

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

*На правах рукописи*

**Ческидов Алексей Викторович**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО  
И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ  
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
доцент А.В. Соловьева

Рязань – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Роль ожирения в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы .	14
1.2. Кардиальные депо жировой ткани .....	19
1.2.1. Морфология и физиология эпикардиальной жировой ткани .....	19
1.2.2. Методы визуализации и способы оценки толщины эпикардиальной жировой ткани .....	21
1.2.3. Эпикардиальная жировая ткань и сердечно-сосудистые заболевания..	24
1.2.4. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1. Дизайн исследования .....	32
2.1. Клиническая часть исследования .....	34
2.2. Морфологическая часть исследования .....	43
2.3. Этические аспекты исследования.....	47
2.4. Статистическая обработка материала .....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	51
3.1. Результаты клинической части исследования.....	51
3.1.1. Клинические особенности пациентов с заболеваниями сердечно- сосудистой системы с кардиальными жировыми депо .....	51
3.1.2. Морфофункциональные особенности локальных жировых депо.....	55
у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.....	55
3.1.3. Прогностическое значение кардиальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией .....	60
3.1.4. Роль кардиальных депо жировой ткани в прогнозировании риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией .....	69
3.2. Результаты морфологической части исследования.....	77
3.2.1. Результаты макро- и микроскопического исследования сердца.....	77

3.2.2. Гистологическое исследование межпредсердной перегородки .....	85
3.2.3. Описание микропрепаратов .....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
ВЫВОДЫ .....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
Приложение А (справочное) Информационное письмо «Определение толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки при эхокардиографии для прогнозирования нарушений ритма» ..	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно данным Росстата о заболеваемости населения по основным классам болезней за период с 2000 г. по 2021 г. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают второе место по частоте встречаемости (30,5 на 1 000 человек населения), уступая лишь хроническим респираторным заболеваниям, и являются ведущей причиной смертности от неинфекционных заболеваний у населения (566,8 на 100 000 человек населения), при этом 54% всех летальных случаев от болезней системы кровообращения приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [5, 6].

Высокая распространенность ССЗ тесно связана с влиянием факторов риска (ФР), особенно кардиометаболических, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, сахарный диабет и ожирение [2, 13, 108].

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) отмечается рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений. Под ожирением принято понимать гетерогенное заболевание с избыточным образованием жировой ткани с разным характером ее распределения (общее ожирение, абдоминальное ожирение (АО), висцеральное ожирение (ВО) и глутеофemorальное ожирение), при этом увеличение индекса массы тела (ИМТ), как полагалось ранее, не является определяющим критерием для постановки диагноза [10, 13, 14]. Согласно данным, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ, ожирение встречается у 29,7% лиц в общей популяции, при этом доля лиц с АО по результатам измерения окружности талии (ОТ) составляет 55%, а доля лиц с ожирением по ИМТ – 33,4% [1, 7].

Не смотря на клиническую значимость общего ожирения и АО, в последнее десятилетие большая часть научных работ была сосредоточена на изучении роли ВО, которое представляет собой не только избыточное накопление

интраабдоминальной жировой ткани, но и избыточное накопление ее в местах, где она физиологически содержится в малых объемах (печень, поджелудочная железа, сердце и скелетные мышцы) [10, 133]. Процесс аккумуляции висцеральной жировой ткани в эктопические очаги, связанный прежде всего с качественными изменениями жировой ткани (адипозопатия), по мнению некоторых авторов является ключевым фактором, определяющим риск ССЗ [38, 75, 131].

Среди таких эктопических очагов наибольший интерес представляет эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) – депо жировой ткани, расположенное между миокардом и висцеральным слоем перикарда, которое в физиологических условиях защищает и поддерживает нормальное функционирование сердца, в то время как у пациентов с ИБС увеличение объема эпикардального жира может рассматриваться в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска и потенциальной терапевтической мишенью при ССЗ [72, 131, 137, 141].

Помимо ЭЖТ липотоксическому повреждению при ожирении подвергается межпредсердная перегородка (МПП). Данный процесс в литературе описывают термином «липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки» (липоматоз МПП) – гистологически доброкачественное поражение сердца, характеризующееся избыточным отложением жира в области МПП, которое не затрагивает овальную ямку [90, 97]. В исследованиях, посвященных поиску структурного субстрата фибрилляции предсердий выявлено, что патоморфологической особенностью межпредсердной перегородки у пациентов с данной патологией наряду с диффузным липоматозом является выраженная гипертрофия, жировая дистрофия, распространенная лимфоцитарная инфильтрация стромы и очаги фиброза [11, 12]. В работе по изучению клинических и лабораторно-инструментальных проявлений липоматоза МПП установлена ее корреляционная связь с частотой распространения наджелудочковых аритмий [116]. В тоже время, вопрос о роли липоматоза МПП в структуре кардиоваскулярного риска, взаимосвязи с другими кардиальными депо жировой ткани, а также прогностической значимости в развитии ССЗ и их

осложнений, в отечественной и зарубежной литературе по-прежнему остается малоизученным. В этой связи вышеупомянутые аспекты предопределили цель и задачи диссертационной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время в современной литературе появляется большое количество работ, посвященных изучению роли эпикардальной жировой ткани в структуре факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако частота возникновения заболеваний сердца и сосудов по данным статистики сохраняется на высоком уровне, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Теоретические и практические основы роли липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки в структуре сердечно-сосудистых рисков являются малоизученным вопросом в зарубежной литературе, а в отечественной литературе представлены единичными публикациями.

Учитывая, что ожирение в целом является одним из факторов кардиоваскулярного риска, изучение локальных кардиальных депо жировой ткани внесет существенный вклад в концепцию прогнозирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### **Цель исследования**

Изучить клиническое и прогностическое значение, морфологические характеристики кардиальных жировых депо у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от выраженности кардиальных жировых депо.

2. Исследовать морфофункциональные характеристики кардиальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

3. Определить роль кардиальных депо жировой ткани в развитии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

4. Оценить влияние выраженности кардиальных жировых депо на прогноз и выживаемость пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

5. Изучить патоморфологические и гистологические проявления кардиальных жировых депо при сердечно-сосудистых заболеваниях.

### **Научная новизна**

Впервые проведено проспективное исследование кардиальных депо жировой ткани: толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки в системе оценки неблагоприятного течения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Разработана система прогнозирования фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (патент РФ № 2802390).

Впервые описано морфологическое строение межпредсердной перегородки у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включающее, помимо стандартной гистологической окраски, морфометрическое исследование с определением процента мышечной ткани, процента жировой ткани и процента соединительно тканых волокон.

### **Теоретическая значимость работы**

Полученные в ходе исследования научные данные позволили сформировать представление о морфологическом строении кардиальных депо жировой ткани у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Уточнены данные о роли локальных кардиальных депо жировой ткани в структуре кардиоваскулярных рисков, выявлено их влияние на развитие фибрилляции предсердий, а также влияние на прогноз неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования могут послужить теоретической основой для дальнейшего изучения кардиальных депо жировой ткани у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### **Практическая значимость работы**

На основании полученных результатов и выводов сформулированы практические рекомендации по определению толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки при эхокардиографии, адресованные практикующим врачам.

Основные положения практических рекомендаций изложены и доведены до сведения перечисленных выше категорий медицинских работников в виде Информационно-методического письма «Определение толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки при эхокардиографии для прогнозирования нарушений ритма» (№ 7/ОТ-214 от 13.03.2023) (Приложение А).

По результатам диссертационного исследования уточнены и дополнены данные о роли кардиальных депо жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение толщины межпредсердной перегородки при проведении эхокардиографии может быть использовано в оценке кардиоваскулярного риска.

Определение толщины эпикардального жира и межпредсердной перегородки при проведении эхокардиографии, в совокупности с измерением окружности талии позволяет прогнозировать риск возникновения фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

## **Внедрение результатов в практику**

Практические рекомендации, обоснованные результатами диссертационного исследования, внедрены в работу ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11», использованы при разработке информационного письма «Определение толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки при эхокардиографии для прогнозирования нарушений ритма» (№ 7/ОТ-214 от 13.03.2023). Основные результаты исследования используются при проведении практических занятий со студентами 4-го курса по дисциплине «Факультетская терапия», при проведении практических занятий и чтения лекций для ординаторов, обучающихся по специальности «Терапия» на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также используются при проведении практических занятий со студентами 3-го курса по дисциплине «Патологическая анатомия», при проведении практических занятий и чтения лекций для ординаторов, обучающихся по специальности «Патологическая анатомия» на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

## **Методология и методы исследования**

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартами надлежащей клинической практики; одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 3 от 11.11.2020). Объектом исследования являлись пациенты с ишемической болезнью сердца. Дизайн исследования, объем обследования и методы статистического анализа выбирались в зависимости от решаемой на данном этапе исследования задачи.

Настоящее исследование состояло из клинической и морфологической части. Клиническая часть работы включала оценку антропометрических показателей, лабораторных показателей липидного и углеводного обмена, результатов эхокардиографического исследования с измерением толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардальной жировой ткани. Для оценки прогностической значимости локальных депо жировой ткани проведена регистрация комбинированных конечных точек (ККТ) с момента выписки пациента из стационара до даты последнего с ним контакта.

Морфологическая часть исследования включала оценку морфометрических показателей сердца и аорты, гистологическое исследование срезов передней стенки левого желудочка, стенки правого желудочка, межпредсердной перегородки и межжелудочковой перегородки с окраской гематоксилином и эозином и по Маллори, проведена морфометрия межпредсердной перегородки с подсчетом процент содержания мышечной ткани, процент содержания соединительнотканых волокон и процент содержания жировой ткани.

Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения MedCalc® Statistical Software version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) и включал в себя определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии и пропорциональных рисков Кокса.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность кардиальных депо жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией прямо пропорциональна индексу массы тела и окружности талии. Большая выраженность кардиальных депо жировой ткани характерна для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У мужчин пожилого возраста толщина межпредсердной перегородки статистически значимо больше, чем у мужчин

молодого возраста, у женщин не выявлено возрастных особенностей кардиальных депо жировой ткани.

2. Между толщиной межпредсердной перегородки и эпикардиальной жировой тканью при эхокардиографии установлена положительная корреляционная связь.

У пациентов с нестабильной стенокардией и артериальной гипертензией установлена положительная связь выраженности кардиальных жировых депо с дилатацией левого предсердия и толщины межпредсердной перегородки с гипертрофией миокарда левого желудочка.

У пациентов с ишемической болезнью сердца, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией установлена положительная связь толщины межпредсердной перегородки с дилатацией и гипертрофией миокарда левого желудочка, а также размерами правого предсердия.

3. Толщина эпикардиальной жировой ткани  $> 6$  мм и толщина межпредсердной перегородки  $> 6,5$  мм при эхокардиографии могут служить маркерами наличия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

4. В проспективном наблюдении длительностью 9 месяцев риск наступления комбинированной конечной точки у пациентов с нестабильной стенокардией ассоциирован с возрастом  $> 60$  лет и выраженностью кардиальных депо жировой ткани, а у пациентов с инфарктом миокарда – с возрастом  $> 60$  лет, выраженностью кардиальных депо жировой ткани и ремоделированием миокарда.

5. По данным аутопсии у пациентов с ишемической болезнью сердца большая выраженность кардиальных жировых депо ассоциирована с ожирением. Между толщиной межпредсердной перегородки и эпикардиальной жировой тканью при аутопсии установлена положительная корреляционная связь.

Гистологической особенностью липоматозно-измененной межпредсердной перегородки при ишемической болезни сердца является наличие выраженной внутриклеточной дистрофии кардиомиоцитов, выраженной стромальной

дистрофии и крупноочагового кардиосклероза. Результаты морфометрии межпредсердной перегородки продемонстрировали статистически значимо больший процент жировой ткани в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом выборки и применением корректных методов статистического анализа. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах диссертационного исследования. В процессе работы проанализировано достаточное количество отечественных и зарубежных источников литературы.

### **Апробация результатов**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на X Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2021), VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021), VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2021), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021), VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2022), Ежегодной научной конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждения, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 26 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 21 таблицей.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, 1 из которых индексируется в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus. По теме исследования получен 1 патент РФ на изобретение.

## **Личный вклад автора**

Автор лично провел анализ литературных данных, участвовал в определении цели и задач исследования, разработке материалов и методов, выполнил сбор первичной информации, формирование базы данных, математическую и статистическую обработку данных, анализ результатов, формулировку выводов и практических рекомендаций, написание печатных работ и диссертации, разработку информационно-методического письма, а также представлял результаты исследования на конгрессах и конференциях. Участвовал в разработке и внедрении в клиническую практику оригинального способа прогнозирования фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (патент РФ № 2802390).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Роль ожирения в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы

Согласно данным Росстата, уровень заболеваемости ССЗ в РФ сохраняется на достаточно высоком уровне с тенденцией к увеличению, а смертность от заболеваний органов кровообращения среди основных классов болезней занимает ведущую позицию (Рисунок 1) [5, 6].

