

*На правах рукописи*

**АПАРИНА ОЛЬГА ПЕТРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ**

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в отделе клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и отделе томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Голицын Сергей Павлович**

Кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник

**Стукалова Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России

**Седов Всеволод Парисович**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник

лаборатории клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины»

ФМБА России

**Явелов Игорь Семенович**

**Ведущая организация:**

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится « 3 » декабря 2015 года в 13:30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 121552, г. Москва ул. 3-я Черепковская д.15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «    » 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

**Полевая Татьяна Юльевна**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ААТ – антиаритмическая терапия

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРА2 – антагонисты рецепторов ангиотензина 2 типа

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ ЛЖ – диастолический индекс левого желудочка

ЗД – здоровые добровольцы

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДК – индекс диффузного контрастирования

ИМА – изолированная мерцательная аритмия

ИМК – индекс максимального контрастирования

ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка

ИС – интенсивность сигнала

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МА – мерцательная аритмия

ММП – матриксная металлопротеиназа

МР- – магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПП – правое предсердие

РААС – ренин-ангиотезин-альдостероновая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ

ТФР-бета1 – трансформирующий фактор роста бета1

ФаВ – фракция активного выброса

ФВ – фракция выброса

ФпВ – фракция пассивного выброса

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ЭХОКГ – эхокардиография

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность исследования**

Фибрилляция предсердий, или мерцательная аритмия (МА), была выделена как отдельная форма нарушения ритма сердца в первой четверти XX века. В ряде экспериментальных и клинических исследований при данном нарушении ритма были продемонстрированы хаотическая электрическая активность предсердий и нарушение их механической функции. Накопление экспериментальных и клинических данных о МА привело к созданию различных направлений в противоаритмическом лечении этой категории больных. К настоящему времени основным методом лечения МА является антиаритмическая фармакотерапия. Наряду с этим, в последние годы широкое распространение приобретают интервенционные методы лечения. Несмотря на расширяющийся арсенал средств и методов борьбы с этой формой нарушения ритма сердца, проблема рецидивирования аритмии остается актуальной. Данное обстоятельство требует дальнейшего изучения патогенеза аритмии и выявления новых факторов, препятствующих удержанию синусового ритма. Одним из направлений этого поиска является изучение структурных изменений предсердий при МА.

По данным многочисленных экспериментальных, клинических и патоморфологических работ, МА ассоциирована с прогрессивной дилатацией полостей предсердий. Примечательно, что в основе данного феномена нередко лежат гистологические изменения предсердного миокарда. Так, рядом исследователей было продемонстрировано наличие воспалительной инфильтрации и интерстициального фиброза в миокарде предсердий у больных МА [Morillo С.А. и соавт. 1995, Frustaci А. и соавт. 1997, Митрофанова Л.Б. 2002]. Обращает внимание тот факт, что подобные изменения при МА могут иметь крупноочаговый характер, приводя к разобщению кардиомиоцитов и, как следствие, к структурной гетерогенности предсердного миокарда [Митрофанова Л.Б. 2014].

Пусковым механизмом развития структурных изменений в предсердиях может служить их механическое растяжение, как вследствие систолической или диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), так вследствие самих приступов МА. Растяжение предсердного миокарда приводит к активации фибробластов, синтезу ими провоспалительных и профиброгенных субстанций, миграции воспалительных клеток и нарушению баланса между синтезом и деградацией коллагена интерстициальной ткани [Kamkin А. и соавт. 2010].

Подобные структурные изменения могут создавать условия для электрической гетерогенности миокарда, способствуя развитию и поддержанию аритмии [Kottkamp Н.

2013]. Действительно, у многих больных клиническое течение МА прогрессирует от пароксизмальной до постоянной формы на фоне растяжения предсердий и истончения их стенок [Imada M. и соавт. 2007, Fuchs T. и соавт. 2013]. Таким образом, в настоящее время клиническая значимость изменений структуры миокарда предсердий при МА не вызывает сомнений, и есть основание полагать, что изучение нарушений структуры предсердного миокарда может способствовать совершенствованию лечения этой формы нарушения ритма сердца.

Однако, современные сведения о гистологических изменениях миокарда предсердий получены на основании инвазивных исследований или патоморфологических работ, в большинстве из которых были изучены материалы предсердий больных с тяжелой сочетанной сердечно-сосудистой патологией [Rahmutula D. и соавт. 2013, Митрофанова Л.Б. 2014]. В то же время, сведения о миокарде предсердий большинства пациентов с МА до настоящего времени ограничиваются главным образом оценкой размеров предсердий по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) [Wozakowska-Karłon B. 2005, Park J.H и соавт. 2011].

В последнее десятилетие неинвазивное изучение структуры миокарда предсердий стало возможным благодаря совершенствованию технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием, ставшей «золотым стандартом» выявления фиброзных изменений миокарда желудочков ишемической и неишемической этиологии [Flett S.A. и соавт. 2011].

При помощи данного метода были успешно получены МР-изображения миокарда левого предсердия (ЛП), подвергнутого повреждению процедурой катетерной аблации, выполненной в связи с МА. Точная топографическая оценка этих повреждений на МР-изображениях подтвердила хорошее тканевое разрешение данного метода для выявления структурных изменений тонкого предсердного миокарда [Peters D.C. и соавт. 2007, Oakes R.S. и соавт. 2009].

Эти достижения легли в основу использования МРТ с отсроченным контрастированием для детекции структурных изменений предсердий (зон фиброза), не являющихся следствием интервенционных вмешательств. Применение данной технологии позволило оценить распространенность и локализацию регионов фиброза во всем объеме предсердного миокарда у больных МА [С. Mankopf и соавт. 2010]. К настоящему времени в большей степени изучена связь выраженности фиброза ЛП с эффективностью интервенционного лечения МА, что, несомненно, свидетельствует о перспективности использования метода МРТ для дальнейших исследований в этом направлении [Marrouche N.F. и соавт. 2013]. В то же время, взаимосвязи выраженности и топографии фиброза миокарда ЛП с характером

клинического течения МА при консервативной тактике лечения остаются неизученными. Противоречивыми остаются и сведения о факторах, обуславливающих выраженность фиброза ЛП (наличие и характер основного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), наличие и выраженность дисфункции ЛЖ, варианты клинического течения МА) [Oakes R.S. и соавт. 2009, Marrouche N.F. и соавт. 2013]. Не ясно, имеются ли особенности проявления фиброза ЛП при различных ССЗ при отсутствии МА, крайне ограничены сведения о структуре предсердного миокарда по данным МРТ с контрастированием у здоровых лиц.

Важно отметить и отсутствие в доступной литературе публикаций о структуре предсердий по данным МРТ при таких заболеваниях и состояниях, которые являются факторами риска развития МА, например, при гипертонической болезни (ГБ) или естественном старении организма. Сравнение структуры предсердного миокарда у больных МА, у больных ГБ и здоровых лиц старшего возраста позволило бы выявить характерные для больных МА особенности, потенциально способствующие возникновению и поддержанию аритмии. И это еще одно направление поиска новых возможных мишеней для интервенционного лечения МА [Akoum N. и соавт. 2015].

