

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АРИТМИИ

Дружилов М. А.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>2</sup>

Установленная взаимосвязь ожирения и фибрилляции предсердий в контексте отмечающегося резкого увеличения распространенности данных заболеваний определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе. На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств существования причинно-следственных связей между эктопическим висцеральным жировым депо сердца и данным нарушением ритма. В настоящей статье приводятся результаты эпидемиологических и клиничко-экспериментальных исследований, посвященных изучению роли эпикардиальной жировой ткани в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, обсуждаются возможные патогенетические механизмы данной ассоциации и их потенциальное клиническое значение.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 178–184

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ожирение, эпикардиальная жировая ткань, толщина эпикардиального жира.

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.\* — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
drmark1982@mail.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОР — относительный риск, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 30.03.2017

Принята к публикации 06.04.2017

## OBESITY ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION: EPICARDIAL FAT TISSUE IN ETIOPATHOGENESIS

Druzhilov M. A.<sup>1</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>2</sup>

The established relationship in obesity and atrial fibrillation comorbidity, under the context of raising prevalence of both disorders, determines the search for new ways of underlying pathogenetic mechanisms. Nowadays, quite an amount of evidence has been collected, on the existence of relationships between ectopic visceral adipose tissue of the heart and atrial fibrillation. The article focuses on the role of epicardial adipose tissue in development and progression of atrial fibrillation, discussing possible pathogenetic chains of such association and potential clinical significance.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 178–184

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>

**Key words:** atrial fibrillation, obesity, epicardial fat tissue, thickness of epicardial adipous layer.

<sup>1</sup>Medical-Sanitary Institution of the FSS Headquarters at Karelia Republic, Petrozavodsk; <sup>2</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) становится лидирующим нарушением сердечного ритма. В странах Европейского Союза за последние 20 лет заболеваемость ФП увеличилась на 13% и по прогнозам к 2030г число пациентов с данной аритмией составит около 17 миллионов человек [1].

Распространенность ФП составляет приблизительно 3% среди лиц старше 20 лет и увеличивается с возрастом, а также при наличии факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь, данное нарушение ритма ассоциировано с 1,5-2-кратным увеличением риска общей смертности и развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, что обуславливает необходимость проведения в каждом случае заболевания целого комплекса лечебно-профилактических экономически затратных мероприятий [1].

Потому крайне важной становится своевременная коррекция модифицируемых факторов риска, ассоциированных с ФП, среди которых в последнее время, вследствие резкого роста распространенности [2], все чаще обращают на себя внимание избыточная масса тела и ожирение. Так, по данным исследования “The Atherosclerosis Risk in Communities Study”, риск возникновения аритмии на 17,9% определялся наличием ожирения [3].

Первоначальная взаимосвязь между ФП и ожирением была продемонстрирована у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам [4]. В последующем она подтвердилась результатами эпидемиологических исследований и мета-анализов, показавших увеличение риска развития ФП у лиц с ожирением в среднем в 2,4 раза по сравнению с таковыми с нормальной массой тела [5].

Отдельные исследования, в частности, “The Danish Diet, Cancer and Health Study”, “The Busselton Health Study”, показали гендерные различия данной ассоциации, а именно, более сильную связь ожирения с ФП у мужчин [6]. В других исследованиях взаимосвязь ожирения с развитием аритмии была выявлена даже у пациентов молодого и среднего возраста без анамнеза ССЗ [7]. Мета-анализ Wong C, et al. продемонстрировал увеличение риска развития ФП на 3,5-5,3% на каждую единицу индекса массы тела (ИМТ). Данная ассоциация сохранялась после учета таких факторов, как инфаркт миокарда, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, хотя и была частично опосредована увеличением размеров левого предсердия [8]. На основании полученных результатов были созданы калькуляторы оценки риска ФП [9].

Кроме того, в ряде исследований было отмечено влияние на риск развития и прогрессирования аритмии динамики веса. Так, Sandhu R, et al. показали, что у пациентов, набравших вес, отмечалась более высокая вероятность возникновения ФП, при этом ожирение ассоциировалось с развитием в большинстве случаев персистирующей формы аритмии [10].