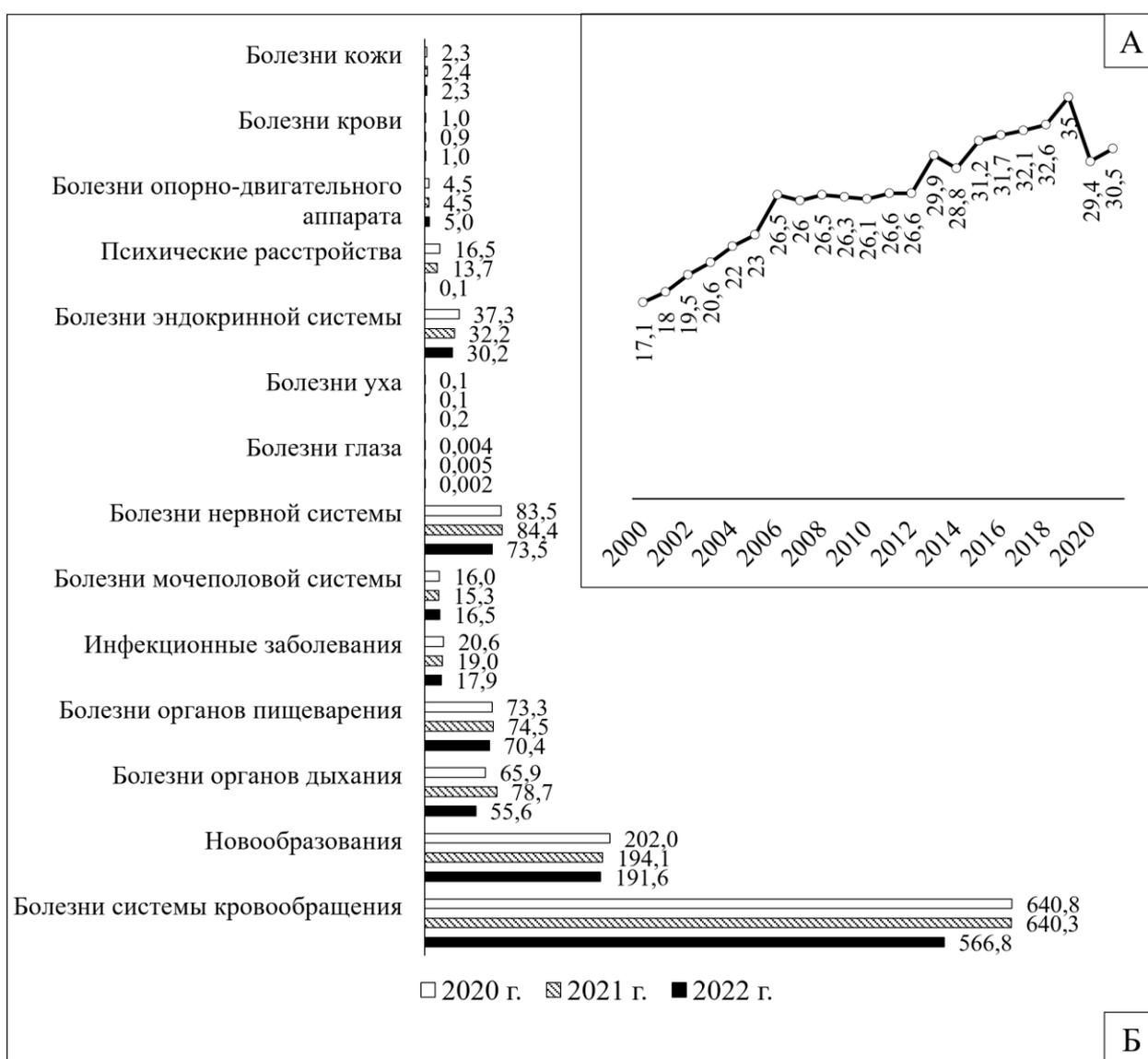


Рисунок 1 – Статистические данные о заболеваемости и смертности в РФ

Примечание – А – динамика заболеваемости сердечно-сосудистыми в РФ, на 100 000 человек; Б – структура смертности в РФ по основным классам болезней, на 100 000 человек.

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования демонстрируют значительную связь между ССЗ и ожирением [83]. Признанное серьезной проблемой здравоохранения, ожирение связано с многочисленными сопутствующими заболеваниями, особенно кардиометаболическими нарушениями [109, 139].

В течение десятилетий жировая ткань не была так подробно исследована, поскольку считалась просто хранилищем энергии. Признание секреторной функции жировой ткани в середине 1980-х годов привело к публикации большого числа научных работ, посвященных ее изучению [125].

Жировая ткань подразделяется на два типа (Рисунок 2): белую жировую ткань, которая представляет большую часть жировой массы, и бурую жировую ткань, которая уникальна для млекопитающих, а у человека расположена в узких депо в верхней части тела, особенно в шейной, подмышечной и окололопаточных областях [28].

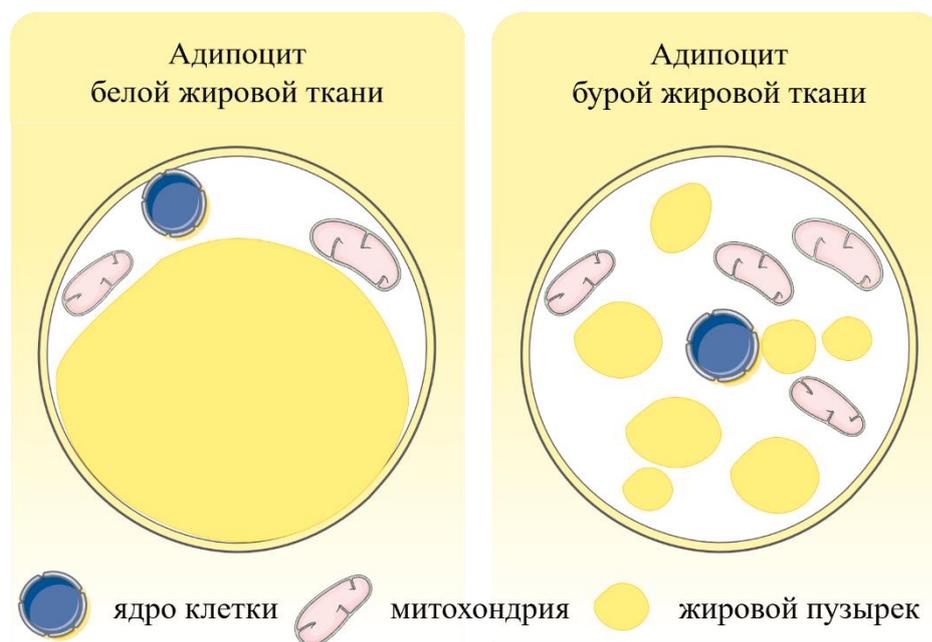


Рисунок 2 – Схема строения адипоцита белой и бурой жировой ткани

Белая жировая ткань состоит из адипоцитов, которые связаны рыхлой, васкуляризованной и иннервируемой соединительной тканью. В белых адипоцитах большая «однослойная» липидная капля занимает более 90% объема

клетки. Кроме того, присутствует тонкий слой цитоплазмы, содержащий другие органеллы [30, 41]. Белая жировая ткань играет эндокринную роль, а также выполняет метаболическую функцию. Метаболические функции включают липогенез, окисление жирных кислот и липолиз. Адипоциты секретируют различные медиаторы, включая экзосомы, микро-РНК, липиды, воспалительные цитокины и пептидные гормоны [77]. Среди этих гормонов лептин, адипонектин и резистин, которые регулируют потребление пищи, репродуктивную систему, чувствительность к инсулину и иммунные реакции [138].

Вторым типом жировой ткани является бурая (коричневая) жировая ткань. Данный тип ткани характеризуется многоклеточными липидными капельками, высокой плотностью митохондрий, которая обуславливает ее характерную окраску, и высокой экспрессией разобщающего белка 1 (UCP-1).

По сравнению с белыми адипоцитами, которые содержат одну липидную каплю, коричневые адипоциты содержат много более мелких капелек и значительное количество митохондрий. Кроме того, бурый жир содержит больше капилляров, чем белый жир; капилляры снабжают ткани кислородом и питательными веществами и распределяют тепло по всему телу. По сравнению с белым жиром, бурый жир менее подвержен развитию местного воспаления в ответ на ожирение. Количество этой ткани положительно коррелирует со скоростью метаболизма в состоянии покоя и отрицательно с индексом массы тела [104].

Избыточное отложение жировой ткани в организме человека аккумулируется в два основных анатомических депо: висцеральную жировую ткань и подкожную жировую ткань [13, 14, 47, 142]. Люди, страдающие ожирением, всегда ассоциировались с более высоким риском развития ССЗ, однако, висцеральное (органоспецифическое) ожирение по современным представлениям приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья, тогда как подкожный жир считается метаболически здоровым или нейтральным [33, 110]. Висцеральный жир характеризуется более высокой липолитической активностью, чем подкожный жир: нарушение секреции молекул адипоцитами, а

именно гормонов (адипонектин, лептин, резистин) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.) приводит к избыточному высвобождению свободных жирных кислот, которое может вызвать печеночную инсулинорезистентность, изменение системного липидного обмена и, как следствие, явную дислипидемию, приводящую к повышенному риску ССЗ [47].

Гипертрофия адипоцитов во внутренней жировой ткани и эктопическое накопление жира приводят к клеточной дисфункции, метаболическим нарушениям и эндокринным нарушениям [39]. Подобную дисфункцию жировой ткани, называется «адипозпатия», в основу которой лежат сдвиг в сторону распределения жировой ткани в висцеральные и эктопические депо и нарушение регуляции воспаления, обусловленного несбалансированной выработкой адипокинов гипертрофированными адипоцитами [27, 105, 134]. Подобное нарушение способствует развитию резистентности к инсулину, ожирению печени, повышению уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и протромботическому состоянию. Считается, что этот дисбаланс усиливает гипергликемию и, как следствие, атерогенез, а также фиброз и воспаление (Рисунок 3) [51].

Сильная связь между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями напрямую затрагивает сердце, независимо от атеросклеротического процесса. Несколько факторов стресса вовлечены в существенные изменения на молекулярном, клеточном и интерстициальном уровнях в сердце с ожирением [53]. Сердечные клетки реагируют на такую среду, вызывая реакцию гипертрофического роста посредством секреции цитокинов, факторов роста, вазоактивных пептидов и гормонов. Хотя такой ответ считается адаптационным механизмом, он ассоциируется с гибелью клеток, фиброзом и микрососудистой дисфункцией [42]. Фиброз миокарда играет важную роль в патогенезе заболеваний сердца у пациентов с ожирением, вызывая нарушение диастолической функции, изменение сокращения, ремоделирование предсердий и желудочков, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности с

сохраненной фракцией выброса, предсердным и желудочковым тахиаритмиям и увеличению частоты внезапной смерти.

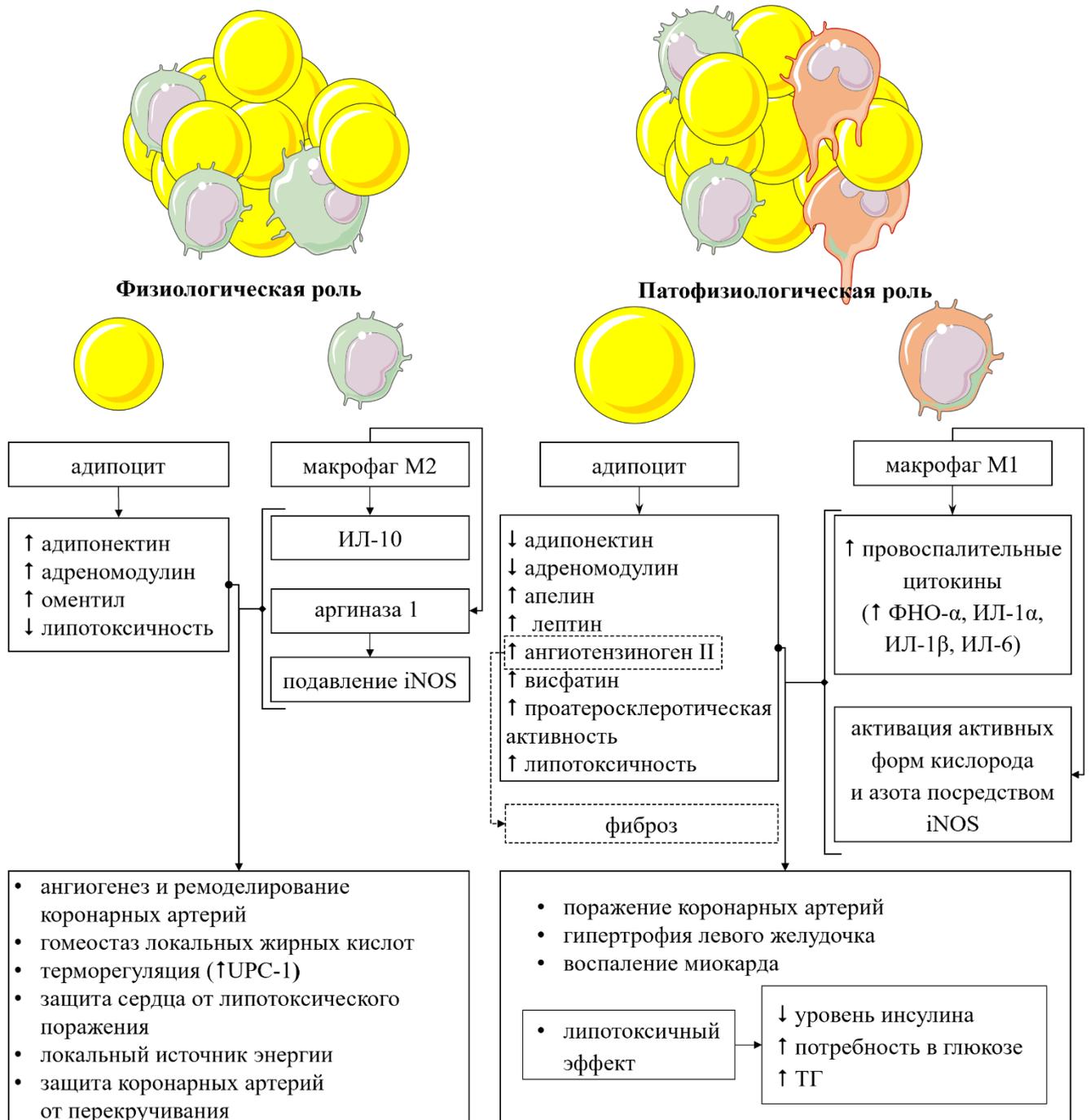


Рисунок 3 – Физиологическая и патофизиологическая роль эпикардиальной жировой ткани (цит. по: Aeddula N. R. et al., 2019) [63]

Примечание – ИЛ – интерлейкин; ТГ – триглицериды; ФНО – фактор некроза опухоли; iNOS – inducible nitric oxide synthases (индуцируемая синтаза оксида азота); UCP-1 – uncoupling protein 1 (разобщающий белок 1); ↑ – повышение; ↓ – понижение.