Необходимо отдельно подчеркнуть, что выявление зон фиброза в тонком миокарде предсердий является сложной методической задачей, требующей применения новых подходов при обработке МР-изображений. [Oakes R.S. и соавт. 2009, Karim R. и соавт. 2013]. В настоящее время отсутствует согласие между экспертами об оптимальном методе детекции фиброза предсердного миокарда [Karim R. и соавт. 2013]. Таким образом, анализ МР-изображений предсердий требует дальнейшего совершенствования, стандартизации и тестирования в клинических исследованиях.

Использование лабораторных маркеров фиброза, как еще одно направление изучения структурного ремоделирования предсердий при МА, также продемонстрировало свою потенциальную пригодность. Есть основания полагать, что концентрации циркулирующих в крови биологически активных веществ: профиброгенного медиатора – трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР-бета1), матриксной металлопротеиназы 1 типа (ММП-1) – одного из основных ферментов, расщепляющих интерстициальные коллагены миокарда, а также наиболее мощного тканевого ингибитора металлопротеиназ первого типа (ТИМП-1), – могут косвенно отражать выраженность структурно-функциональных изменений предсердий при МА [Kim S.K. и соавт. 2011, Choi E.K. и соавт. 2012]. Однако, диагностическая ценность этих показателей требует дальнейшего изучения в сопоставлении с морфо-функциональными характеристиками предсердий при наличии и отсутствии МА.

Таким образом, в настоящее время имеется крайне ограниченное количество работ с использованием МРТ с отсроченным контрастированием с целью изучения структурного ремоделирования ЛП у пациентов с МА. Качественная и количественная оценка фиброза предсердий, а также исследование его лабораторных маркеров у пациентов с МА, в настоящее время являются актуальными проблемами. Их решение в перспективе может создать предпосылки для более точного прогнозирования клинического течения аритмии, совершенствования подходов к лечению пациентов, страдающих МА.

**Цель исследования:** изучить структурные изменения миокарда предсердий с помощью метода МРТ с отсроченным контрастированием и уровни лабораторных маркеров фиброза у пациентов с мерцательной аритмией.

**Задачи исследования:**

1. Разработать методику выявления фиброза предсердного миокарда на МР-изображениях сердца с отсроченным контрастированием.

2. Провести качественную и количественную оценку фиброза миокарда предсердий методом МРТ с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащим препаратом у пациентов с МА.

3. Изучить состояние миокарда предсердий при проведении МРТ с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащим препаратом у пациентов с ГБ и здоровых лиц.

4. Изучить уровни лабораторных маркеров фиброза в плазме крови у пациентов с МА, пациентов с ГБ и здоровых лиц.

5. Сопоставить выраженность фиброза в предсердиях по результатам МРТ с отсроченным контрастированием с уровнями лабораторных маркеров фиброза в плазме крови пациентов с МА, пациентов с ГБ и здоровых лиц.

**Научная новизна результатов исследования**

Разработана оригинальная принципиально новая специализированная программа LGE Heart Analyzer для количественной оценки фиброза миокарда предсердий с построением их трехмерных моделей.

Разработаны новые универсальные показатели, характеризующие структуру миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием: индекс диффузного контрастирования и индекс максимального контрастирования.

Впервые с помощью метода МРТ с отсроченным контрастированием дана оценка структуры миокарда левого предсердия у здоровых лиц в разных возрастных группах.

Впервые доказательно продемонстрировано, что выраженность фиброзных изменений у больных МА и ГБ достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом, больных с МА

характеризует наиболее выраженный фиброз ЛП и его преимущественная локализация в области легочных вен, а больных ГБ – диффузный характер распределения фиброза.

Показана связь выраженности фиброза ЛП у больных МА с частотой рецидивов аритмии и их длительностью.

Показано наличие взаимосвязи выраженности структурных изменений ЛП и соотношения сывороточных концентраций ММП-1 и ТИМП-1 у больных МА и ГБ.

Впервые создана диагностическая модель, комплексно характеризующая «фенотип» предсердий при МА на основании определения выраженности фиброза ЛП, фракций выброса ЛП и ПП и соотношения концентраций в крови ММП-1 и ТИМП-1.

### **Практическая значимость работы**

Внедрена в практическую работу оригинальная программа LGE HEART Analyzer, позволяющая получать количественную и пространственные характеристики фиброзных изменений миокарда предсердий.

Программа LGE HEART Analyzer может быть использована для определения выраженности структурных изменений предсердий у больных МА на фоне консервативной терапии, а также для оценки повреждений ЛП, вызванных процедурой катетерной аблации.

Разработан и введен диагностический критерий «МА+», позволяющий комплексно характеризовать «фенотипические» особенности предсердий при МА на основании определения выраженности фиброза ЛП, фракций выброса ЛП и ПП и соотношения концентраций в крови ММП-1 к ТИМП-1. Кроме того, расчет данного критерия потенциально позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предполагать наличие МА у лиц, не имеющих подтверждение этой аритмии на ЭКГ.

### **Внедрение**

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и отдела томографии НИИ клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Получен патент №2549825 «Способ оценки структурных изменений миокарда предсердий у больных с нарушениями ритма сердца». Получено свидетельство №2013661886 о государственной регистрации программы для ЭВМ LGE Heart Analyzer, разработанной для автоматической оценки структуры миокарда предсердий.

**Апробация работы.** Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 25 мая 2015 года.



**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ. Получено 1 свидетельство о выдаче патента РФ. Подана 1 заявка на патент РФ. Получено одно свидетельство о регистрации программы ЭВМ.

**Материалы диссертации представлены на:**

1. Европейском конгрессе кардио-радиологов 2013 год, Вена, Австрия
2. Европейском конгрессе кардио-радиологов 2014 год, Вена, Австрия
3. IX региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмиология» 2014, Томск, РФ
4. 35-м Турецком радиологическом конгрессе 2014, Анталия, Турция
5. Всероссийском конгрессе лучевых специалистов и терапевтов 2014, Москва, РФ
6. Всероссийском конгрессе лучевых специалистов и терапевтов 2015, Москва, РФ
7. Европейском конгрессе радиологов 2015 год, Вена, Австрия
8. Европейском конгрессе по нарушениям ритма сердца 2015, Милан, Италия

**Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 161 публикацию отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 17 таблиц и 31 рисунок.

**Материал и методы исследования**

**Характеристика лиц, включенных в исследование.** В общей сложности в исследование был включен 101 человек. Все лица, вошедшие в исследование, прошли клинико-инструментальное обследование, в обязательном порядке включавшее в себя выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение уровней тиреотропного гормона и тетраiodтиронина, ЭКГ в стандартных отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), измерение артериального давления (АД), проведение нагрузочной пробы и ЭХОКГ. Некоторым больным по показаниям дополнительно проводились суточное мониторирование АД, стресс-ЭХОКГ, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием или коронароангиография.