Установленная взаимосвязь ожирения и ФП в контексте отмечающегося резкого увеличения распространенности данных заболеваний определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе [5]. В дополнение к влиянию на формирование субстрата аритмии ассоциированных и в ряде случаев патогенетически обусловленных ожирением состояний и заболеваний (артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СД 2 типа, дислипидемия и другие), была выявлена независимая роль ожирения в аритмогенезе [11].

В целом ряде исследований отмечалось увеличение уровня экспрессии профибротических цитокинов, в частности, трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ , развитие структурного ремоделирования и интерстициального фиброза миокарда предсердий, сопровождающихся изменением электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, что в сочетании с хроническим системным воспалительным статусом, окислительным стрессом, повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к формированию субстрата для развития и прогрессирования ФП у лиц с избыточной массой тела и ожирением [12, 13].

Вместе с тем, возрастающий интерес к изучению висцеральной жировой ткани (ВЖТ) как активного эндокринного органа привел к появлению многочисленных исследований, анализирующих роль висцеральных жировых депо в патогенезе ССЗ. Не исключением стала и эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), предлагаемая различными авторами в каче-

стве связующего звена между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [14].

Эпикардиальный жир, располагающийся под висцеральным листком перикарда и имеющий единую с подлежащим миокардом систему микроциркуляции, при различных патологических состояниях становится липотоксической, профибротической, протромботической и атерогенной тканью, оказывающей влияние на миокард и коронарные артерии посредством паракринной и вазокринной секреции адипоцитокинов [15].

В ряде исследований было показано наличие ассоциации ЭЖТ с выраженностью различных метаболических нарушений и маркерами нейрогуморальной активности ВЖТ, субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий и ишемической болезнью сердца, маркерами сосудистого ремоделирования и параметрами артериальной жесткости, отмечена взаимосвязь эпикардиального ожирения с развитием гипертрофии, доклиническим снижением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением размеров, структурным и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия [15]. На сегодняшний день накоплено много доказательств причинно-следственных связей между эктопическим висцеральным жировым депо сердца и фибрилляцией предсердий [16].

В настоящей статье приводятся результаты эпидемиологических и клинко-экспериментальных исследований, посвященных изучению роли ЭЖТ в развитии и прогрессировании ФП, обсуждаются возможные патогенетические механизмы данной ассоциации и их потенциальное клиническое значение.

**Ассоциация показателей количественной оценки эпикардиальной жировой ткани и фибрилляции предсердий.** Различные исследования, в которых оценка висцерального жирового депо сердца осуществлялась при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), продемонстрировали независимую от влияния других факторов взаимосвязь объема перикардиальной жировой ткани с наличием аритмии, в том числе, различных ее форм [17-20].

В частности, Thanassoulis G, et al. на основании анализа данных участников “Framingham Heart Study” (n=3217, 52% мужчин, средний возраст  $50,6 \pm 10,1$  лет) показали, что после учета различных факторов риска (возраст, ИМТ, систолическое артериальное давление, гипотензивная терапия, длительность PR интервала, клинически значимые болезни клапанов сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) относительный риск (ОР) ФП составил 1,28 (95% ДИ 1,03-1,58) на одно стандартное отклонение объема перикардиального жира [17].

В исследовании Greif M, et al. (n=1288) пациенты с ФП по сравнению с лицами с синусовым ритмом отличались большим объемом перикардиального

жира ( $101,6 \pm 44,1$  мл против  $76,1 \pm 36,3$  мл,  $p < 0,001$ ). Кроме того, аналогичная тенденция прослеживалась при сравнении пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами аритмии ( $115,4 \pm 49,3$  мл против  $93,9 \pm 39,1$  мл,  $p = 0,001$ ). Объем перикардального жира был независимо ассоциирован с наличием пароксизмальной (ОР 1,11 при 95% ДИ 1,01-1,23,  $p = 0,04$ ) и персистирующей ФП (ОР 1,18 при 95% ДИ 1,05-1,33,  $p = 0,004$ ) [19].