## 1.2. Кардиальные депо жировой ткани

### 1.2.1. Морфология и физиология эпикардиальной жировой ткани

Висцеральную жировую ткань принято классифицировать на абдоминальную и внутригрудную, последняя в свою очередь подразделяется на эпикардиальную жировую ткань (ЭЖТ) и перикардиальную жировую ткань, а также липоматоз средостения [79].

Периваскулярная жировая ткань – это жировая ткань, которая обволакивает кровеносные сосуды и может вырабатывать различные факторы, влияющие на сосудистый тонус, воспаление и ремоделирование [117]. Другим жировым депо, которое может модулировать ССЗ, является ЭЖТ, которая окружает сердце и может оказывать как благотворное, так и вредное воздействие на сердечную функцию и метаболизм.

Эпикардиальная жировая ткань представляет собой скопление жировой ткани между висцеральным листком перикарда и миокардом, составляющее 20% от веса сердца в физиологических условиях (Рисунок 4) [79, 120].

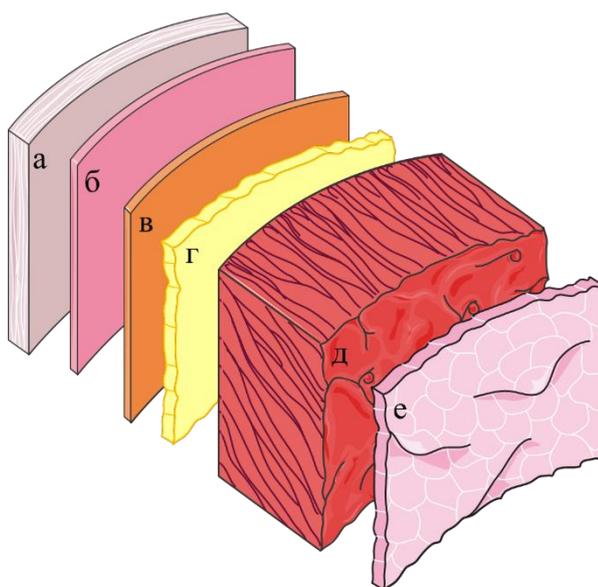


Рисунок 4 – Строение стенки сердца

Примечание – а – фиброзный листок; б – париетальная часть перикарда; в – висцеральная часть перикарда; г – эпикардиальная жировая ткань; д – миокард; е – эндокард

Непосредственная близость жировой ткани и миокарда, в виду отсутствия разделяющей их фасции, обеспечивает функциональные и анатомические взаимосвязи, в частности общую микроциркуляцию [120]. Эта особенность уникальна для ЭЖТ; ни одно другое депо висцерального жира не имеет такого прилегания к органу-мишени [80].

ЭЖТ в основном расположена в атриовентрикулярных и межжелудочковых желобках и может быть дифференцирована на перикоронарную ЭЖТ (расположена непосредственно вокруг адвентиции коронарной артерии или над ней) и миокардиальную ЭЖТ (жировое депо непосредственно над миокардом) [70].

Микроскопически ЭЖТ состоит в основном из адипоцитов, но также содержит нервные клетки, воспалительные клетки (в основном макрофаги и тучные клетки), стромальные клетки, сосудистые клетки и иммунные клетки. ЭЖТ представляет собой белую жировую ткань, но также имеет особенности, похожие на бурый жир и бежевый жир [31].

В здоровом состоянии ЭЖТ обладает кардиопротекторными свойствами, накапливая триглицериды и снабжая миокард энергией, метаболизируя избыток жирных кислот, обеспечивая механическую защиту, а также ослабляет влияние воспалительных цитокинов и окислительный стресс, иными словами ЭЖТ обеспечивает прямой источник тепла для миокарда и защищает сердце при неблагоприятных гемодинамических состояниях, таких как ишемия или гипоксия [40, 81]. Данный эффект реализуется преимущественно за счет адипонектина, способствующему уменьшению интерстициального фиброза и уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов, оментина (интелектин-1), также способствующего уменьшению гипертрофии миокарда, и васпина (серпин A12), обладающего провоспалительным эффектом [54, 82, 89, 111, 140].

С возрастом эпикардиальные адипоциты становятся более восприимчивыми к факторам окружающей среды, метаболизма и гемодинамики, которые постепенно меняют функцию ЭЖТ с термогенеза на накопление энергии. Изменения носят не только функциональный, но и структурный характер. Доля

бурых адипоцитов уменьшается в пользу более однослойных белых адипоцитов. Однако, хронические и длительные ишемические состояния, такие как поздние стадии ИБС, также могут снижать активность бурого жира в ЭЖТ. Одновременно с этим увеличенная толщина ЭЖТ, особенно вблизи задней стенки левого желудочка и атриовентрикулярной бороздки, оказывает негативное влияние и участвует в основных связанных с ожирением сердечно-сосудистых осложнениях [19, 20, 59, 115].

В исследовании T. Mazurek et al. была показана роль повышения уровня медиаторов воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина- $1\beta$ , моноцитарного белка хемоаттрактанта-1), макрофагов, лимфоцитов и базофилов в эпикардальном жире [78].

В исследовании Baker et al. было высказано предположение, что медиаторы путей ядерного фактора-kB и c-Jun N-концевой киназы участвуют в воспалительной активности ЭЖТ, подчеркивая роль макрофагов в воспалении в этой ткани [65].

В двух других исследованиях (S. Eiras et al. и G. Iacobellis et al.) установлено, что эпикардальные адипоциты снижают секрецию адипонектина с одновременным увеличением выработки лептина у пациентов с ожирением, гипертонией, метаболическим синдромом и ИБС, что способствует развитию и дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [29, 74].

Таким образом, эти исследования показывают, что хроническое воспаление возникает не только системно, но и локально при избыточной активности жировых депо, потенциально внося дополнительный вклад в патогенез ИБС.

### **1.2.2. Методы визуализации и способы оценки толщины эпикардальной жировой ткани**

Надежная количественная оценка жировых отложений в сердце и воспаления в сердце остается сложной задачей. Эхокардиография количественно

определяет толщину свободной стенки желудочка, но для объемной оценки требуется компьютерная томография или магнитный резонанс сердца [107].

Современные и развивающиеся методы визуализации позволяют измерять толщину ЭЖТ, объем, плотность и воспалительный статус для прогнозирования и стратификации сердечно-сосудистого риска как у лиц с симптомами, так и с бессимптомным ожирением.

Определение толщины ЭЖТ впервые было предложено в 2003г. G. Iacobellis et al. использованием метода стандартной двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ) в парастернальной позиции по длинной и короткой осям. Толщина эпикардиального жира определяется как свободное эхо-пространство между наружной стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда и измеряется перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы (Рисунок 5), а эхокардиографическая толщина варьируется от минимального 1 мм до максимального почти 2,3 см [79, 80].

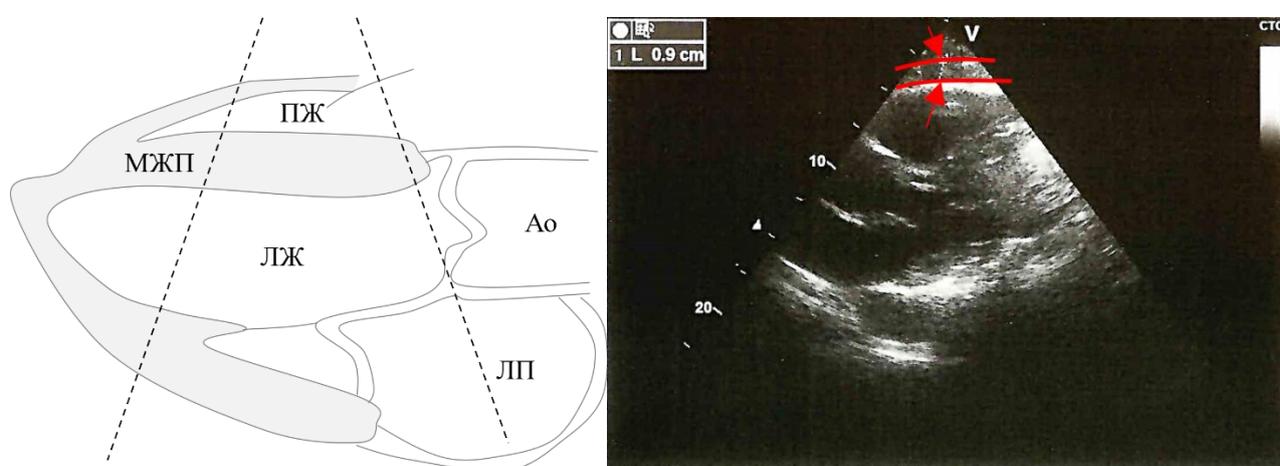


Рисунок – 5. ЭхоКГ-визуализация эпикардиальной жировой ткани в парастернальной позиции по длинной оси

Примечание – Ao – аорта; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек.

Свободное эхопространство на рисунке, ограниченное красными линиями, соответствует толщине эпикардиальной жировой ткани.

Дальнейшее изучение способа визуализации и измерения толщины ЭЖТ посредством ЭхоКГ привели к появлению ряда работ, посвященных попыткам установления пороговых значений толщины ЭЖТ с целью ее оценки в структуре кардиоваскулярного риска.

В исследовании Meenakshi et al. было показано, что средняя толщина ЭЖТ у пациентов без острого коронарного синдрома (ОКС) и у пациентов с ОКС составляла  $4,4 \pm 1,2$  мм и  $6,9 \pm 1,9$  мм соответственно без статистически значимых различий по полу [100].

В исследовании Shambu et al. проведенное на 503 пациентов с целью изучения взаимосвязи между толщиной ЭЖТ по данным ЭхоКГ и тяжестью ИБС, а также определения порогового значения ЭЖТ, было установлено, что среднее значение ЭЖТ было значительно выше в группе ИБС, чем в контрольной группе ( $5,55 \pm 1,21$  мм против  $3,25 \pm 1,15$  мм,  $p < 0,0001$ ), а значение толщины ЭЖТ  $\geq 4,75$  мм имело 87% чувствительности и 63% специфичности для прогнозирования тяжелой ИБС (AUC: 0,831,  $p < 0,001$ ) [130].

В отечественном исследовании Н.В. Блиновой и соавт. пороговыми значениями для оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с ожирением могут служить толщина ЭЖТ в систолу больше 7,5 мм, в диастолу – 4,0 мм [16].

В работе Т.Ю. Кузнецовой и соавт. приводятся данные о том, что в качестве критерия ВО следует рассматривать значения толщины ЭЖТ  $\geq 5$  мм для лиц моложе 45 лет,  $\geq 6$  мм для лиц от 45 до 55 лет и  $\geq 7$  мм для лиц старше 55 лет [19].

Помимо ЭхоКГ визуализации, позволяющей определить толщину ЭЖТ, также существует трехмерный метод оценки объема эпикардального жира с помощью компьютерной томографии, которая позволяет количественно определять рентгеноплотность ЭЖТ. Однако данный метод является дорогостоящим, что затрудняет его применение в повседневной практике, кроме того, в настоящее время также не выявлен общепринятый критерий для определения нормальных и патологических значений объема ЭЖТ, полученных с помощью компьютерной томографии. Так, J.V. Spearman et al. установили, что объем эпикардального жира более 125 мл является показателем сердечной

патологии [119]. Другие исследователи показали, что пороговое значение между 113 и 120 мл имеет наибольшую прогностическую ценность для будущих сердечно-сосудистых событий [52].

Таким образом можно сказать, что эхокардиографическое измерение эпикардиального жира имеет ряд преимуществ, включая низкую стоимость, легкодоступность, быструю применимость и хорошую воспроизводимость. Однако необходимо больше доказательств для оценки того, может ли ЭЖТ, измеренная методом ЭхоКГ, стать обычным способом оценки сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике.