Критериями исключения из исследования были: 1) постоянная форма МА; 2) интервенционное лечение МА в анамнезе; 3) частая желудочковая экстрасистолия (более 2000 ЖЭС/сут); 4) наличие верифицированной ИБС (постинфарктный кардиосклероз, ОКС, стенокардия напряжения); 5) хроническая сердечная недостаточность I-IV ФК; 6) заболевания миокарда: воспалительной природы, кардиомиопатии; 7) врожденные и

приобретенные пороки сердца, сопровождающиеся развитием недостаточности кровообращения; 8) острые инфекционные и воспалительные процессы и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения; 9) злокачественные новообразования в настоящее время; 10) коллагенозы: ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия и др.; 11) заболевания почек с нарушением их функций (снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин); 12) заболевания печени с нарушением ее функций (повышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более); 13) заболевания эндокринной, нервной, легочной, пищеварительной, мочеполовой систем которые, по мнению исследователей, могут помешать принять участие в исследовании; 14) психические расстройства; 15) беременность; 16) противопоказания к проведению МРТ сердца; 17) плохое качество МР-изображений; 18) отказ от участия в исследовании.

По результатам обследования для решения поставленных задач из лиц, включенных в исследование (n=101), были сформированы три группы обследуемых. Характеристика групп приведена в таблице 1.

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

Показатель	Группа МА n=53		Группа ГБ n=25	Группа ЗД n=23	p
	Подгруппа ИМА n=28	Подгруппа МА+ГБ n=25			
Возраст (лет)	52 [41; 57]	57 [51; 62]	54 [50,5;56]	50 [42;55]	0,053
	56 [44,5;60,5]				0,07
Мужчины (количество, %)	32 (60,38)		20 (40)	12 (52,17)	0,1
Женщины (количество, %)	21 (39,62)		15 (60)	11 (47,83)	0,1
Курение (количество, %)	12 (22,64)		5 (25)	11 (47,82)	0,06
ФВ ЛЖ, %	>60		>60	>60	>0,05
ДИ ЛЖ	58,3 [48; 66,2]		61 [52,3; 66,7]	58 [51,6; 65,9]	>0,05
ИММЛЖ	49,4[38,3; 57,2]		42,9 [31,6; 56,5]	44,6 [34,7; 59]	>0,05
Степень АГ, n (%)					
- степень АГ 1	-	1 (4)	2 (8)	-	0,06
- степень АГ 2	-	10 (40)	10 (40)	-	0,2
- степень АГ 3	-	14 (56)	13 (52)	-	0,06

Примечание: МА – мерцательная аритмия, ГБ – гипертоническая болезнь, ЗД – здоровые добровольцы, ИМА – пациенты с изолированной мерцательной аритмией, МА+ГБ – пациенты с мерцательной аритмией в сочетании с гипертонической болезнью, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ДИ ЛЖ – диастолический индекс левого желудочка. Данные представлены, как медиана, 25-й и 75-й перцентиль. Показатели ФВ ЛЖ, ДИ ЛЖ и ИММЛЖ рассчитаны на основании данных кино-МРТ.

В основную группу (группа МА) были включены 53 больных пароксизмальной и персистирующей формами МА (32 мужчины и 21 женщина, возраст 56 [44,5; 60,5] лет). Среди этих больных у 28 человек по данным клинко-инструментального исследования не было выявлено органической патологии ССС (18 мужчин и 10 женщин, возраст 52 [41; 57] года). Они сформировали подгруппу изолированной МА (ИМА). Еще у 25 больных (13 мужчин и 12 женщин, возраст 57 [51; 62] лет) МА возникла на фоне гипертонической болезни (подгруппа МА+ГБ). Группы контроля составили 25 больных гипертонической болезнью (группа ГБ) без сопутствующей МА (10 мужчин и 15 женщин, возраст 54 [50,5; 56] года), и 23 здоровых добровольца (12 мужчин и 11 женщин, возраст 50 [42; 55] лет) (группа ЗД), у которых по данным клинко-инструментального обследования не было выявлено признаков ССЗ.

Группа ГБ и подгруппа МА+ГБ были сопоставимы по исходной степени АГ. Все больные этих групп на момент включения в исследование получали эффективную гипотензивную терапию, и у них были достигнуты целевые значения АД. Гипотензивная терапия у каждого больного включала препарат группы иАПФ или группы АРА2. Часть больных дополнительно принимали блокаторы кальциевых каналов и/или диуретик. Кроме того, все больные подгруппы МА+ГБ и группы ГБ принимали статины, а все больные группы ГБ – антиагреганты.

Среди больных МА (n=53) 28 больных (52,8%) не принимали антиаритмическую терапию (ААТ). Другие 25 пациентов (47,2%) получали ААТ препаратами I, II, или III классов или их комбинациями. 25 больных МА (47,2%) принимали антикоагулянтную терапию, 5 (9,4%) – антиагрегантную терапию. Характеристика клинического течения МА представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика клинического течения мерцательной аритмии (n=53)

Показатель		Значение
Длительность анамнеза МА	Годы	2 [1; 5]
	Менее 1 года, n (%)	11 (20,8)
	Более одного года, n (%)	42 (79,2)
Форма клинического течения МА	Пароксизмальная, n (%)	29 (54,7)
	Персистирующая, n (%)	24 (45,3)
Частота рецидивирования МА	Реже 1 раза в 6 месяцев, n (%)	13 (24,5)
	Чаще 1 раза в 6 месяцев, n (%)	40 (75,5)

Для отработки методики визуализации структурных изменений миокарда предсердий при помощи МРТ нами дополнительно была сформирована группа из трех больных МА, которым было запланировано проведение криоабляции устьев легочных вен. Создание этой группы было обусловлено необходимостью изучения данных МРТ сердца у больных с

заранее известной топографией повреждений предсердного миокарда после интервенционного лечения аритмии.

Всем лицам, включенным в исследование, после общеклинического обследования было проведено обследование с помощью специальных диагностических методов. Оно включило в себя МРТ сердца без контрастирования и с отсроченным контрастированием и определение концентраций маркеров фиброза (ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-бета1) в крови.

### **Специальные методы исследования**

**МРТ сердца с отсроченным контрастированием** была проведена всем лицам в условиях синусового ритма. Больным с персистирующим течением МА данное исследование проводилось не ранее, чем через 1 месяц после электрической кардиоверсии. Троим больным МРТ сердца проводили 2 раза: до и после криоабляции устьев легочных вен. Исследование выполняли на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ.

После регистрации топограмм выполняли серию исследований в режиме кино-МРТ (TrueFISP) с целью точной оценки объемов и фракций выброса камер сердца. Исследование проводилось со следующими характеристиками импульсной последовательности TimeRepetition/TimeEcho (TE/TR) 34 мс/1,5 мс поле изображения 35 см; толщина среза – 6 мм; количество кадров в кино-петле составляло от 20 до 25 в зависимости от частоты сердечных сокращений. Кино-МР-изображения ориентировали по длинной оси ЛЖ в двух- и четырехкамерной проекциях. Кроме того, выполняли серию исследований по короткой оси ЛЖ и ЛП в двухкамерной проекции через весь желудочек от основания до верхушки и все ЛП от уровня атрио-вентрикулярных клапанов до задней стенки.