По данным мета-анализа Gaeta M, et al. (7 исследований,  $n = 5839$ ), различие объема перикардального жира у пациентов с ФП по сравнению с лицами с синусовым ритмом составило 32 мл (95% ДИ 21,5-42,5 мл). Статистически значимые различия показателя отмечались как в случае пароксизмальной, так и персистирующей формы аритмии: 15,7 мл (95% ДИ 10,1-21,4 мл) и 48,0 мл (95% ДИ 25,2-70,8 мл), соответственно. Более того, в подгруппе пациентов с персистирующей ФП объем перикардального жира был выше на 29,6 мл (95% ДИ 12,7-46,5 мл) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП. При этом оцениваемые другие факторы кардиоваскулярного риска (возраст, артериальная гипертензия, СД 2 типа, ИМТ) не оказывали влияние на ассоциацию объема перикардального жира с нарушением ритма сердца [16]. В связи с более выраженной ассоциацией объема перикардального жира с персистирующей формой аритмии, авторы мета-анализа предположили в данном случае большее патогенетическое значение эктопической ВЖТ в формировании субстрата ФП [16].

С учетом выбранного метода визуализации жирового депо сердца, в вышеуказанных исследованиях одновременно оценивалась выраженность как перикардальной, так и ЭЖТ. При этом, стоит отметить существенные различия анатомо-функциональных свойств данных жировых депо, из которых только ЭЖТ может в полной мере соответствовать характеристикам эктопической ВЖТ [21]. В исследовании Iacobellis G, et al. ( $n = 84$ , пациенты с различными формами ФП) оценка ЭЖТ осуществлялась с помощью эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира (ТЭЖ). Величина ТЭЖ оказалась более высокой у лиц с персистирующей ( $n = 64$ ) по сравнению с пароксизмальной ( $n = 20$ ) формой ФП:  $4,8 \pm 2,5$  мм против  $3,5 \pm 2,4$  мм ( $p < 0,05$ ). Различия величины ТЭЖ были независимы от сопутствующих факторов риска (возраст, пол, ИМТ) и ССЗ [22].

В других исследованиях изучались показатели выраженности ЭЖТ в качестве предикторов рецидивирования аритмии после проведенной процедуры катетерной абляции [23-25]. В частности, Chao T-F, et al. показали, что эхокардиографически определяемая ТЭЖ наряду с формой аритмии (персистирующая), величиной оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и размерами левого предсердия была независимым предиктором реци-

дива ФП после вмешательства при средней длительности наблюдения за пациентами  $16 \pm 9$  месяцев. Пороговая величина ТЭЖ, выбранная авторами в качестве инструмента прогнозирования неблагоприятного исхода, в случае пароксизмальной формы аритмии оказалась равной 6 мм, при персистирующей — 6,9 мм [25].

**Механизмы, лежащие в основе ассоциации эпикардальной жировой ткани и фибрилляции предсердий.** Основой взаимосвязи ЭЖТ и ФП являются процессы структурно-функционального ремоделирования миокарда предсердий, проявляющиеся патологической архитектурой и функциональной дезорганизацией и определяющие электрофизиологические свойства предсердий [26].

Предполагается, что основными патогенетическими механизмами развития ремоделирования предсердий при патологическом увеличении ЭЖТ являются процессы воспаления и фиброза, апоптоз кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, инсулинорезистентность и гипергликемия, а также прямое липотоксическое действие на миокард липидов и свободных жирных кислот [27].

Вышеуказанные механизмы, определяющие значение ЭЖТ в этиопатогенезе ФП, могут быть обусловлены как локальными, так и системными ее эффектами [28]. В свою очередь, в основе локальных эффектов эпикардального жира на миокард предсердий лежит дисбаланс паракринно и вазокринно секретируемых адипоцитокинов в сторону увеличения количества провоспалительных и профибротических биологически активных веществ [15].