### **1.2.3. Эпикардиальная жировая ткань и сердечно-сосудистые заболевания**

Механизм, с помощью которого эпикардиальный жир может влиять на функцию и структуру сердца, продолжает оставаться предметом активных исследований. Особое расположение ЭЖТ позволяет ей напрямую взаимодействовать с кардиомиоцитами, а также с сосудистой стенкой коронарных артерий. Накопление жировой ткани вокруг миокарда является доказанным ФР, связанным с развитием ИБС, фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточности [60, 61, 112].

Эпикардиальный жир имеет прямую взаимосвязь с ожирением и индексом массы тела [26]. В большинстве исследований сообщается о связи между повышенным количеством эпикардиального жира и метаболическим синдромом, который характеризуется воспалением, гипертонией и нарушениями чувствительности к инсулину.

Толщина и объем эпикардиального жира впоследствии были связаны с множеством независимых кардиальных факторов риска, таких как высокий уровень глюкозы натощак, высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень ЛПВП, толщина интима-медиа сонных артерий и др. Однако с поправкой на висцеральную жировую ткань многие из этих ассоциаций уменьшаются или отсутствуют; несмотря на это, толщина и объем эпикардиального жира по-

прежнему напрямую связаны с ИБС. Величина связи довольно изменчива, даже отсутствует в некоторых исследованиях, что может быть связано с различиями в тяжести ишемической болезни сердца у отдельных людей и используемыми методами исследования [99].

Исследования показали, что эпикардальный жир на 22% толще у пациентов в возрасте 65 лет и старше, что означает, что он увеличивается с возрастом. В литературе нет единого мнения о влиянии пола на эпикардальный жир. В некоторых источниках высказывается предположение, что эпикардальный жир в большей степени связан с факторами риска у женщин, чем у мужчин [73].

Отсутствие фасции, отделяющей ЭЖТ от миокарда, способствует образованию воспалительных инфильтратов в стенке предсердия, которые могут вызывать аритмии [58]. Секретируемые ЭЖТ адипокины могут способствовать структурному ремоделированию миокарда предсердий, способствующему фиброзу. Это ремоделирование может усилить потерю связи между клетками, изменяя распространение деполяризующей волны и приводить к дефектам проводимости, лежащих в основе патологического механизма «re-entry» [64, 69]. Помимо этого, количественно изменение ЭЖТ может оказывать и механическое воздействие на наполнение левого и правого желудочка, приводящему к дилатации предсердий, что является одним из факторов риска развития ФП [25, 57].

Толщина эпикардального жира положительно коррелирует с содержанием липидов в миокарде и может влиять на функцию кардиомиоцитов [122]. В дополнение к этим механическим и метаболическим механизмам недавно были идентифицированы факторы секреции жировой ткани как основа, связывающая аномальный эпикардальный жир с дисфункцией сердца.

Также прямое механическое давление, оказываемое ЭЖТ на миокард, приводит к ситуации, подобной констриктивному перикардиту [62]. Поскольку перикард обладает ограниченной податливостью, увеличение ЭЖТ приводит к

тому, что заключенный в оболочку миокард будет менее способен расширяться, а это в свою очередь – к выраженной диастолической дисфункции.

Действительно, в двух исследованиях Т.М. Gorter et al. и К.Е. Koepf et. al. посвященных изучению гемодинамических эффектов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, было обнаружено, что избыточное накопление ЭЖТ связано с более высоким давлением наполнения сердца и с увеличением индекса эксцентриситета левого желудочка [62, 76]. Кроме того, в исследование J.F. Chin et al. было установлено, что увеличение толщины ЭЖТ у пациентов с ожирением без известных заболеваний сердца независимо ассоциировано с субклинической сердечной дисфункцией, что позволяет говорить о потенциальном применении данного критерия, как маркера ранней диагностики сердечной недостаточности [34].

Механизмы, с помощью которых ЭЖТ может способствовать развитию атеросклероза, сложны и до конца не изучены. Важно отметить, что распределение эпикардального жира является очагово-асимметричным и, таким образом, действие эпикардальной жировой ткани на стимулирование атерогенеза сильно локализовано, при этом очаговые обструктивные поражения локализуются в сегментах коронарных артерий, которые непосредственно прилегают к участкам эпикардального жира с наибольшей толщиной [112]. Благодаря секреции биоактивных молекул воспаления, ЭЖТ в настоящее время считается вовлеченным в образование атеросклеротических бляшек и возникновение ИБС [78, 86]. По результатам отечественных исследований, установлено, что с увеличением толщины ЭЖТ увеличивался процент стенозов коронарных артерий и количество пораженных атеросклерозом коронарных артерий [15].

Взаимосвязь между жировой тканью и ИБС также подчеркивается и изменением структуры адипокинов в самой жировой ткани [121]. Исследование ЭЖТ у пациентов с ИБС показало повышенную экспрессию генов, участвующих в окислительном стрессе, приводящем к выработке активных форм кислорода, ухудшающих функцию миокарда и уменьшающих количество жизненно важных кардиомиоцитов [129].

Кроме того, большое количество эпикардального жира может быть фактором риска развития острого коронарного синдрома (ОКС), поскольку ЭЖТ патогенетически связана с развитием липидной бляшки, которая, в свою очередь, вносит вклад в патогенез ОКС [135]. В работе K. Harada et al. показано, что увеличение объема эпикардального жира является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома [49]. Данный факт подтверждает исследование S.O. Almeida et al., которое продемонстрировало положительный эффект ингибитора 5-липоксигеназы на изменение объема и состава атеросклеротических бляшек у пациентов с ОКС [56].

#### **1.2.4. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки**

Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки (ЛГМПП) является гистологически доброкачественным поражением сердца, которое определяется избыточным накоплением жира в области межпредсердной перегородки (МПП), не включая овальную ямку [93].

Впервые ЛГМПП была описана J.T. Prior в 1964 году как образование имевшее форму «гантели» за счет утолщения головной и хвостовой части МПП, имеющее зачастую тесную анатомическую связь с ЭЖТ, которая была продемонстрирована по результатам изучения 55 сердец, извлеченных при вскрытии, в работе W.C. Roberts et al. [96, 118, 124]. При этом необходимо отметить, что абсолютного диагностического критерия не установлено и толщина МПП, свидетельствующая о ее гипертрофии, у разных авторов вариабельна. Так, в исследовании W.C Roberts. et al. толщина МПП превышала 20 мм; в обзоре 38 случаев, продемонстрированных C.V. Reyes et V.R. Jablow , толщина МПП составляла от 15 до 50 мм; в исследование J.D. Gay et al. были включены случаи с толщиной МПП 10 мм и более [48, 123, 124].

В гистологическом аспекте ЛГМПП состоит из неинкапсулированного скопления зрелой жировой ткани с клетками, напоминающими бурый жир, которые характеризуются вакуолизированной цитоплазмой и более центральным

расположением ядра [43]. Гипертрофированные сердечные миоциты с ядрами различной формы и размера рассеяны в жировой ткани. Отсутствие митотического деления миоцитов позволяет отличить ЛГМПП от злокачественного процесса, для которого характерно наличие волокон коллагена и очагов инфильтративного воспаления.

В исследованиях Л.Б. Митрофановой и соавт., посвященных поиску структурного субстрата фибрилляции предсердий выявлено, что патоморфологической особенностью МПП у пациентов с данной патологией наряду с диффузным липоматозом является выраженная гипертрофия, жировая дистрофия, распространенная лимфоцитарная инфильтрация стромы и очаги фиброза [11, 12].

В литературе имеются данные, которые указывают на необходимость проведение патологического дифференциального диагноза ЛГМПП с миксомой сердца, липомой и липосаркомой: гистологическая картина миксомы характеризуется наличием типичных миксомных клеток и миксоидных областей внутри опухоли и отсутствия жира и гипертрофированных миоцитах; липомы инкапсулированы и состоят только из зрелых адипоцитов и небольшого количества мышечных волокон, если таковые имеются; для липосаркомы характерны липобласты, содержащие большие прозрачные вакуоли и гиперхромные вдавленные ядра [43].

Прижизненно ЛГМПП была впервые диагностирована в 1982 году с помощью компьютерной томографии [96]. С тех пор были предприняты попытки установить наилучший метод неинвазивной диагностики. Стандартным инструментом первичной визуализации для оценки массы сердца является ЭхоКГ, при которой ЛГМПП представляет собой эхогенное расширение МПП, не затрагивающего овальную ямку [127]. При магнитно-резонансной томографии ЛГМПП диагностируется по ее однородному виду и типичной форме «гантели», однако в работе Y.F. Aziz et P.R. Julsrud было продемонстрировано, что определенные случаи ЛГМПП могут казаться неоднородными в зависимости от количества и распределения миоцитов в очаге поражения, и что в подобных

случаях магнитно-резонансная томография не может надежно отличить доброкачественный процесс от неопластического (Рисунок 6) [37].



Рисунок 6 – Случаи липоматозной гипотрофии межпредсердной перегородки при магнитно-резонансной томографии (цит. по: Aziz Y.F. et Julsrud P.R., 2017) [37]

В большинстве случаев ЛГМПП протекает совершенно бессимптомно, что связано с пожилым возрастом, ожирением, ишемической болезнью сердца,

приемом глюкокортикоидов и женским полом [43, 44]. Чаще всего ЛГМПП обнаруживается при эхокардиографии или при вскрытии как случайная находка [45, 50, 132].

Несмотря на меньшую изученность данного кардиального депо жира по сравнению с ЭЖТ, в некоторых исследованиях были предприняты попытки изучить взаимосвязь ЛГМПП с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ряд исследований и клинических примеров показывают, что предсердные аритмии, включая ФП, наджелудочковые экстрасистолы, суправентрикулярная тахикардия, эктопический предсердный ритм, могут быть связаны с липоматозной гипертрофией; хотя у пожилых пациентов могут существовать и другие причины сердечной аритмии [94, 98]. J. Shirani et W.C. Roberts предоставлены статистические доказательства причинно-следственной связи между липоматозной гипертрофией МПП и аритмией [126]. Эта связь не является необоснованной, поскольку накопление жира часто локализуется в области, где два пути между синоатриальным узлом и атриовентрикулярным узлом проходят через межпредсердную перегородку кпереди от овальной ямки.

В клиническом случае, представленном G. Kılıçkar, был описан пациент с увеличенной МПП и сильно утолщенной эпикардальной и висцеральной жировой тканью; автор полагает, что ЛГМПП является частью общей метаболической проблемы [88]. В. Hudzik et al. описывает случай декомпенсированной сердечной недостаточности у 70-летней пациентки, ассоциированной с ЛГМПП [95].

Результаты морфофункциональной оценки МПП в исследовании D. Galzerano et al. демонстрируют, что толщина МПП может являться дополнительным параметром для оценки систолической функции предсердий, особенно в отношении поддержания синусового ритма после его восстановления у пациентов с ФП [102]. В проспективном исследовании С.М. Neyer et al., охватившем 1 292 пациента, было показано, что пожилой возраст, ожирение и предсердные аритмии являются общими дополнительными признаками у пациентов с ЛГМПП [94].

Согласно анализу литературных источников, факторы риска развития атеросклероза (например, артериальная гипертензия) были слабо связаны с утолщением МПП, взаимосвязи между утолщением межпредсердной перегородки и атеросклеротическими заболеваниями сосудов (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз аорты) выявлено не было.

Таким образом, до сих пор малоизученными остаются вопросы о морфологическом строении МПП и ее прогностической роли у пациентов с ССЗ. Практически не изученным остается вопрос о взаимосвязи ЛГМПП и ЭЖТ в комплексном понимании термина «кардиальные дело жировой ткани». Все это подчеркивает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 3 от 11.11.2020 г.). По характеру исследование являлось проспективным и состояло из клинической и анатомической части (Рисунок 7).