МРТ с отсроченным контрастированием проводили через 15-20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (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 1,25x1,25x2,5 мм, реконструированным в 0,625x0,625x2,5 мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса. Использовали протокол МРТ, разработанный в Университете штата Юты, США. Время повторения (TR) в зависимости от длины среднего сердечного цикла составило от 509 мс до 1100 мс, время эха (TE) – 244 мс. Для сокращения времени исследования применялось параллельное сканирование с фактором ускорения 2. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с

достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ и составляло от 290 мс до 390 мс. Исследование проводилось в условиях синхронизации с ЭКГ, а также дыхательной синхронизацией на фоне свободного дыхания пациента. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных  $\pm 3$  мм. Эффективность сбора данных составила более 30%. Время сканирования составило от 5 до 22 минут. В результате получали серию изображений сердца в формате DICOM, состоящую из 44-46 слоев.

**Обработка МР-изображений** в кино-режиме по короткой оси сердца включала определение КДО, КСО и ФВ ЛЖ, ЛП и ПП суммационным методом при помощи рабочей станции Circle/cvi42 (2013 Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада). Для ЛЖ был рассчитан диастолический индекс (ДИ), количественно характеризующий его диастолическую функцию, по методу, предложенному S. Окаюта и соавт. Для предсердий дополнительно были рассчитаны кривые объема, на которых были определены ФпВ (фракции пассивного выброса) и ФаВ (фракции активного выброса).

Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа: обведение контуров миокарда ЛП и определение в нем зон накопления контрастного препарата. Определение эпикардимального и эндокардимального контуров миокарда ЛП проводилось в полуавтоматическом режиме при помощи программы ImageJ1.46r (НИН, США). При этом руководствовались разработанным нами алгоритмом определения границ предсердного миокарда с использованием мультипланарных реконструкций сердца. Данный алгоритм заключался в последовательном определении топографии ЛП и прилежащих структур, выделение миокарда ЛП и исключении артефактов.

Зоны накопления контрастного препарата в миокарде ЛП выявляли 2 независимых эксперта визуально, а также автоматически, отступая на 2-3 стандартных отклонения от средней интенсивности сигнала (ИС) миокарда ЛП при помощи программы ImageJ 1.46r (НИН, США), как это было предложено в опубликованных работах [Oakes R.S. и соавт. 2009].

**Исследование лабораторных маркеров фиброза** проводилось на базе отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ под руководством д.м.н., профессора Масенко В.П.

Исследование концентрации (по массе) ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-бета1 в сыворотке крови проводилось в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с использованием реактивов Abfrontier (Корея) и eBioscience Bender MedSystems (США).

**Статистический анализ данных** включал вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, а также медианы и 25-го и 75-го перцентилей, тест Манна-Уитни, тест Уоллиса-Крускалла с применением критерия Данна, метод ранговой корреляции Спирмена, ROC-анализ. Для создания диагностической модели были применены однофакторный, многофакторный анализ и метод логистической регрессии. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись с использованием программ SAS версия 6 (Statistical Analysis System) и SigmaPlot (Systat Software Inc.).

### Собственные результаты и их обсуждение

Проведение кино-МРТ позволило определить объемы предсердий и их фракции выброса в исследованных группах (табл. 3). Группу больных МА от групп ГБ и ЗД отличали больший КДО ЛП (79 [65,5; 86,6] мл), а также достоверное снижение фракций выброса обоих предсердий (ФВ ЛП 44,5 [34,5, 54,5] %, ФВ ПП 39,2 [28,5; 49,9] %).

Таблица 3 – Объемы и фракции выброса предсердий у больных мерцательной аритмией, гипертонической болезнью и здоровых добровольцев

Показатель	Группа ЗД, n=23	Группа МА, n=53	Группа ГБ, n=25	Группы, имеющие достоверные различия, p<0,05
КДО ЛП, мл	59 [54; 78]	79 [65,5; 86,6]	71 [54; 88,5]	МА – ЗД
КДО ПП, мл	67 [51; 77]	71 [56,5; 80,5]	69 [50; 80]	p=0,5
ФВ ЛП, %	56,1 [49; 63,2]	44,5 [34,5, 54,5]	55,3 [48,3; 62,3]	МА – ЗД МА – ГБ
ФВ ПП, %	52,2 [40; 62,4]	39,2 [28,5; 49,9]	56,1 [46,8; 55,4]	МА – ЗД МА – ГБ

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ЗД – здоровые добровольцы, МА – пациенты с мерцательной аритмией, ГБ – пациенты с гипертонической болезнью. Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль.

В таблице 4 представлены результаты детального изучения фаз опорожнения предсердий.

Таблица 4 – Показатели опорожнения предсердий у больных мерцательной аритмией, больных гипертонической болезнью и здоровых добровольцев

Показатель	Группа ЗД, n=23	Группа МА, n=53	Группа ГБ, n=25	Группы, имеющие достоверные различия, p<0,05
ФпВ/ФаВ ЛП	1,4 [0,8; 1,8]	0,7 [0,4; 1,2]	1,1 [0,6; 1,6]	МА – ЗД
ФпВ/ФаВ ПП	1,9 [1,1; 3,2]	0,7 [0,4; 1,2]	1,2 [0,8; 1,7]	МА – ЗД МА – ГБ

Примечание – ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ФпВ – фракция пассивного выброса, ФаВ – фракция активного выброса, ЗД – здоровые добровольцы, МА – пациенты с мерцательной аритмией, ГБ – пациенты с гипертонической болезнью. Данные представлены, как медиана и 25-й и 75-й перцентиль.

В группе больных МА было зарегистрировано нарушение пассивного опорожнения ЛП и ПП (низкие значения соотношения ФпВ к ФаВ) по сравнению с группами ГБ и ЗД. В условиях сопоставимости групп по диастолической функции ЛЖ (отраженной

количественно при помощи ДИ ЛЖ) нарушение пассивного опорожнения предсердий у больных МА было интерпретировано как снижение эластичности предсердий на фоне изменений собственно предсердного миокарда. Эти предположения послужили предпосылкой для исследования структуры миокарда предсердий при помощи МРТ с отсроченным контрастированием.

При выполнении данного раздела работы первоначально была продемонстрирована возможность визуализации при помощи МРТ тонкого миокарда предсердий и его структурных изменений. Для этого были изучены МР-изображения сердца, полученные при помощи новой МР-импульсной последовательности высокого разрешения у больных МА, перенесших криоабляцию устьев легочных вен (рис. 1).

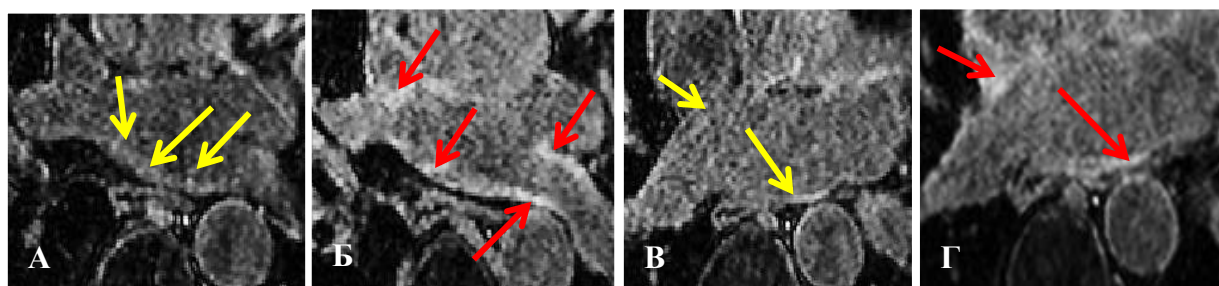


Рисунок 1 – МР-изображения миокарда левого предсердия высокого разрешения с отсроченным контрастированием. Область устьев правой и левой верхних легочных вен до (А) и после (Б) аблации. Область устьев правой и левой нижних легочных вены до (В) и после (Г) аблации.