Среди данных адипоцитокинов ключевыми медиаторами развития воспаления и фиброза миокарда предсердий являются активин А, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста- $\beta$ , интерлейкины 6, 8, 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , матриксные металлопротеиназы второго и седьмого типа, регулирующие активность межклеточного матрикса [29, 30]. Кроме того, адипоциты эпикардального жира секретируют целый ряд хемотаксических протеинов, в частности, моноцитарный хемотаксический протеин-1, молекулы межклеточной адгезии, что обуславливает накопление в ЭЖТ моноцитов, трансформирующихся в макрофаги М1-типа, а также других иммунных клеток, участвующих в процессах хронического воспаления [30].

Поскольку ЭЖТ анатомически не отделена от подлежащего миокарда, инфильтрация последнего дисфункциональной жировой тканью с происходящими в ней процессами воспаления и фиброза приводит к развитию электрического ремоделирования предсердий, выражающегося, в том числе, в нарушении внутрипредсердной проводимости и формировании одностороннего блока проведения возбуждения [31].

Так, Friedman D, et al. продемонстрировали ассоциацию ЭЖТ с замедлением времени проведения импульсов по предсердиям на основании анализа вектор-кардиографического индекса Р-волны [32].

Naemers P, et al. исследовали биоптаты субэпикардальной ткани предсердий у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. В ходе гистологического анализа образцов выявляли инфильтрацию миокарда жировой тканью, а также ее трансформацию в участки фиброза. В последующем ретроспективно оценивалась взаимосвязь между гистологическими характеристиками жировых инфильтратов и клиническими характеристиками пациентов. Процент фиброзно-жировых инфильтратов оказался наибольшим у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с лицами с пароксизмальной ФП или при отсутствии аритмии:  $64 \pm 23\%$ ,  $50 \pm 21\%$  и  $37 \pm 24\%$ , соответственно ( $p < 0,001$ ) [33]. Авторы исследования сделали вывод, что жировая инфильтрация субэпикардального слоя миокарда предсердий, являясь физиологическим компонентом его гистологической структуры, при различных состояниях, в частности, с возрастом, при ожирении, метаболических нарушениях, увеличивается и подвергается трансформации с развитием выраженного фиброза, лежащего в основе структурного ремоделирования, нарушений проводимости и электрической гетерогенности предсердий. Данную гипотезу подтверждает обратная корреляция между количеством ЭЖТ и степенью выраженности фиброза жировых инфильтратов, а также наличие некротизированных адипоцитов в непосредственной близости с комплексами иммунных клеток, что характеризует процесс замещения клеток жировой ткани фиброзной [33].

Таким образом, фиброз, индуцированный воспалительным процессом в инфильтрирующей миокард субэпикардальной жировой ткани, был положен в основу новой концепции формирования субстрата для развития и прогрессирования ФП [33].

Другими патогенетическими звеньями в развитии субстрата аритмии, ассоциированными с ЭЖТ, являются образование реактивных форм кислорода и оксидативный стресс [34], регуляция кальциевого гомеостаза и сократительной активности кардиомиоцитов [35], секреция адипоцитами свободных жирных кислот [15], гиперактивация провоспалительными адипоцитокинами ганглионарных сплетений, находящихся в составе эпикардального жира [31]. Было показано, что стимуляция данных ганглионарных сплетений сопровождается значительным укорочением длительности потенциала действия и, соответственно, рефрактерного периода и увеличением концентрации внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах устьев легочных вен и предсердий, что в значительной степени увеличивает вероятность развития и персистирования ФП [36, 37].

Кроме того, предполагается роль ЭЖТ в качестве возможного триггера ФП [38]. Ранее была продемонстрирована взаимосвязь ожирения с укорочением эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов устьев легочных вен, положенная в основу гипотезы о роли ожирения как триггера аритмии [13]. В последующем было показано, что в участках предсердий с выраженным количеством ЭЖТ выявляются высокочастотные очаги электрической активности [39]. Модуляторами триггерной активности могут выступать провоспалительные адипоцитокины, секретируемые адипоцитами эпикардального жира [28].