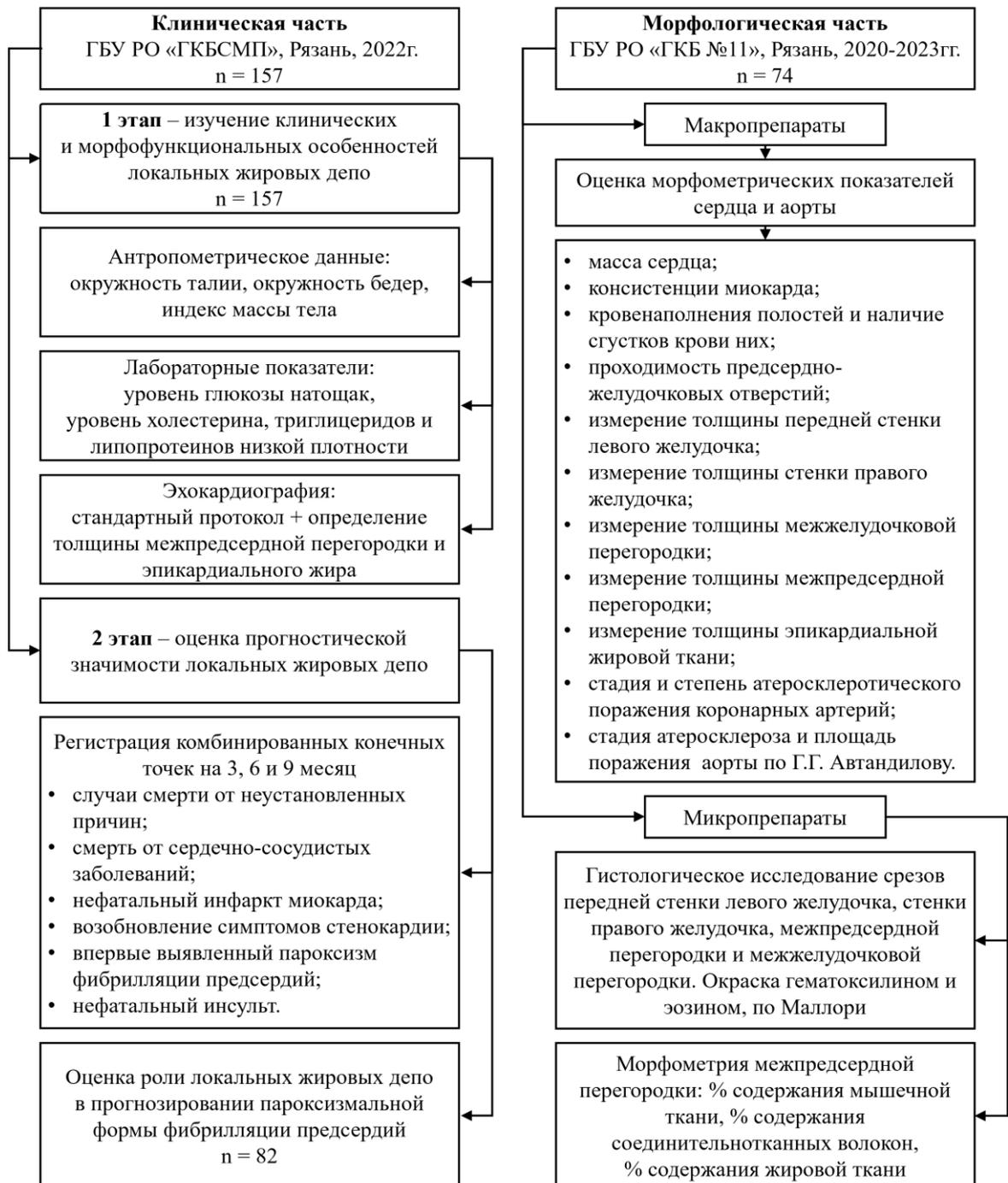


Рисунок 7 – Дизайн исследования

**Обоснование объема выборки.** Рассчитаем объем выборки, необходимый для оценки заболеваемости ИБС в Рязанской области [8]. Общая численность населения в возрасте старше 18 лет (генеральная совокупность) составляет 867 154 человек (по уточненным данным Всероссийской переписи населения, Рязаньстат, 2023, <https://ryazan.gks.ru/>). Общая заболеваемость ИБС в Рязанской области составляет 91 163 человек (23,97%). Сформируем стратифицированную выборку (Таблица 1). С учетом зависимости распространенности заболевания зададим ошибку доли  $\Delta$  – 5%.

Таблица 1 – Сведения по заболеваемости ишемической болезнью сердца

Класс	$N_i$	$p_i$ , %	$q_i$ , %	$\Delta$ , %	$Z^*$
ИБС	91 163	34,7	65,3	5	2,567
* Критические значения $Z$ стандартного нормального распределения определяется по специальной таблице [8].					
Примечания					
$N_i$ – число объектов в каждом из классов генеральной совокупности; $p_i$ – доля классе генеральной совокупности; $q_i$ – величина, обратная доле в классе генеральной совокупности ( $100 - p_i$ ); $\Delta$ – ошибка выборки; $Z$ – критическое значение нормального стандартного распределения.					

Рассчитаем среднюю внутригрупповую дисперсию по формуле (1).

$$\frac{\Delta}{(pq)} = \frac{\sum p_i q_i N_i}{\sum N} \quad (1)$$

где  $p_i$  и  $q_i$  – доля и обратная ей величина в классе генеральной совокупности;

$N_i$  – число объектов в каждом из классов генеральной совокупности;

$N$  – значение генеральной совокупности.

Средняя внутригрупповая дисперсия

$$\frac{\Delta}{(pq)} = \frac{34,7 \times 65,3 \times 91\ 163}{867\ 154} = 192.$$

Вычисляем общий объем выборки по формуле (2).

$$n = \frac{\frac{\Delta}{(pq)} Z_{\alpha}^2 N}{\Delta^2 N + \frac{\Delta}{(pq)} Z_{\alpha}^2} \quad (2)$$

где  $\frac{\Delta}{(pq)}$  – средняя внутригрупповая дисперсия;

$\Delta$  – ошибка выборки;

$Z$  – критическое значение нормального стандартного распределения;

$N$  – значение генеральной совокупности.

Общий объем выборки

$$n = \frac{192 \times 2,567^2 \times 867\,154}{5^2 \times 867\,154 + 192 \times 2,567^2} = 50.$$

Минимальный объем для репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% (ошибка выборки 5%) составил 50 исследуемых.

## 2.1. Клиническая часть исследования

Клиническая часть работы проводилась в два этапа и включала изучение клинических и морфофункциональных особенностей кардиальных жировых депо и их прогностической значимости. Выполнена на базе отделения неотложной кардиологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в период с 01.03.2022 г. по 31.05.2022 г. В исследование включено 157 человек последовательно поступавших в отделение неотложной кардиологии и соответствовавших критериям включения.

### **Критерии включения:**

- возраст старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

### **Критерии исключения:**

- пороки сердца со значительными гемодинамическими нарушениями;
- кардиомиопатии;
- клапанная форма фибрилляции предсердий;
- острая почечная недостаточность;
- печеночно-клеточная недостаточность;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- текущее онкологическое заболевание;

- беременность;
- тяжелое психическое заболевание.
- неоптимальная визуализация при ЭхоКГ («эхо-окно»).

Доля мужчин в общей выборке составила – 49% (n = 77), доля женщин – 51% (n = 80). Средний возраст – 67,0 лет (95% ДИ: 65,2-71,3). Половозрастная структура исследуемых представлена на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Половозрастная характеристика исследуемых

Примечание – Для возрастной периодизации материала использовалась возрастная классификация всемирной организации здравоохранения от 2019 г.

При госпитализации у пациентов были диагностированы острый коронарный синдром с исходом в инфаркт миокарда – 20% (n = 32) или нестабильную стенокардию – 51% (n = 80), а также пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) – 29% (n = 45) (Рисунок 9).

У всех пациентов диагностирована артериальная гипертензия. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) выявлен у 11% (n = 18) пациентов, сахарный диабет 2 типа (СД2) – 12 % (n = 19). 8% (n = 13) пациентов имели пароксизмальную ФП в анамнезе. У одного пациента пароксизм ФП развился на 2 сутки после ИМ. Всем пациентам с ФП проводилась оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED.

В 31% (n = 14) случаев ожидаемая частота инсультов за год у пациентов с ФП по результатам расчета составила 4,0% (Таблица 2). Высокий риск кровотечения (при сумме баллов  $\geq 3$  по шкале HAS-BLED) имело 16% (n = 7) пациентов из всех случаев ФП (n = 45).

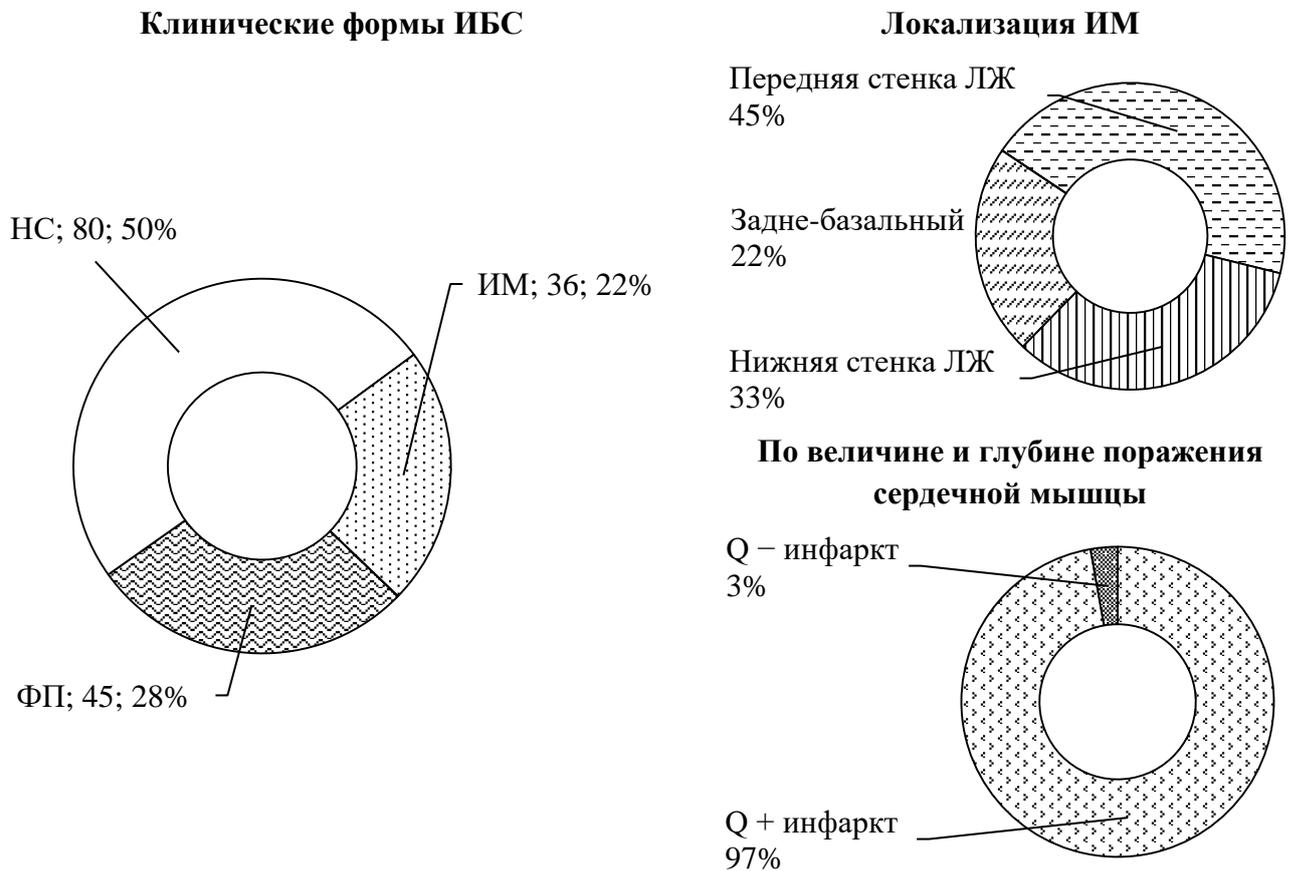


Рисунок 9 – Структура диагнозов при госпитализации в общей выборке исследуемых

Примечание – НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 2 – Ожидаемая частота инсультов за год у пациентов с ФП

Сумма баллов по шкале	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ожидаемая частота инсультов за год	0%	1,3%	2,2%	3,2%	4,0%	6,7%	9,8%	9,6%	6,7%	15,2%
Доля пациентов, % (n)	13 (6)	9 (4)	12 (5)	13 (6)	31 (14)	9 (4)	7 (3)	2 (1)	4 (2)	—

## Первый этап клинической части исследования

**Проводимые исследования.** На первом этапе исследования всем пациентам проводилось антропометрическое исследование, исследование лабораторных показателей липидного и углеводного обмена, ЭхоКГ.

Антропометрическое исследование включало измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), определение отношения ОТ/ОБ, а также расчет индекса массы тела (ИМТ).

Для расчета индекса массы тела (ИМТ) применяли формулу Кетле, результаты оценивали согласно критериям ВОЗ [3].

Окружность талии измеряли сантиметровой лентой на уровне подвздошных костей (наиболее выступающей их части) на уровне живота, держа измерительную ленту горизонтально указанным анатомическим ориентирам, в конце выдоха.

Окружность бедер измеряли по самой выступающей части ягодиц, держа измерительную ленту параллельно полу.

Абдоминальное ожирение диагностировали по величине окружности талии  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин [9].

ЭхоКГ проводили всем пациентам при помощи системы ультразвуковой диагностической медицинской HS60-RUS (Samsung Medison CO., LTD, Корея). ЭхоКГ исследования проводились одним специалистом. Показатели ЭхоКГ у пациентов с инфарктом миокарда оценивались перед выпиской из стационара.

Толщину ЭЖТ (Рисунок 10-А) измеряли в диастолу, используя парастернальную позицию по длинной и короткой осям левого желудочка. Толщину МПП (Рисунок 10-Б) измеряли в диастолу предсердий по периферии овальной ямки (*fossa ovalis*) из субкостального доступа.