Примечание – желтыми стрелками обозначен миокард левого предсердия, красными стрелками указаны появившиеся участки отсроченного контрастирования, соответствующие постабляционным повреждениям.

Как показано на рисунке 1, у всех троих больных миокард ЛП удовлетворительно выделялся на МР-изображениях в виде светлой тонкой полосы, имеющей ИС, превышающую ИС крови. При сравнении серий МР-изображений сердца этих больных до и после аблации было зарегистрировано появление зон интенсивного накопления контрастного препарата в области устьев легочных вен. Данные участки предсердного миокарда обладали ИС, которая в 1,7-2 раза превышала среднюю ИС миокарда ЛП. Выявленные зоны накопления контрастного препарата топографически соответствовали местам нанесения абляционных воздействий криобаллоном. Примечательно, что в областях ЛП, где абляционные воздействия не наносились, интенсивные зоны отсроченного контрастирования не появились.

Полученные данные позволили провести дальнейшее изучение предсердного миокарда при помощи МРТ с отсроченным контрастированием у больных МА, ГБ и ЗД. Всем лицам, включенным в исследование, проводилось выявление, количественный и пространственный анализ структурных изменений предсердного миокарда, как очагов накопления контрастного

препарата. В ходе работы было установлено, что использование стандартных методов визуальной и/или автоматической обработки МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием не обеспечивало необходимого уровня точности и объективности данных о структуре миокарда ЛП.

Решением данной проблемы явилась разработка оригинальной методики оценки структуры предсердного миокарда. Первоначально нами была проведена стандартизация МР-изображений по яркости и контрастности. Стандартизацию осуществляли путем соотнесения ИС предсердного миокарда с ИС крови, как это применялась в опубликованных работах [I.M. Khurram и соавт. 2014]. Однако, мы усовершенствовали эту процедуру, разработав новые фиксированные показатели, которые позволяют количественно охарактеризовать накопление контрастного препарата предсердным миокардом (рис. 2).

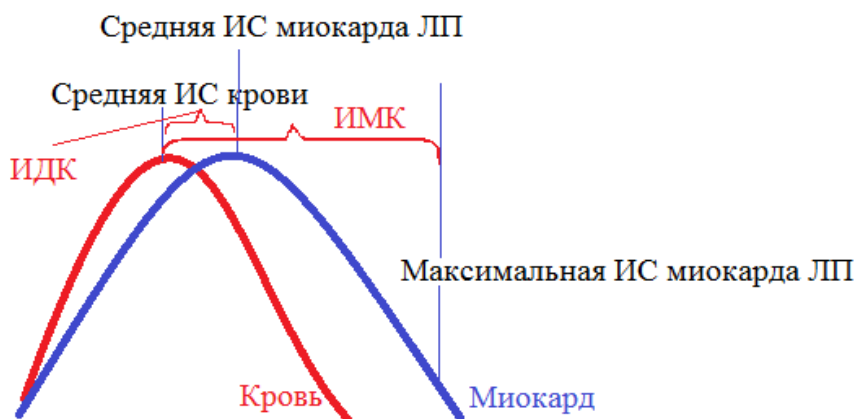


Рисунок 2 – Соотношение гистограмм интенсивности сигнала крови (красным) и миокарда левого предсердия (синим) на МР-изображении с отсроченным контрастированием и расчет новых показателей отсроченного контрастирования.

Примечание: ЛП – левое предсердие, ИС – интенсивность сигнала, ИДК – индекс диффузного контрастирования, ИМК – индекс максимального контрастирования.

Показатель ИДК (отношение средней ИС миокарда ЛП к средней ИС крови) отражает диффузное накопление контрастного препарата миокардом. Данный показатель позволяет косвенно судить о диффузном фиброзе миокарда предсердия. Показатель ИМК (отношение максимальной ИС миокарда ЛП к средней ИС крови) отражает зоны миокарда, наиболее интенсивно накопившие контрастный препарат. Подобные зоны, предположительно, соответствуют зонам трансмурального фиброзного поражения предсердного миокарда.

При расчете новых разработанных показателей в исследованных группах было обнаружено, что в группе ЗД как диффузное (0,986 [0,9314 1,054]), так и максимально интенсивное (1,637 [1,424; 1,845]) накопление контрастного препарата в миокарде ЛП были достоверно менее выраженными, чем в группах МА (1,141 [1,059; 1,224], 1,93 [1,709; 2,231]),



соотв.) и ГБ (1,1 [1,073; 1,168], 1,796[1,683;2,003], соотв.) (см. табл. 5). В свою очередь, группы МА и ГБ не имели значимых различий по ИДК и ИМК ЛП. Эти наблюдения явились одной из первых попыток определения количественных критериев «нормального» и «патологического» накопления контрастного препарата предсердным миокардом. Представленные наблюдения легли в основу оригинального алгоритма выявления очагового предсердного фиброза.

Согласно разработанному нами алгоритму, в качестве зон фиброза расценивались те участки предсердного миокарда, которые накопили контрастный препарат интенсивнее, чем самые активные участки накопления контрастного препарата у ЗД (то есть, превышающие ИМК ЛП группы ЗД). Кроме того, мы использовали селективный в зависимости от возраста порог для детекции фиброза (1,394 для лиц младше 40 лет и 1,663 для лиц старше данного возраста).

Трудоемкость интегрального расчета данных параметров при необходимости их высокой точности явились предпосылкой для создания нами специализированной программы LGE Heart Analyzer (рис. 3).

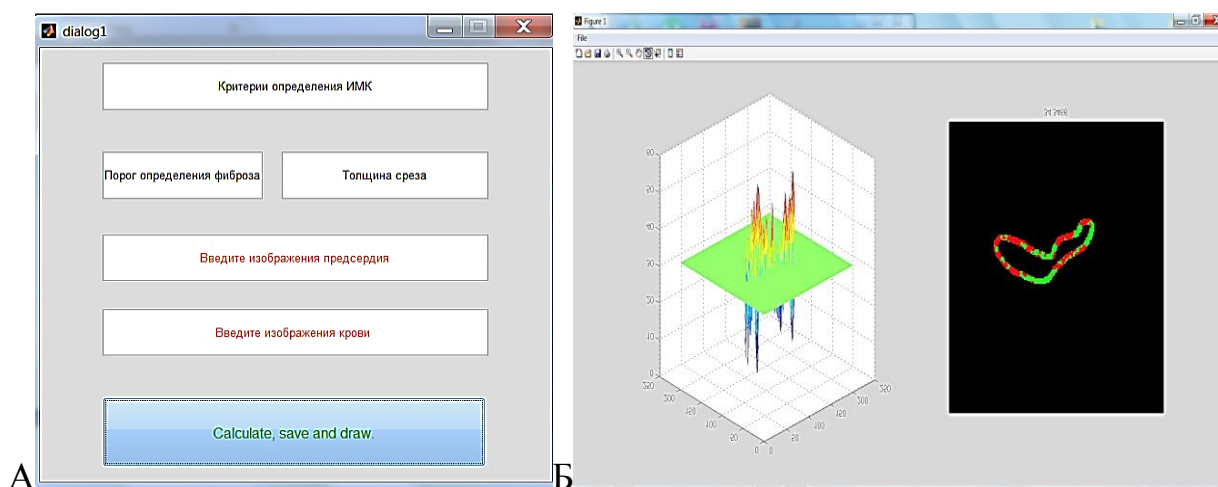


Рисунок 3 – Начальное окно ввода данных оригинальной программы LGE HEART Analyzer (А) и процесс выявления зон фиброза в программе LGE HEART Analyzer (Б).