Обобщая вышеприведенные данные о патогенетических механизмах, лежащих в основе ассоциации ЭЖТ и ФП, роль эктопического висцерального жирового депо сердца в патогенезе нарушений ритма определяется участием в процессах ремоделирования структурно-функциональных и электрофизиологических свойств предсердий, приводящих к формированию субстрата аритмии, а также модуляцией различных параметров фокусов эктопической активности [17].

При этом, в различных исследованиях ассоциация количественных параметров оценки ЭЖТ с наличием ФП и ее тяжестью, а также различными показателями, характеризующими участие эпикардального жира в патогенезе аритмии, была независимой от выраженности ожирения в целом, оцениваемой с помощью ИМТ. Это предполагает самостоятельное значение эктопического висцерального жирового депо сердца как фактора риска развития ФП, подтверждением чему могут служить данные мета-анализа Wong C, et al. [40]. Было показано, что увеличение на одно стандартное отклонение объема ЭЖТ было ассоциировано с увеличением риска ФП в 2,6 раза (95% ДИ 1,89-3,6). Аналогичное изменение показателей ИМТ и окружности талии сопровождалось увеличением риска аритмии в 1,22 раза (95% ДИ 1,17-1,27) и в 1,32 раза (95% ДИ 1,25-1,41), соответственно [40].

Еще одним важным фактом представляется увеличение экспрессии адипоцит-связанных генов (RETN, IGF1, HK2, PYGM, LOX, NR4A3), регулирующих аккумуляцию ВЖТ в миокарде предсердий у пациентов с ФП, что является доказательством наличия связи между предшественниками адипоцитов, ЭЖТ и кардиомиоцитами с развитием аритмии [41]. При возникновении гемодинамической перегрузки предсердий эта связь способствует аккумуляции липидов в миокарде предсердий, что, с одной стороны, предоставляет кардиомиоцитам энергетический субстрат, а с другой — приводит к инициации процессов воспаления и фиброза, замыкания “порочного” круга в патогенезе ФП [41].

**Клиническое значение ассоциации эпикардальной жировой ткани с фибрилляцией предсердий.** Учитывая наличие доказанной независимой ассоциации эпикардального жира с нарушением ритма



сердца, выраженность ЭЖТ может являться отражением различных патологических процессов, протекающих в миокарде предсердий, и тем самым — вероятности развития ФП. Таким образом, показатели количественной оценки ЭЖТ могут выступать, в первую очередь, в качестве дополнительного по отношению к классическим факторам прогностического инструмента оценки риска развития и прогрессирования аритмии, а также риска ее рецидивирования после процедуры катетерной аблации [40].

В соответствии с этим, необходимы дальнейшие исследования для выработки пороговых величин данных показателей, выступающих в качестве инструмента риск-стратификации, с учетом различных детерминант количества эпикардального жира (возраст, этническая принадлежность, ИМТ и другие), выявленных в различных исследованиях [14]. Следует отметить, что наиболее доступным способом верификации эпикардального ожирения является определение эхокардиографической ТЭЖ, поскольку данный метод по сравнению с МСКТ и магнитно-резонансной томографией сердца отличается простотой и скоростью выполнения, безопасностью для пациента, широкой доступностью, хорошей воспроизводимостью результатов, а также возможностью определения показателей в динамике.

Недавно проведенные клинические исследования продемонстрировали положительное влияние стратегии снижения веса в комплексном лечении пациентов с ФП, выражающееся в значительном снижении тяжести симптомов аритмии и частоты ее рецидивирования [42, 43]. Так, Pathak R, et al. в течение 4-х лет наблюдали за 345 пациентами с пароксизмальной формой ФП, которым в дополнение к стандартной терапии проводились мероприятия по коррекции избыточной массы тела. Были показано, что в группе лиц, достигнувших снижения веса на 10% и более от исходного, в 45,5% случаев не отмечалось рецидивов аритмии, без проведения катетерной аблации. В то же время в группах, где снижение веса составило 3-9% и <3% от исходного, доля таких пациентов составила 22,2% и 13,4%, соответственно [43].