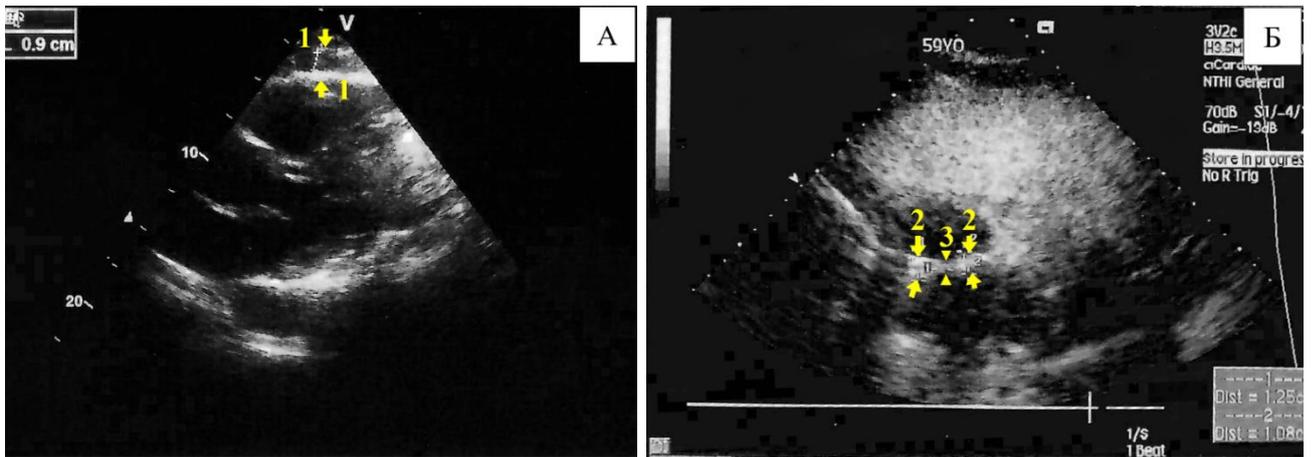


Рисунок 10 – ЭхоКГ визуализация кардиальный депо жировой ткани

Примечание – А – эпикардиальная жировая ткань (стрелки под цифрой 1);

Б – межпредсердная перегородка (на себя обращает внимание типичная форма липоматозно-измененной межпредсердной перегородки – форма «штанги» / «гантели»: утолщения головной и хвостовой части (стрелки под цифрой 2) и утоньшение в центре – овальная ямка (стрелки под цифрой 3).

**Клиническая характеристика исследуемых.** По индексу массы тела установлено преобладание ожирения I степени (Рисунок 11). Нормальную массу тела имели 23,2% пациентов (23,5; ДИ: 22,0-24,2 кг/м<sup>2</sup>), избыточную массу тела – 16% (26,7; ДИ: 26-29 кг/м<sup>2</sup>), ожирение I степени – 46,8% (31,6; ДИ: 30,9-33,3 кг/м<sup>2</sup>), ожирение II степени – 7% (36,1; ДИ: 35,9-37,3 кг/м<sup>2</sup>), ожирение III степени – 7% (43,8; ДИ: 41,2-51,9 кг/м<sup>2</sup>).

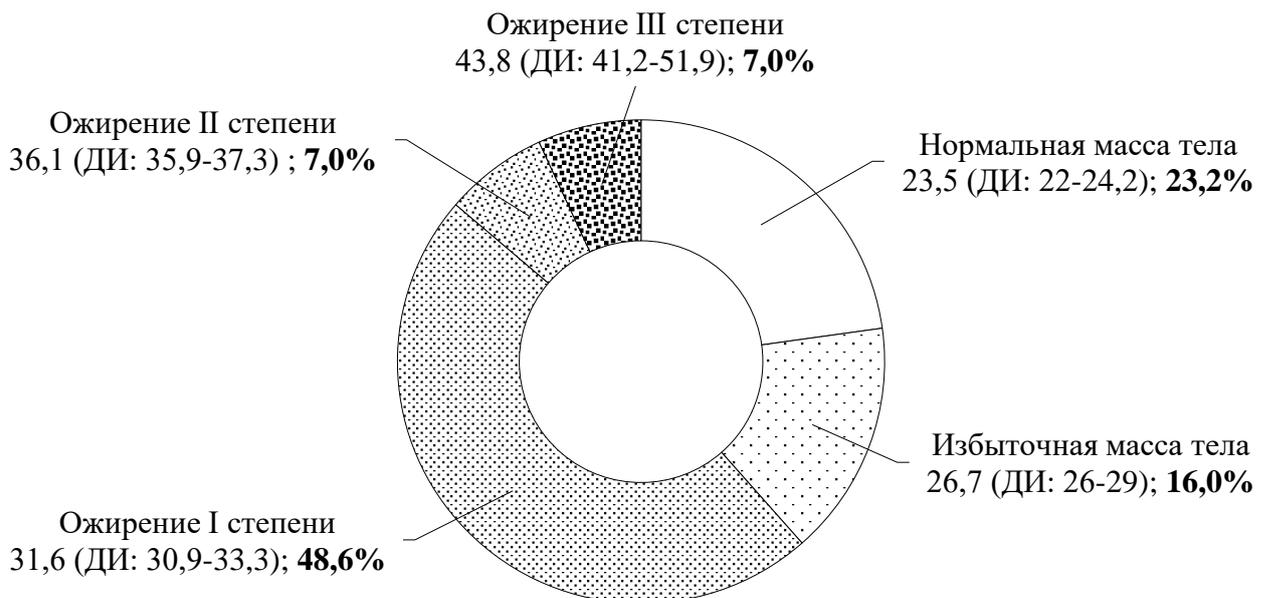


Рисунок 11 – Распределение пациентов по ИМТ, кг/м<sup>2</sup>

Абдоминальное ожирение выявлено у 72% пациентов, из них 45% приходилось на долю мужчин (окружность талии 112 см; ДИ: 109-117) и 55% – на долю женщин (окружность талии 110; ДИ: 106-116 см).

Уровень глюкозы крови натощак среди пациентов без СД2 составил 5,62; ДИ: 5,2-6,04 ммоль/л, у пациентов с СД2 – 11,01; ДИ: 6,79-15,23 ммоль/л. Уровень холестерина – 5,0; ДИ: 4,1-6,1 ммоль/л, уровень триглицеридов – 2,3; ДИ: 1,1-2,5 ммоль/л, уровень липопротеинов низкой плотности – 3,89; ДИ: 3,2-4,7 ммоль/л.

Из общей выборки пациентов по формам ИБС были сформированы группы сравнения. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп пациентов

Критерий	Исследуемые группы			Статистическая значимость, $p$
	пациенты с ИМ n = 32	пациенты с НС n = 80	пациенты с ФП n = 45	
	1	2	3	
<b>Половозрастная структура</b>				
мужчины, n (%)	12 (38 %)	24 (30 %)	23 (51 %)	$p^{1,2} = 0,173$ $p^{1,3} = 0,68$ $p^{2,3} = 0,0964$
женщины, n (%)	20 (62 %)	56 (70 %)	22 (49 %)	$p^{1,2} = 0,174$ $p^{1,3} = 0,136$ $p^{2,3} = \mathbf{0,001}$
возраст, лет	67 ДИ: 62-73	67 ДИ: 64-70	66 ДИ: 62-70	$p^{1,2} = 0,402$ $p^{1,3} = 0,754$ $p^{2,3} = 0,52$
<b>Антропометрическое исследование</b>				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 ДИ: 28-32	31 ДИ: 28-35	31 ДИ: 27-34	$p^{1,2} = 0,073$ $p^{1,3} = 0,776$ $p^{2,3} = 0,253$
ОТ мужчины, см	103 ДИ: 94,9-111,1	105 ДИ: 91,4-117,8	107 ДИ: 92-118,3	$p^{1,2} = 0,495$ $p^{1,3} = 0,747$ $p^{2,3} = 0,405$
ОТ женщины, см	110 ДИ: 103-117	110 ДИ: 100-120	112 ДИ: 106-119	$p^{1,2} = 0,101$ $p^{1,3} = 0,441$ $p^{2,3} = 0,059$

Критерий	Исследуемые группы			Статистическая значимость, <i>p</i>
	пациенты с ИМ n = 36	пациенты с НС n = 80	пациенты с ФП n = 45	
	1	2	3	
АО мужчины, n (%)	6 (43 %)	18 (77%)	14 (61 %)	$p^{1,2} = 0,024$ $p^{1,3} = 0,14$ $p^{2,3} = 0,15$
АО женщины, n (%)	22 (100%)	50 (89 %)	22 (100%)	$p^{1,2} = 0,55$ $p^{1,3} < 0,00001$ $p^{2,3} = 0,05$
ОБ, см	104 ДИ: 99-109	107 ДИ: 96-119	109 ДИ: 101-116	$p^{1,2} = 0,002$ $p^{1,3} = 0,934$ $p^{2,3} = 0,017$
<b>Лабораторные исследования</b>				
Уровень ХС, ммоль/л	5,3 ДИ: 4,68-5,88	4,8 ДИ: 4,24-5,43	5,04 ДИ: 4,2- ,88	$p^{1,2} = 0,975$ $p^{1,3} = 0,186$ $p^{2,3} = 0,92$
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ДИ: 3,3-4,2	4,5 ДИ: 3,3-5,2	3,9 ДИ: 3,7-5,0	$p^{1,2} = 0,0407$ $p^{1,3} = 0,1471$ $p^{2,3} = 0,53$
Уровень ТГ	2,6 ДИ: 1,33-3,8	1,5 ДИ: 1,05-1,9	1,6 ДИ: 1,2-2,07	$p^{1,2} < 0,001$ $p^{1,3} < 0,001$ $p^{2,3} = 0,302$
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; АО – абдоминальное ожирение; ОБ – окружность бедер; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности				

**Оценка лекарственной терапии.** Проводимое лечение оценивалось по результатам анализа листов назначений и сведений, содержащихся в медицинских картах, а также содержащихся в выписном эпикризе рекомендаций. Все пациенты получали терапию согласно действующим клиническим рекомендациям (Таблица 4).

Пациенты с ФП получали антикоагулянтную терапию, с целью поддержания синусового ритма после кардиоверсии пероральные антиаритмические препараты. Пациенты, госпитализированные с острым коронарным синдром без подъема сегмента ST, в острую фазу получали антикоагулянтную терапию

нефракционированным гепарином, после острой фазы – ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы P2Y<sub>12</sub> и новые оральные антикоагулянты. Неотложное восстановление синусового ритма проводилось методом фармакологической кардиоверсии. 12 % (n = 19) пациентов проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием. Также все пациенты получали медикаментозное лечение, направленное на вторичную профилактику: гиполипидемическую терапию, антигипертензивную терапию, β-блокаторы.

Таблица 4 – Характеристика лекарственной терапии в стационаре

Группа препаратов	Доля пациентов	
	n	%
иАПФ	148	94
БРА II	9	6
β-АБ	84	54
БКК	4	3
Статины	157	100
Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином	122	78
Ингибиторы P2Y <sub>12</sub>	112	71
АСК	112	71
Диуретики	15	10
Антиаритмические	31	20
НОАК	45	29

Примечание – иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны); β-АБ – β-адреноблокатор; БКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

### Второй этап клинической части исследования

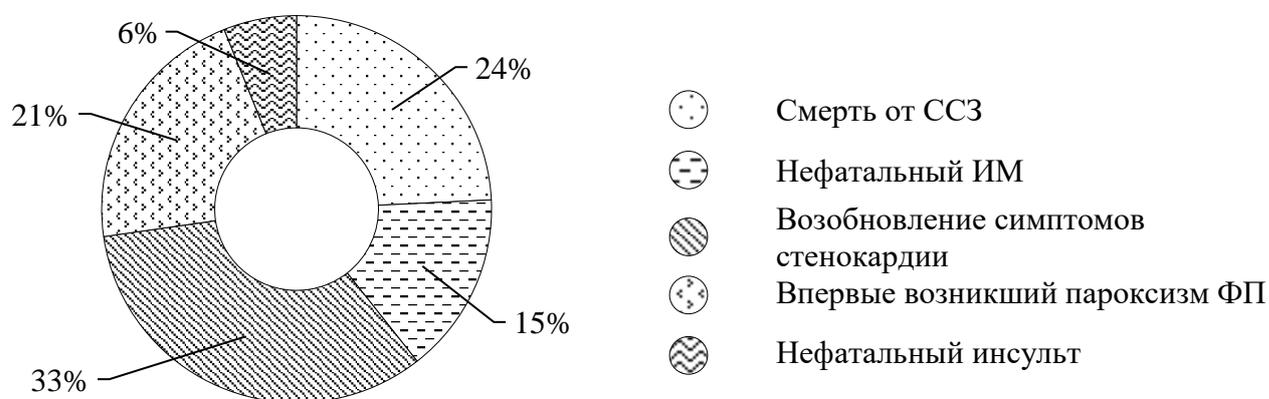
Второй этап клинической части исследования включал регистрацию комбинированных конечных точек (ККТ) у пациентов, давших согласие на телефонный контакт, с момента выписки пациента из стационара до даты

последнего с ним контакта. Всего в исследование включено 116 пациентов. Выбор данных ККТ обусловлен принципом «достоверности», т.е. любые (добавленные) не смертельные компоненты конечной точки должны демонстрировать ясное взаимоотношение с последующим итоговым исходом (например, смертью) в патофизиологическом каскаде событий, а сам смертельный исход должен быть частью комбинированной конечной точки, при наличии заболеваний, потенциально угрожающих жизни [20].

**ККТ включала (Рисунок 12):**

- смерть от ССЗ;
- нефатальный ИМ;
- возобновление симптомов стенокардии;
- впервые выявленный пароксизм фибрилляции предсердий;
- нефатальный инсульт.