Данная программа была разработана нами совместно с кибернетиками кафедры Математической теории интеллектуальных систем Механико-математического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова. Программа LGE Heart Analyzer, имея на входе МР-изображения миокарда ЛП, автоматически рассчитывает новые показатели отсроченного контрастирования (ИДК и ИМК), объемную долю фиброза в предсердном миокарде и производит построение вращающихся трехмерных моделей ЛП с картированными зонами фиброза.

Результаты расчета при помощи LGE HEART Analyzer новых показателей отсроченного контрастирования (ИДК и ИМК) и объемной доли фиброза в миокарде ЛП в исследованных группах представлены в таблице 5. Фиброз миокарда ЛП был выявлен у подавляющего большинства больных МА и ГБ и менее половины ЗД. Группа МА характеризовалась наибольшей величиной доли фиброза в миокарде ЛП, которая составила 9%. Разброс величин данного показателя в этой группе был от 0 до 70%. Необходимо подчеркнуть, что между больными ИМА и МА+ГБ не было зарегистрировано достоверных различий по выраженности фиброзного поражения ЛП. Тем не менее, максимальные значения ИДК, ИМК и доли фиброза были зарегистрированы у больных подгруппы МА+ГБ. Выраженность фиброза ЛП в группе МА была достоверно выше, чем в группе ЗД. В свою очередь, группа ЗД характеризовались наименее выраженным фиброзным поражением ЛП (0,777 [0,047;3,513] %). В группе ГБ был зарегистрирован фиброз ЛП, который был менее интенсивный (3,8 [0,57; 9,513] %), чем у больных группы МА, но несколько превышал (недостоверно) значение данного показателя в группе ЗД.

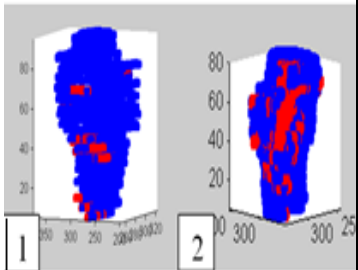
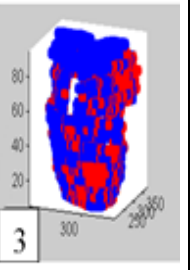
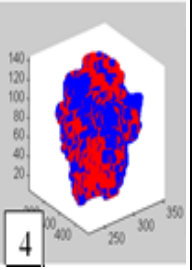
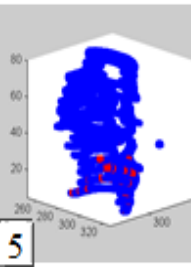
Таблица 5 – Показатели накопления контрастного препарата в группах больных мерцательной аритмией, гипертонической болезнью и здоровых добровольцев

Показатель	Группа МА, n=53		Группа ГБ, n=25	Группа ЗД, n=23
	ИМА n=28	МА+ГБ n=25		
ИДК	1,141 [1,059; 1,224]		1,1[1,073;1,168],	0,986[0,931;1,054]
	1,086 [1,040;1,19]	1,202[1,119;1,244],		
ИМК	1,93 [1,709; 2,231]		1,796[1,683;2,003]	1,637[1,424;1,845]
	1,795[1,62;2,071],	2,084[1,984; 2,271]		
Доля фиброза ЛП, %	9,107 [1,724; 18,575]		3,814[0,57; 9,513]	0,777[0,047;3,513]
	4,37[0,893;18,575]	10,972[6,98;19,366]		

Примечание – ИДК – индекс диффузного контрастирования, ИМК – индекс максимального контрастирования, ЗД – здоровые добровольцы, МА – пациенты с мерцательной аритмией, ИМА – больные изолированной мерцательной аритмией, МА+ГБ – больные мерцательной аритмией в сочетании с гипертонической болезнью, ГБ – больные гипертонической болезнью, данные представлены, как медиана, 25-й и 75-й перцентиль.

Топографический анализ зон фиброза на трехмерных моделях ЛП показал (табл. 6), что преимущественная локализация зон фиброза в исследованных группах была различной. В группе ЗД преимущественной локализацией немногочисленных зон фиброза был нижний отдел задней стенки ЛП. В группе МА участки фиброза аккумулировались в основном вокруг устьев легочных вен, а в группе ГБ регионы фиброза были равномерно диффузно распределены по всем стенкам ЛП.

Таблица 6 – Локализация зон фиброза миокарда левого предсердия у здоровых добровольцев, пациентов с мерцательной аритмией и больных гипертонической болезнью

Локализация зон фиброза ЛП (% случаев)	Зона легочных вен	Задняя стенка левого предсердия	Диффузная	Нижний отдел задней стенки левого предсердия
				
Группа ЗД (n=23)	21,3	0	14,2	64,3
Группа МА (n=53)	52	25	23	0
ИМА, n=28	56,6	30,4	13	0
МА+ГБ, n=25	48,5	24,2	27,3	0
Группа ГБ (n=25)	22,7	22,7	31,9	22,7

Примечание: ЗД – здоровые добровольцы, МА – пациенты с мерцательной аритмией, ИМА – пациенты с изолированной мерцательной аритмией, МА+ГБ – пациенты с мерцательной аритмией в сочетании с гипертонической болезнью, ГБ - пациенты с гипертонической болезнью. Локализация фиброза миокарда левого предсердия (красным цветом) на трехмерных моделях левого предсердия (синим цветом выделен нормальный миокард).

Таким образом, нами были охарактеризованы не только выраженность, но и топография предсердного фиброза при МА и у ЗД. Впервые эти данные получены для больных ГБ.

Проведение ROC-анализа, включившего всех исследованных лиц (101 человек), показало, что параметр доля фиброза ЛП обладает удовлетворительной диагностической ценностью для характеристики изменений ЛП, типичных для больных МА (площадь под кривой 0,7) (рис. 4).