При этом, стратегия снижения веса у пациентов с ФП, как было показано в исследовании Abed H, et al. (n=69), сопровождается редукцией ЭЖТ по данным МСКТ сердца в динамике [44]. В группе лиц, которым проводились дополнительные мероприятия по снижению веса (n=36), объем перикардального жира через 1 год снизился с  $140,9 \text{ см}^3$  (95% ДИ  $129,3\text{--}152,4 \text{ см}^3$ ) до  $118,8 \text{ см}^3$  (95% ДИ  $108,1\text{--}129,6 \text{ см}^3$ ), в то время как в группе контроля (n=33) отмечалось некоторое увеличение показателя (от  $143,2 \text{ см}^3$  до  $147,2 \text{ см}^3$ ). Уменьшение выраженности ЭЖТ

в основной группе пациентов сопровождалось аналогичной динамикой массы миокарда левого желудочка (от 137,6 г до 123,1 г) и объема левого предсердия (от 105,0 мл до 96,4 мл) [44].

Таким образом, ЭЖТ может являться центром терапевтической стратегии, направленной на редукцию эпикардального ожирения, а количественная оценка ЭЖТ, в том числе, осуществляемая в динамике, может служить не только прогностическим инструментом, но и критерием ответа на проводимую терапию [40]. В этом контексте логично предположить, что именно пациенты с увеличенным количеством ЭЖТ должны стать кандидатами для более интенсивных терапевтических вмешательств, проводимых в рамках “upstream” терапии ФП.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе ассоциации ЭЖТ с ФП, позволит выработать новые стратегии ее профилактики и создать более эффективные методы лечения с целью достижения обратного ремоделирования предсердий и, соответственно, исчезновения субстрата для развития аритмии. Примерами данных вмешательств могут стать регуляция локального баланса между про- и противовоспалительными адипоцитокинами в ВЖТ и эктопических висцеральных жировых депо, профилактика аккумуляции висцерального жира в миокарде предсердий и его трансформации в фиброзно-жировые инфильтраты. Кроме того, достижения в области кардиовизуализации и внедрение новых тканевых биомаркеров позволят сформировать соответствующие критерии для выбора стратегии ведения пациентов с ФП, в том числе, стать основой для принятия решения о целесообразности контроля ритма.

Наконец, еще одним возможным значением количественной оценки ЭЖТ у пациентов с ФП может стать стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время опубликованы результаты исследований, показывающих наличие среди пациентов с ФП так называемых “парадоксов” ожирения, предполагающих лучшую выживаемость и меньшее количество кардиоваскулярных событий у лиц с ИМТ, превышающим 25,0 и даже 30,0 кг/м<sup>2</sup>. Так, данные вторичного анализа результатов исследования ARISTOTLE свидетельствуют о более низком отношении риска (ОР) общей смертности у пациентов с избыточным весом (0,67, 95% ДИ 0,59-0,78, p<0,0001) и ожирением (0,63, 95% ДИ 0,54-0,74, p<0,0001) по сравнению с лицами с нормальной массой тела [45].

В то же время аналогичный анализ при выделении групп пациентов на основании прямых критериев выраженности ВЖТ, в том числе, эхокардиографически определяемой ТЭЖ, демонстрирует неблагоприятное влияние висцерального ожирения на показа-

тели общей и сердечно-сосудистой смертности и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП [46]. Так, в исследовании Chun-Yuan Chu C, et al. (n=190, 67,4% мужчин, средний возраст  $70 \pm 10$  лет, средняя длительность наблюдения 29 месяцев) многофакторный анализ показал, что хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, а также ТЭЖ, превышающая 6 мм (ОР 1,211, 95% ДИ 1,084-1,351,  $p < 0,001$ ; на каждый 1 мм ТЭЖ увеличение ОР составило 1,224, 95% ДИ 1,096-1,368,  $p < 0,001$ ), были ассоциированы с развитием сердечно-сосудистого события [46].