Контакт с пациентами осуществляли посредством телефонного опроса, включавшего сбор информации о текущем состоянии, факте новой госпитализации, ее причине и исходе, непосредственно самому пациенту и/или его родственнику на 3, 6 и 9 месяцев (среднее время наблюдения – 7,6 месяцев; ДИ: 7,3- 8 месяцев) с момента выписки из стационара. В случае летального исхода причины смерти пациента устанавливали на основании информации, полученной у родственников.



**Все пациенты (n = 33)**

Рисунок 12 – Структура комбинированной конечной точки в общей выборке

## 2.2. Морфологическая часть исследования

Морфологическая часть исследования выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» в период с 2020г. по 2023г. Материалом морфологического исследования послужили 74 сердца, забранных при аутопсии умерших от ИБС: ИМ – 80% (n = 59) и постинфарктного кардиосклероза – 20% (n = 15). У всех пациентов была диагностирована артериальная гипертензия.

В основную группу вошло 34 сердца от пациентов, имевших документально подтвержденный ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Группу контроля составили 40 сердец пациентов с ИМТ  $\leq 29,9$  кг/м<sup>2</sup>. Количественное распределение умерших пациентов в исследуемых группах по полу и возрасту представлено в Таблице 5 и на Рисунке 13.

Морфологическая оценка макропрепаратов включала определение массы сердца, его консистенции, кровенаполнения полостей, наличие сгустков крови в полостях, проходимость предсердно-желудочковых отверстий. Проводилось измерение толщины передней стенки левого желудочка, толщины стенки правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), толщины МПП под овальным окном и толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) на разрезе задней стенки сердца вдоль правого края МПП и МЖП в зоне венечной борозды на уровне нижней стенки коронарного синуса.

Таблица 5 – Количественное распределение умерших пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах

Критерий	Исследуемая группа			
	пациенты с ожирением 46% (n = 34)		пациенты без ожирения 54% (n = 40)	
Пол	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Количество умерших пациентов, % (n)	29% (n = 10)	71% (n = 24)	53% (n = 21)	47% (n = 19)
Возраст, лет	64,9 ДИ: 57-72,8	69,3 ДИ: 65,2-73,5	70,8 ДИ: 66,9-74,7	75,7 ДИ: 71,7-79,7



Рисунок 13 – Половозрастная характеристика исследуемых

Примечание – Для возрастной периодизации материала использовалась возрастная классификация всемирной организации здравоохранения от 2019 г.

Исследование сосудов включало оценку коронарных артерий: передняя межжелудочковая, огибающая и правая коронарная артерия, – с определением стадии и степени атеросклеротического поражений, а также процента стеноза. Оценка аорты включала определение макроскопической стадии атеросклероза и площади поражения по Г.Г. Автандилову (Таблица 6). Результаты морфологического исследования заносились в протокол исследования сердца и сосудов (Таблица 7).

Таблица 6 – Классификация степени атеросклеротического поражения по Г.Г. Автандилову (1970) [22]

Степень атеросклеротического поражения	Площадь поражения
Умеренно выраженная	менее 1/16 площади интимы сосуда (до 6,25%)
	менее 1/18 площади интимы сосуда (до 12,5%)
	менее 1/4 площади интимы сосуда (до 25%)
Резко выраженная	более 1/2 интимы сосуда
Выраженная	менее 1/2 интимы сосуда (до 50%)

Таблица 7 – Протокол исследования сердца и сосудов

Критерий	Результат
<b>Сердце</b>	
Размеры, мм	
Масса, г	
Эпикард и перикард	
Консистенция миокарда, баллы: 1 – дряблая; 2 – плотноэластическая; 3 – уплотненная	
Кровенаполнение полостей сердца, баллы: 1 – не выражено; 2 – умеренное; 3 – выражено	
Сгустки крови в полостях: 1 – да; 0 – нет	
Проподимость предсердно-желудочковых отверстий 1 – да; 0 – нет	
Эндокард - «тигровое сердце» 1 – да; 0 – нет	
Толщина передней стенки левого желудочка, мм	
Максимальная толщина межжелудочковой перегородки, мм	
Толщина стенки правого желудочка, мм	
Толщина межпредсердной перегородки, мм	
Толщина субэпикардального жира, мм	
Кальциноз клапаны сердца 1 – да; 0 – нет Иные изменения вписать словами (если есть)	
<b>Венечные артерии (стадия, степень, стеноз %)</b>	
Передняя межжелудочковая артерия	
Огибающая артерия	
Правая артерия	
<b>Аорта</b>	
Стадия атеросклероза (макроскопическая) 0 – нет; 1 – липидных пятен и полос; 2 – фиброзных бляшек; 3 – изъязвления; 4 – атерокальциноза	
Площадь поражения (по Г.Г Автандилову)	

Следующим этапом после морфологической оценки макропрепаратов было гистологическое исследование срезов передней стенки левого желудочка, стенки правого желудочка, МПП и МЖП. Образцы фиксировали в 12%-м растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори. Результаты заносились в протокол гистологического исследования (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты гистологического исследования

Критерий	Результат			
	ПСЛЖ	СПЖ	МПП	МЖП
Внутриклеточная дистрофия кардиомиоцитов: 0 – нет 1 – маловыражено 2 – выражено 3 – тотально				
Стромальная жировая дистрофия (ожирение): 0 – нет 1 – маловыражено 2 – выражено 3 – тотально				
Фиброз: 0 – нет 1 – маловыражено 2 – мелкоочаговый кардиосклероз 3 – крупноочаговый кардиосклероз				
Опционно: Толщина субэпикардального жира на криосрезах, мм				
Опционно: Толщина субэпикардального жира на парафиновых срезах, мм				
Примечания				
Примечание – ПСЛЖ – передняя стенка левого желудочка; СПЖ – стенка правого желудочка; МПП – межпредсердная перегородка; МЖП – межжелудочковая перегородка				

С целью обеспечения общей визуализации структуры ткани, а именно выявления базофильных структур в ткани (например, ядра клеток, ядрышки, рибосомы и т.д.) и эозинофильных структур (цитоплазма, мембраны клеток,

митохондрии и т.д.). применяли окраску гематоксилином и эозином по стандартной методике с заключением гистологических срезов в канадский бальзам или синтетическую среду. При данном методе окрашивания гидрофобные структуры, например, участки клеток, богатые липидами (адипоциты) плохо прокрашиваются гематоксилином и эозином и представляют собой округлые бесцветные клетки с ядром, смещенным к периферии.

Для выявления соединительнотканых волокон проводилась окраска срезов по Малори. В данном методе используется 3 различных красителя: карболовый фуксин для окрашивания ядер, оранжевый G для цитоплазмы и анилиновый синий для избирательного окрашивания коллагена.

Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучались с помощью микроскопа Leica DM 2000 («Leica Microsystems», Германия) и фотографировались цифровой микроскопической камерой Leica DFC 450c («Leica Microsystems», Германия). Для каждого препарата подсчет велся в 10 полях зрения при увеличении  $\times 100$  с последующим пересчетом в процентном соотношении. Обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения Leica Application Suite (Schweiz; License Number: LAS33228). При морфометрическом исследовании гистологических препаратов МПП оценивались следующие показатели: процент содержания мышечной ткани, процент содержания соединительнотканых волокон, процент содержания жировой ткани.

### **2.3. Этические аспекты исследования**

Данное исследование было основано на современных этических требованиях к научным исследованиям, сформулированным в Нюрнбергском кодексе, Хельсинкской декларации ВОЗ, Рекомендациях Совета Научных Медицинских Обществ и закрепленных в законодательстве Российской Федерации.

Соблюдения этических норм и прав человека без подписания информированного согласия осуществлялось на основании современных нормативных документов, и включало в себя:

– меры предосторожности, гарантирующие соблюдение и защиту конфиденциальности записей при их использовании исследователем, что было обеспечено путем обезличивания информации и хранения такой информации отдельно, в месте, недоступном для посторонних лиц;

– все материалы исследования хранятся в виде электронных файлов таким образом, чтобы конфиденциальная информация не могла быть разглашена;

– публикация данных осуществляется только в групповой форме так, чтобы никто из участников исследования не мог быть идентифицирован;

– сохранение исходных данных для возможного повторного анализа в течение не менее 5 лет после обнародования его результатов.

Подписание информированного согласия было предусмотрено для клинической части работы и не противоречило действующему законодательству РФ. Форма информированного согласия на участие в исследовании была одобрена локальными этическими комитетом при РязГМУ (Протокол № 3 от 11.11.2020г.).

Проведение анатомической части исследования не предполагало получение информированного согласия на исследование аутопсийного материала, согласно статье 67 «Проведение патологоанатомических вскрытий» Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [21].

#### **2.4. Статистическая обработка материала**

Сбор и систематизацию данных проводили с использованием электронных таблиц Microsoft® Excel® 2021 MSO (версия 2308 Сборка 16.0.16731.20052). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc® Statistical Software version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Проверка нормальности распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данный критерий в настоящее время является наиболее эффективным, так как обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности.

Все результаты независимо от распределения представляли в виде среднего значения (M) и их 95 % доверительного интервала (ДИ). Такой способ представления данных обусловлен проведением сравнения групп, т.к. сравнение доверительных интервалов для каждой группы позволяет оценить различия между группами на статистически значимом уровне, в то время как медиана и квартили могут быть полезными для выявления возможных выбросов или аномальных значений, или для оценки других характеристик распределения данных в каждой группе, например, центральная тенденция и разброс данных. Частота встречаемости признаков представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений.

Для описания взаимосвязи между двумя переменными и для прогнозирования одной переменной на основе другой проводился регрессионный и логистический анализ с определением отношения шансов (ОШ). Корреляция оценивалась по Пирсону и Спирмену. Качественную оценку показателям тесноты связи между исследуемыми признаками описывали по шкале Чеддока (Таблица 9).

Таблица 9 – Шкала Чеддока

Количественная мера тесноты связи	Качественная характеристика силы связи
0,1-0,3	слабая
0,30,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Определение статистической значимости различий между средними величинами двух независимых групп проводилось с использованием критерия Стьюдента (t-критерий) для величин с нормальным распределением, критерия Манна-Уитни (U-критерий) – для величин с отличным от нормального

распределения. Качественные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ .

С помощью метода бинарной логистической регрессии исследовалась зависимость дихотомических переменных (бинарных, имеющих лишь два возможных значения) от независимых переменных, имеющих любой вид шкалы. В случае с дихотомическими переменными речь идет о некотором событии, которое может произойти или не произойти (например, риск развития фибрилляции предсердий в клинической части диссертационного исследования). Бинарная логистическая регрессия использовалась для расчета вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных (например, толщины межпредсердной перегородки).

В качестве отдельного анализа при построении модели логистической регрессии применялся анализ ROC-кривых. ROC-кривые использовались для представления результатов классификации и оценки эффективности классификации. При анализе ROC-кривых оперировали абсолютными и относительными показателями верно классифицированных исходов (чувствительностью – долей истинно положительных случаев, которые были правильно классифицированы моделью; специфичностью – долей истинно отрицательных случаев, которые были правильно классифицированы моделью).

Оценку неблагоприятного прогноза проводили с использованием метода Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой критерия Вальда и отношения рисков (ОР).

Различия при всех видах анализа считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Результаты клинической части исследования

#### 3.1.1. Клинические особенности пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с кардиальными жировыми депо

Сравнение групп (Таблица 2) по антропометрическим показателям статистически значимых различий не выявило. Сравнение лабораторных показателей липидного и углеводного обмена в исследуемых группах дало следующие результаты. Уровень ЛПНП у пациентов с ИМ был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с НС при их сравнении ( $p = 0,0407$ ). Различия в показателях липидного спектра на момент поступления в стационар могут быть обусловлены различной эффективностью/регулярностью гиполипидемической терапии до госпитализации.

Уровень ТГ был статистически значимо выше в группе пациентов с ИМ, по сравнению с пациентами с НС и с ФП ( $p < 0,001$  для обеих выборок при попарном сравнении). Сравнение групп по уровню глюкозы натощак статистически значимых различий не показало.

Проведен сравнительный анализ толщины локальных жировых депо по полу и возрастным группам (Таблица 10). Наибольшее значение толщины МПП установлено в общей выборке у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста ( $p = 0,0137$ ) преимущественно за счет мужчин той же возрастной группы ( $p = 0,0174$ ).

Сравнение толщины МПП по полу и возрасту среди других возрастных групп между собой статистически значимых различий не выявило. Аналогичное сравнение толщины ЭЖТ в исследуемых группах статистически значимых различий по полу и возрасту не продемонстрировало.

Установлена положительная связь (Рисунок 14) между толщиной МПП и ИМТ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ), ОБ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ).

Толщина ЭЖТ положительно коррелировала с ИМТ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,0003$ ) и ОБ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,006$ ).

Статистически значимых взаимосвязей между возрастом и толщиной ЭЖТ в возрастных группах установлено не установлено.