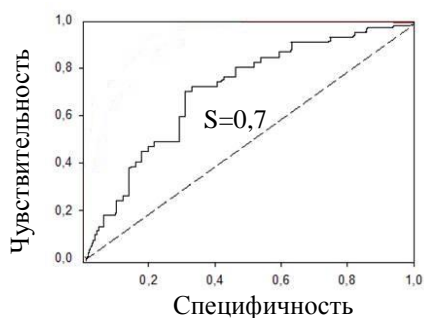


Рисунок 4 – ROC-кривая, показывающая диагностическую ценность показателя выраженности фиброза миокарда левого предсердия для характеристики типичного «фенотипа» левого предсердия при мерцательной аритмии

Выраженность фиброза в группе МА более 20%, зарегистрированная у 25% больных МА, с 93% чувствительностью и 81% специфичностью иллюстрировала поражение ЛП, типичное для группы МА.

Обобщая полученные в ходе работы данные, можно предположить, что доля фиброза ЛП более 20% наряду с его локализацией в области легочных вен явились отличительными чертами ЛП больных МА.

В то же время наше внимание обратил на себя тот факт, что у части больных группы МА имело место фиброзное поражение ЛП менее 20% или полное отсутствие очагов предсердного фиброза, как у большинства лиц группы ЗД. Тем не менее, эти больные МА имели более выраженный диффузный фиброз ЛП, ассоциированный с большим КДО ЛП и меньшей его ФВ, чем у ЗД. Это могло демонстрировать начальную стадию поражения предсердий у части больных МА. Было обнаружено, что при МА традиционные факторы риска ССЗ не имели взаимосвязей с тяжестью структурного поражения ЛП. В то же время больные МА с наличием сочетанной ГБ и более высокой степенью АГ, а также более длительным анамнезом МА и более частым ее рецидивированием имели более выраженный фиброз ЛП. Полученные данные могут свидетельствовать, о том, что МА и ГБ являются синергическими факторами, способствующими формированию структурных изменений предсердного миокарда.

У больных МА величина доли фиброза коррелировала с расширением полости ЛП ( $r=0,37$ ,  $p<0,001$ ) и снижением его ФВ ( $r=-0,4$ ,  $p<0,001$ ). У ЗД доля фиброза ЛП также коррелировала с его КДО ( $r=0,4$ ,  $p=0,04$ ). При этом возраст ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ) и диастолическая функция ЛЖ ( $r=0,5$ ,  $p=0,015$ ) были основными клиническими факторами, связанными со степенью структурных изменений миокарда ЛП у ЗД.

В следующем разделе настоящей работы были исследованы концентрации маркеров фиброза в крови исследованных групп (табл. 7). В группе МА была зарегистрирована достоверно большая по сравнению с группой ЗД концентрация ММП-1 – одного из основных ферментов, осуществляющих деградацию коллагена. По соотношению концентраций ММП-1 к ТИМП-1 группа МА и обе ее подгруппы достоверно отличались от обеих групп контроля. По содержанию в плазме крови ТИМП-1 и ТФР-бета1 достоверных различий между группами МА, ГБ и ЗД выявлено не было.

У всех лиц, включенных в исследование, концентрации ММП-1, ТИМП-1 и их соотношение не коррелировали с возрастом, полом, наличием ГБ, приемом препаратов, блокирующих РААС, а также статинов и антитромботической терапии. Эти сведения позволили предположить, что при МА может иметь место значительное преобладание

процессов разрушения коллагена по сравнению с такой нозологической формой, как ГБ, или со здоровыми лицами.

Таблица 7 – Концентрация ММП-1 и соотношение ММП-1/ТИМП-1 в плазме крови у больных мерцательной аритмией, больных гипертонической болезнью и здоровых добровольцев

Показатель	Группа МА, n=53		Группа ГБ, n=25	Группа ЗД, n=23	Группы, имеющие достоверные различия, p<0,05
	ИМА n=28	МА+ГБ n=25			
ММП-1 (тыс. пг/мл)	4 [3; 8]	6 [4; 7]	1 [0,5; 8]	2 [0,5; 6]	МА – ЗД
	4 [3; 7]				
ММП-1/ТИМП-1	14[10,1;18,5]	11,6 [8; 18]	4,5 [1,3; 15,9]	5,8 [1,1; 17,2]	МА, ИМА, МА+ГБ – ЗД, ГБ
	12,3 [8,8; 18]				
ТФР-бета1 (пг/мл)	33887 [19121; 52861]		48473 [33252; 58793]	44502 [28317; 53414]	>0,05
ТИМП-1 (нг/мл)	403 [348; 446]		437 [396; 512]	417 [352; 520]	>0,05

Примечание – МА – больные мерцательной аритмией, ИМА – пациенты с изолированной мерцательной аритмией, МА+ГБ – пациенты с мерцательной аритмией в сочетании с гипертонической болезнью, ГБ – больные гипертонической болезнью, ЗД – здоровые добровольцы, ММП-1 – матриксная металлопротеиназа 1 типа, ТФР-бета1 – трансформирующий фактор роста бета1, ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа.

Изучение взаимосвязей структурных изменений ЛП по данным МРТ с отсроченным контрастированием (ИДК, ИМК, выраженности фиброза ЛП) с концентрацией в крови изученных маркеров фиброза было проведено при объединении всех лиц, включенных в исследование (n=101). Были установлены слабые корреляции между параметрами ИДК и долей фиброза ЛП и концентраций ММП-1 ( $r=0,3$ ,  $p=0,004$ ,  $r=0,2$ ,  $p=0,04$ , соотв.), а также ИДК и соотношением ММП-1/ТИМП-1 ( $r=0,23$ ,  $p=0,02$ ).

В дальнейшем аналогичный анализ был проведен для каждой группы отдельно. В группе МА соотношение ММП-1/ТИМП-1, указывающее на преобладание компенсаторной деградации коллагена над торможением данного процесса, коррелировало с наличием персистирующей формы МА ( $r=0,4$ ,  $p=0,004$ ). В группе ГБ показатель ММП-1/ТИМП-1 и концентрация ММП-1 коррелировали с ИМК ЛП ( $r=0,4$ ,  $p=0,04$ ,  $r=0,4$ ,  $p=0,05$ , соотв.). В группе ЗД подобных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, имеется некоторая взаимосвязь выраженности фиброза ЛП и концентрации в крови ММП-1 и соотношения ММП-1/ТИМП-1. Однако, во всех исследованных группах корреляционные связи этих показателей с характеристиками

структурных изменений ЛП по данным МРТ носили гетерогенный характер. Можно заключить, что косвенная оценка структурных изменений ЛП при помощи изученных маркеров фиброза требует достаточно сложной интерпретации.

Обобщением результатов настоящего исследования явилась разработка диагностической модели, характеризующей «фенотип» предсердий, типичный для больных МА. Модель была создана при помощи метода логистической регрессии.

Формула модели: «МА+» = 10,333 + (0,103 x Ф%) - (0,0966 x ФВ ЛП) - (0,144 x ФВ ПП) + (0,0497 x ММП-1/ТИМП-1). (Ф% – доля фиброза ЛП). Данная модель, в которой рассчитывается критерий «МА+», обладает удовлетворительной классификационной точностью (Concordant 83,2%, Somers'D 0,72) и более высокой диагностической ценностью для описания «фенотипа» предсердий (площадь под ROC-кривой 0,928), характерного для больных МА, чем выраженность фиброза ЛП в качестве единственного признака (площадь под ROC-кривой 0,7).