### Заключение

В ближайшие десятилетия ожирение, наиболее вероятно, останется одним из главных факторов

роста заболеваемости ФП. Сегодня продолжают исследования, детально изучающие патогенетические механизмы данной ассоциации, в том числе, опосредованные эктопической ВЖТ сердца. Роль данного эктопического висцерального жирового депо, по-видимому, обусловлена многокомпонентным влиянием на механизмы образования субстрата для развития и прогрессирования аритмии, а также модуляцией различных свойств ее триггеров. Будущим исследованиям предстоит уточнить клиническое значение количественной оценки ЭЖТ при прогнозировании риска развития аритмии и проведении лечебно-профилактических мероприятий пациентам с ФП, а также разработать новые терапевтические цели воздействия на патогенез аритмии, одной из которых может стать редукция эпикардального ожирения.

### Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4-11).
- Huxley R, Lopez F, Folsom A, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501-8.
- Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated c-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 1270-8.
- Nalliah C, Sanders P, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565-72.
- Knuiman M, Briffa T, Divitini M, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busseton health study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 181-90.
- Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen M, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace* 2013; 15: 781-6.
- Wong C, Sun M, Mahajan R, 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. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2015; 1: 139-52.
- Chamberlain A, Agarwal S, Folsom A, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 85-91.
- Sandhu R, Conen D, Tedrow U, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000916. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000916> (1 May 2014).
- Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2017; 38: 62-5.
- Ito K, Date T, Kawai M, et al. Morphological change of left atrium in obese individuals. *Int J Cardiol* 2011; 152: 117-9.
- Munger T, Dong Y, Masaki M et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 851-60.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4(120): 111-7. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 111-7).
- Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 27: 13-8.
- Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and metaanalysis. *Europace* 2017. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euw398> (13 January 2017).
- Thanassoulis G, Massaro J, O'Donnell C et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 345-50.
- Al Chekakie M, Welles C, Metoyer R et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 784-8.
- Greif M, von Ziegler F, Wakili R et al. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 555-62.
- Mahabadi A, Lehmann N, Kalsch H et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 863-9.
- Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* 2009; 17: 625.
- Iacobellis G, Zaki M, Garcia D, et al. Epicardial Fat in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *HormMetab Res* 2014; 46: 1-4.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J* 2011; 75: 2559-65.
- Wong C, Abed H, Molaei P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1745-51.
- Chao T-F, Hung C-L, Tsao H-M, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS ONE* 2013; 8:e74926. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074926> (16 September 2013).
- Goette A, Kalman J, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455-90.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 93-9).
- Maan A, Mansour M, Ruskin J, et al. Role of Epicardial Fat in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Clinical Implications. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2013; 4: 1077-82.
- 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* 2013; 36: 795-805.
- Wong C, Ganesan A, Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future direction. *Eur Heart J* 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045> (2 March 2016).
- Lin Y, Chen Y, Chen S. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2010; 74(6): 1026-9.
- Friedman D, Wang N, Meigs J, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2):e000477. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000477> (4 March 2014).
- Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017; 38: 53-61.
- Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Fernandez A, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 202-9.
- Greulich S, de Wiza D, Preilowski S, et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2399-410.

36. Nagakawa H, Scherlag B, Patterson E, et al. Pathophysiological basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6: 26-34.
37. Stavrakis S, Nakagawa H, Po S, et al. The role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1(1-2): 1-13.
38. Balcioglu A, Cicek D, Akin S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 99-106.
39. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ* 2012; 5: 676-83.
40. Wong C, Sun M, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2016; 9:e004378. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004378> (6 December 2016).
41. Chilukoti R, Giese A, Malenke W, et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *International Journal of Cardiology* 2014; 187: 604-13.
42. Abed H, Wittert G, Leong D, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2050-60.
43. Pathak R, Middeldorp M, Meredith M, et al. Longterm effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up Study (LEGACY Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2159-69.
44. Abed H, Nelson A, Richardson J, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015; 169(5): 655-62.
45. Sandhu R, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2869-78.
46. Chun-Yuan Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine* 2016; 95(11): e2874. <https://doi.10.1097/MD.0000000000002874>.