тромбоэмболических событий. Высокая вероятность тромбоза УЛП и развития тромбоэмболических осложнений была выявлена при **III морфологическом типе УЛП (вероятность 60%, $P=0,01$) (ОР 5,8 (95% ДИ 1,09–30,66) (Рисунок 4) .** Это вероятно связано с анатомическими особенностями расположения УЛП, способствующей снижению скорости кровотока в УЛП, развитию стаза крови и увеличению вероятности развития тромбоза УЛП.

Рисунок 4. Вероятность развития тромбоэмболических событий у больных с ФП в зависимости от типа УЛП.



Наиболее распространенным в нашем исследовании был II морфологический тип уха ЛП, он был выявлен в 66% случаев. Наименьшее количество пациентов имели III морфологический тип уха ЛП (10,5% исследуемых). При оценке формы уха ЛП 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% и 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.

Выводы

1. Полученные корреляционные связи между биохимическими маркерами фиброза (ММР-9, TIMP-1) и данными МРТ с отсроченным контрастированием (толщина ЭЖТ по передней стенке ЛЖ) с максимальной силой в группе пациентов с изолированной ФП возможно свидетельствует о паракринном влиянии ЭЖТ на миокард предсердий больных с неклапанной формой ФП.
2. Выявленные корреляционные связи у больных с ФП и нормальными и пограничными размерами ЛП могут свидетельствуют об этиологической роли ЭЖТ в развитии ФП у больных без сопутствующей ИБС и клапанной патологии сердца.
3. Уменьшение значения показателя максимального сегментарного стрейна, ассоциированное с повышением уровня маркеров фиброза является признаком предсердной кардиомиопатии, развивающейся даже у больных с нормальными или незначительно увеличенными размерами ЛП у больных с ФП без сопутствующей кардиальной патологии.
4. Снижение пиковой скорости кровотока в УЛП менее 30см/с и наличие феномена спонтанного контрастирования в полости левого предсердия по данным ЧП-ЭхоКГ, а также III морфологический тип ушка по данным КТ являются дополнительными инструментальными факторами риска формирования тромбоза в УЛП и развития ТЭ осложнений у больных с ФП.
5. У больных с ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС, наличие избыточной массы тела (более 97 кг), постоянная форма ФП, 5 и

более баллов по шкале CHADS2VASc и возраст более 65 лет ассоциируются с высокой вероятностью развития ТЭ событий.

Практические рекомендации

1. При оценке этиологии ФП, в особенности у пациентов без сопутствующей кардиальной патологии следует оценить вероятную этиологическую роль ЭЖТ в развитии аритмии
2. При обследовании больных с ФП для определения начальных признаков атриопатии целесообразно оценивать показатели тканевого доплеровского исследования.
3. При отборе пациентов с целью назначения АКТ необходимо учитывать, что дополнительными факторами, свидетельствующими о высокой вероятности развития ТЭ событий являются: избыточная масса тела (более 97 кг), постоянная форма ФП, возраст более 65 лет, наличие 5 и более баллов по шкале CHADS2VASc, снижение пиковой скорости кровотока в УЛП менее 30см/с; наличие феномена спонтанного контрастирования в полости левого предсердия, III морфологический тип УЛП по данным КТ.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Абгарян А.А., Аракелян М.Г., Громова О.И., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии рецидивов после катетерной аблации у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022; 23 (S3): 52.
2. Arakelyan M.G, Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I. Epicardial adipose tissue and nonvalvular atrial fibrillation. European Heart Journal. 2021; 42 (1)
3. 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 Российской академии медицинских наук. 2020; 75(5): 523–531.

4. Аракелян М.Г., Голухова Е.З., Булаева Н.И., Громова О.И. Прогностические факторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020; 21 (S6): 211.

5. Голухова Е.З., Жолбаева А.З., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., & Минашкин М.М. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74 (4): 245–252.

6. Аракелян М. Г., Голухова Е.З., Булаева Н.И., Громова О.И. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (S11):187.

7. Аракелян М. Г., Голухова Е.З. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий у больных без сопутствующей кардиальной патологии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (S5):147.

8. 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 профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018; 58(7):59-65.

9. Arakelyan M.G., Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Mashina T.V., Dzhanketova V.S., Zholbaeva A.Z., Shlyappo M.A. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenous mediators. The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. conference proceedings. 2018 : 120.
10. Arakelyan M.G., Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Mashina T.V., Dzhanketova V.S., Zholbaeva A.Z., Shlyappo M.A. Thrombosis of the left atrial appendage and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: clinical and instrumental correlates. The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. conference proceedings. 2018:122
11. Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Машина Т.В., Джанкетова В.С., Шляппо М.А. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. Креативная кардиология. 2017; 11 (3): 262–72.
12. Громова О.И., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Аракелян М.Г., Шляппо М.А., Джанкетова В.С., Машина Т.В., Голухова Е.З. Эпикардальный жир, мmp-9 и TIMP-1, как маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017;18 (S3): 116.
13. Аракелян М.Г., Громова О.И., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Джанкетова В.С., Машина Т.В., Шляппо М.А., Голухова Е.З. Тромбоз ушка левого предсердия и тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: клинико-инструментальные коррелянты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; 18 (S6):192.

14. Аракелян М.Г., Громова О.И., Булаева Н.И., Шляппо М.А., Джанкетова В.С., Машина Т.В., Жолбаева А.З., Голухова Е.З. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; 18 (S6):193.
15. Громова О.И., Жолбаева А.З., Булаева Н.И., Шляппо М.А., Машина Т.В., Джанкетова В.С., Аракелян М.Г. Голухова Е.З. Фиброз левого предсердия по данным МРТ и эхокардиографические корреляты как прогностический фактор у пациентов с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (S6):212.
16. Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Громова О.И., Шляппо М.А., Машина Т.В., Кабисова А.К., Шомахов Р.А., Голухова Е.З. Прогностические факторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (S6): 219.