Примечательно, что величина критерия «МА+» хорошо коррелировала с наличием затяжных приступов МА у больных, не принимающих ААТ, ( $r=0,6$ ,  $p=0,01$ ). В то же время у больных МА, принимающих ААТ, корреляционная связь данных параметров была более слабой ( $r=0,3$ ,  $p=0,02$ ), но все же сохранялась. Эти данные могут свидетельствовать о сохранении влияния структурно-функциональных изменений предсердий на форму клинического течения МА даже в условиях адекватной ААТ.

## **Выводы**

1. Оригинальная программа LGE HEART Analyzer, рассчитывающая новые показатели – индекс диффузного контрастирования и индекс максимального контрастирования, а также долю фиброза в предсердном миокарде, – новый метод, позволяющий проводить оценку количественных и топографических особенностей структурных изменений предсердного миокарда при помощи МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

2. Больные пароксизмальной и персистирующей формами мерцательной аритмии характеризуются выраженным очаговым (до 70%) и диффузным фиброзом миокарда левого предсердия. Максимальные проявления очагового и диффузного фиброза миокарда левого предсердия обнаруживаются у больных мерцательной аритмией, страдающих частыми приступами при длительном анамнезе аритмии, а также у больных мерцательной аритмией в сочетании с гипертонической болезнью.

3. Наиболее выраженные нарушения сократимости левого и правого предсердий (ФВ ЛП 44,5%, ФВ ПП 39,2%) и их наименьшая эластичность (фракция пассивного выброса предсердий менее 50%) определяются у больных мерцательной аритмией, что

принципиально отличает их от больных гипертонической болезнью без мерцательной аритмии и здоровых добровольцев.

4. Фиброз миокарда левого предсердия не является признаком, специфичным для больных мерцательной аритмией. В 72% случаев он встречается у больных гипертонической болезнью без мерцательной аритмии, а в 43,5% случаев у здоровых добровольцев старшего возраста ( $50 \pm 8$  лет).

5. Фиброз миокарда левого предсердия у здоровых добровольцев отличается малой выраженностью (в среднем до 3,5% объема миокарда) и

преимущественной локализацией в области задней стенки левого предсердия, примыкающей к кольцу митрального клапана.

6. Фиброз у больных гипертонической болезнью без мерцательной аритмии отличается диффузным распределением в миокарде левого предсердия, менее выражен ( $3,814 [0,57; 9,513]\%$ ), чем у больных мерцательной аритмией, но несколько превышает (недостаточно) значение данного показателя у здоровых добровольцев.

7. Соотношение сывороточных концентраций матриксной металлопротеиназы 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа у больных мерцательной аритмией достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и больных гипертонической болезнью. Величина соотношения концентраций этих ферментов в крови не коррелирует с выраженностью фиброза левого предсердия при мерцательной аритмии.

8. Комплексная характеристика «фенотипа» предсердий у больных, страдающих мерцательной аритмией, включает в себя определение таких показателей, как фракции выброса обоих предсердий, выраженность очагового фиброза миокарда левого предсердия по данным МРТ с отсроченным контрастированием и соотношение сывороточных концентраций матриксной металлопротеиназы 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа.

### **Практические рекомендации**

1. Разработанная программа LGE HEART Analyzer рекомендуется для количественной и пространственной характеристики изменений структуры миокарда левого предсердия на МР-изображениях с отсроченным контрастированием.

2. Обработка МР-изображений сердца для оценки структуры миокарда левого предсердия должна проводиться при помощи алгоритма обведения его контуров с использованием мультипланарных реконструкций.

3. Для количественной характеристики тяжести структурного ремоделирования миокарда левого предсердия при помощи МРТ следует использовать следующие параметры: индексы

диффузного и максимального контрастирования, а также долю фиброза в миокарде предсердия.

4. Предложенную диагностическую модель, характеризующую «фенотипические» особенности предсердий при МА на основании определения выраженности фиброза ЛП, фракций выброса ЛП и ПП и соотношения концентраций в крови ММП-1 и ТИМП-1, рекомендуется использовать для комплексной оценки структурно-функционального состояния предсердий при МА. Величина критерия «МА+» выше нуля потенциально позволяет предполагать наличие у больного мерцательной аритмии в тех случаях, когда аритмия не имеет предшествующего подтверждения на ЭКГ.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №1. – С.71-77.

2. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Терновой С.К., Голицын С.П. Мерцательная аритмия как следствие и причина структурных изменений предсердий. // Кардиология. – 2014. – № 11. – С. 57-64.

3. Апарина О.П., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Голицын С.П. Современные возможности изучения структурного ремоделирования предсердий при мерцательной аритмии при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С. 57-63.

4. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Буторова Е.А., Болотова М.Н., Макеев М.И., Терновой С.К., Голицын С.П. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С. 5-12.

5. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т.4. – № 4. – С. 7-15.

6. Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Golitsyn S.P. Is left atrial fibrosis quantified using late Gadolinium enhancement magnetic resonance imaging a specific attribute of atrial fibrillation? // Europace. – 2015. – Т. 17 (Suppl. 3). – С. iii168-iii169.

7. 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. Оpubл. 27.04.2015. Бюл. № 12. – 8 с.

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661886. LGE Heart Analyzer. Заявители и правообладатели: Пархоменко Д.В., Апарина О.П., Стукалова О.В. // Реестр программ для ЭВМ РФ 18.12.2013.

9. Aparina O.P., Stukalova O.V., Butorova E.A. Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Bolotova M.N., Makeev M.I., Golitsyn S.P. Difference in atrial remodeling in atrial fibrillation patients with and without hypertension. // In the abstract database of the EuroEcho-Imaging 2014. <http://spo.escardio.org>

10. Aparina O., Stukalova O., Parkhomenko D. LGE MRI of left atrial fibrosis. // In the EPOS database of the ESCR Annual Scientific Meeting 2013. DOI-link: <http://dx.doi.org/10.1594/ESCR.2013.P-468>

11. Aparina O., Stukalova O., Parkhomenko D., Mironova N., Golitsyn S., Ternovoy S. Evaluation of left atrial structural remodeling with LGE MRI. // In the abstract database of the ESCR Annual Scientific Meeting 2014. [http://www.escr.org/html/img/pool/ESCR2014\\_FinalProgramme\\_2014-09-02.pdf](http://www.escr.org/html/img/pool/ESCR2014_FinalProgramme_2014-09-02.pdf)

12. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Буторова Е.А., Болотова М.Н., Макеев М.И. Голицын С.П. Оценка структурных изменений миокарда предсердий методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т.3. – № 2. – С. 92-93.

13. Апарина О.П., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Голицын С.П. Современные возможности оценки изменений структуры миокарда предсердий при помощи МРТ с отсроченным контрастированием. // Сборник тезисов IX региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология». – 2014.

14. Aparina O., Stukalova O., Parkhomenko D., Mironova N., Golitsyn S., Ternovoy S. Left atrial fibrosis in healthy volunteers and patients with and without atrial fibrillation according to LGE MRI. // Insights Imaging. – 2015. Т. 6 (Suppl 1). – С. S200.

15. Апарина О.П., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Терновой С.К., Голицын С.П. Оценка структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. // Сборник тезисов Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «70 лет борьбы за жизнь». – 2015. – С. 52-53.