Таблица 10 – Сравнение толщины межпредсердной перегородки по возрасту и по полу в разных возрастных группах

Жировое депо	Возраст				<i>p</i>
	молодой возраст 18-44 лет	средний возраст 45-59 лет	пожилой возраст 60-74 года	старческий возраст 75-90 лет	
	1	2	3	4	
Толщина МПП в общей выборке  n = 157 (100 %)	0,6 ДИ: 0,4-0,7  n = 9 (6 %)	0,7 ДИ: 0,7-0,8  n = 35 (22%)	0,8 ДИ: 0,7-0,8  n = 72 (46 %)	0,7 ДИ: 0,7-0,8  n = 41 (26 %)	$p^{1,2} = 0,0915$ <b><math>p^{1,3} = 0,0137</math></b> $p^{1,4} = 0,0687$ $p^{2,3} = 0,4933$ $p^{2,4} = 0,6219$ $p^{3,4} = 0,1523$
Толщина МПП у мужчин  n = 77 (49 %)	0,6 ДИ: 0,4-0,7  n = 9 (6 %)	0,7 ДИ: 0,6-0,8  n = 22 (14%)	0,7 ДИ: 0,7-0,8  n = 35 (22 %)	0,7 ДИ: 0,6-0,8  n = 11 (7%)	$p^{1,2} = 0,0996$ <b><math>p^{1,3} = 0,0174</math></b> $p^{1,4} = 0,0775$ $p^{2,3} = 0,742$ $p^{2,4} = 0,6828$ $p^{3,4} = 0,4012$
Толщина МПП у женщин  n = 80 (51 %)	—  —	0,7 ДИ: 0,6-0,8  n = 13 (8 %)	0,8 ДИ: 0,7-0,8  n = 37 (24 %)	0,7 ДИ: 0,6-0,8  n = 30 (19 %)	$p^{2,3} = 0,4574$ $p^{2,4} = 0,9748$ $p^{3,4} = 0,2854$
$p^{м, ж *}$	—	0,6799	0,9898	0,9557	—
* При сравнении мужчин и женщин одной возрастной группы					

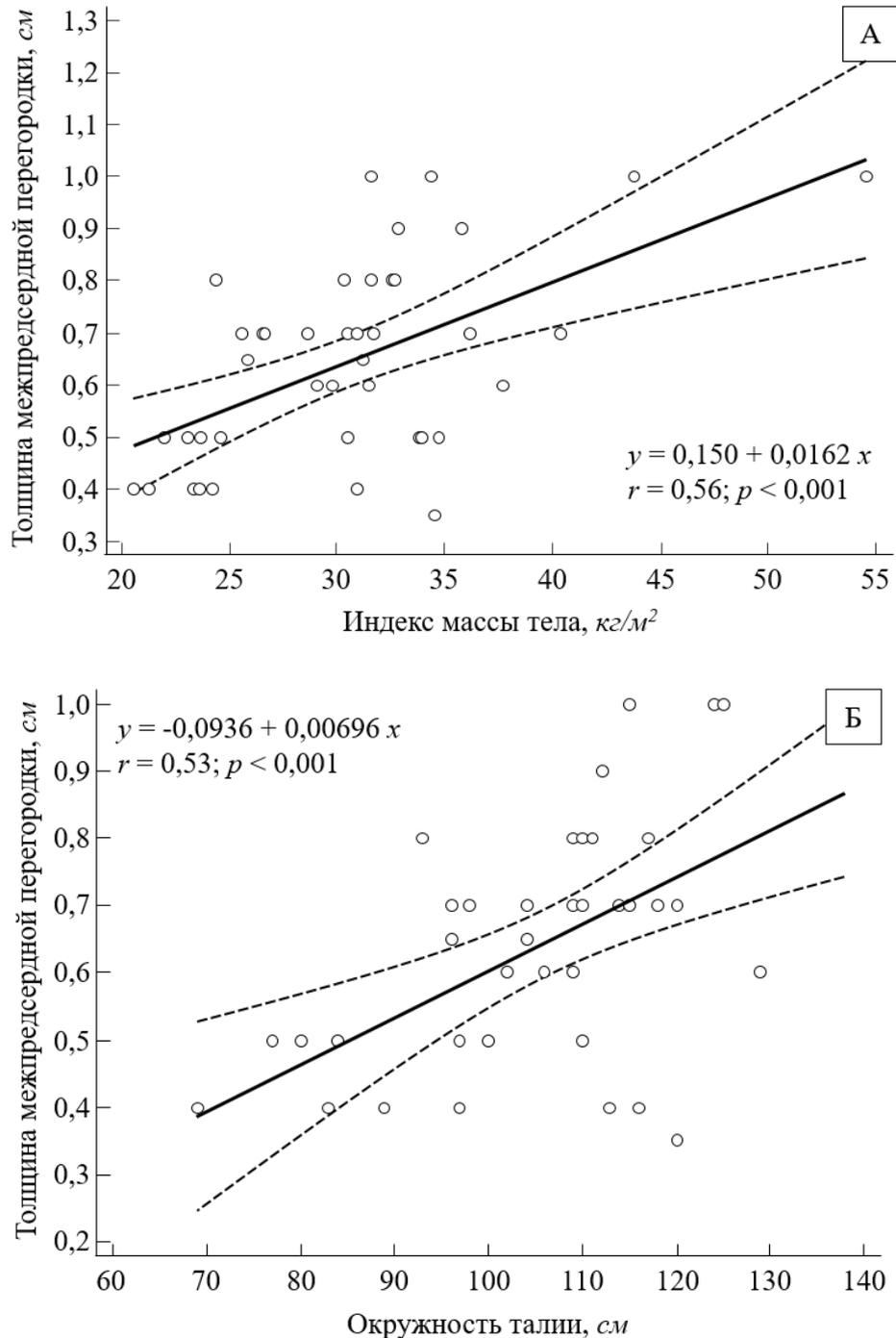


Рисунок 14 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки с индексом массы тела (А) и окружностью талии (Б)

Проведен анализ толщины локальных депо жировой ткани в общей выборке среди пациентов, имеющих в анамнезе СД2 и без него. Установлено, что у пациентов с СД2 ЭЖТ и МПП (Рисунок 15) статистически значимо толще, чем у пациентов без СД2 ( $p = 0,0052$  и  $p = 0,0075$  соответственно). Увеличение толщины

ЭЖТ и толщины МПП ассоциировано с наличием СД 2 типа ( $p = 0,005$  и  $p = 0,008$  соответственно).

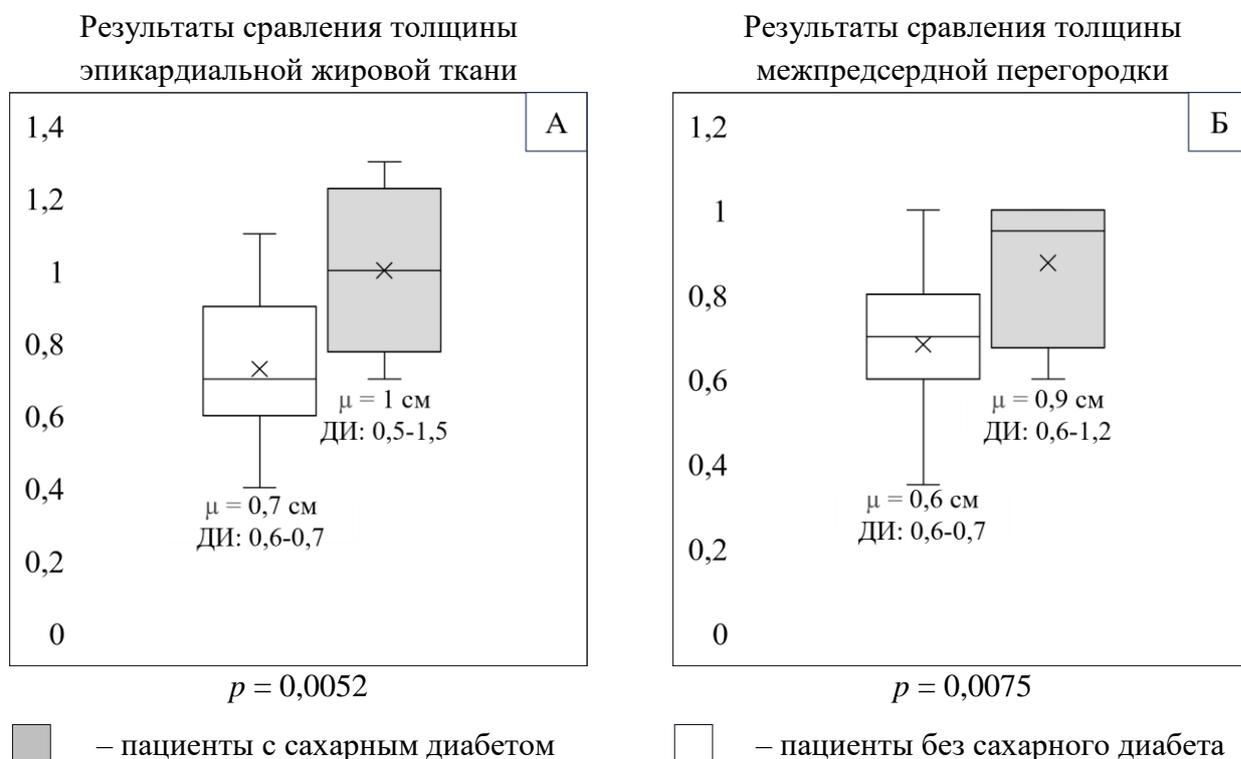


Рисунок 15 – Сравнение толщины эпикардиальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки в группах пациентов с ожирением и без ожирения

Таким образом между кардиальными депо жировой ткани и антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ, ОБ) выявил наличие позитивной связи. Существует значительная прямая зависимость между количеством эпикардиального жира и общим ожирением организма. Клинические исследования визуализации продемонстрировали сильную прямую корреляцию между эпикардиальным жиром и абдоминальным висцеральным ожирением [9, 19, 20, 72].

Дисфункция сердечно-сосудистой системы как при ожирении, так и при сахарном диабете является многофакторной. В работе R. Nosalski et al. представлено перекрестное исследование, в котором изучались параметры ЭЖТ у пациентов с ИБС, сравнивались пациенты с сопутствующим сахарным диабетом и без него [106]. Несмотря на сходные клинические и антропометрические

характеристики, авторы наблюдали более высокое отложение эпикардального жира у пациентов с диабетом. Это наблюдение может указывать на уникальные свойства и особую важность ЭЖТ в прогрессировании ИБС у пациентов с сахарным диабетом.

Результаты нашего исследования подтверждают данные о роли ЭЖТ в развитии ССЗ и ее связи с сахарным диабетом. Наличие положительных связей толщины МПП с абдоминальным ожирением и с СД2 позволяют говорить о роли данной структуры в общей концепции кардиометаболического риска, о чем ранее в других исследованиях было показано лишь на отдельных клинических случаях или серии случаев.

Полученные нами данные о том, что в общей выборке толщина МПП была статистически значимо больше среди пациентов пожилого возраста преимущественно за счет мужчин данной возрастной группы можно объяснить характером распределения жировой ткани развития, а также особенностями менопаузальных изменений в сердечно-сосудистой системе у женщин [106, 105].

### **3.1.2. Морфофункциональные особенности локальных жировых депо у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы**

С целью изучения морфофункциональных особенностей кардиальных жировых депо всем пациентам проведено ЭхоКГ исследование по стандартному протоколу с определением толщины МПП и толщины ЭЖТ (Таблице 11).

Оценка размеров камер сердца и его стенок выявила дилатацию левого и правого желудочков, дилатацию левого предсердия, гипертрофию левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Низкая ФВ (менее 40%) выявлена у 34% (n = 53) пациентов – 25,44; ДИ: 13-38%; промежуточная ФВ (40-49%) выявлена у 17% (n = 27) – 46,5%; ДИ: 45,6-47,3; сохраненная ФВ (50% и более) выявлена у 49% (n = 77) – 59,4%; ДИ: 58,5 - 60,4.

Статистических значимых различий по толщине локальных жировых депо у пациентов с различным уровнем ФВ не установлено.

Таблица 11 – Результаты ЭхоКГ

Критерий	Исследуемая группа			Статистическая значимость, $p$
	пациенты с ИМ n = 36	пациенты с НС n = 80	пациенты с ФП n = 45	
	1	2	3	
КДР ЛЖ, см	5,6 ДИ: 5,4-5,77	5,4 ДИ: 5,3-5,5	5,2 ДИ: 5,06-5,38	$p^{1,2} = 0,599$ $p^{1,3} = 0,372$ $p^{2,3} = 0,548$
КСР ЛЖ, см	4,13 ДИ: 3,96-4,31	3,63 ДИ: 3,54-3,72	3,64 ДИ: 3,45-3,84	$p^{1,2} < 0,0001$ $p^{1,3} = 0,113$ $p^{2,3} = 0,061$
ЗС ЛЖ, см	1,08 ДИ: 1,02-1,13	1,12 ДИ: 1,1-1,16	1,1 ДИ: 1,06-1,15	$p^{1,2} = 0,86$ $p^{1,3} = 0,577$ $p^{2,3} = 0,582$
МЖП, см	1,13 ДИ: 1,05-1,21	1,1 ДИ: 1,06-1,14	1,13 ДИ: 1,06-1,2	$p^{1,2} = 0,827$ $p^{1,3} = 0,417$ $p^{2,3} = 0,372$
МПП, см	0,7 ДИ: 0,65-0,8	0,7 ДИ: 0,68-0,8	0,8 ДИ: 0,7-0,8	$p^{1,2} = 0,827$ $p^{1,3} = 0,656$ $p^{2,3} = 0,372$
ЭЖТ, см	0,8 ДИ: 0,66-0,9	0,8 ДИ: 0,7-0,9	0,8 ДИ: 0,7-0,9	$p^{1,2} = 0,947$ $p^{1,3} = 0,255$ $p^{2,3} = 0,372$
ФВ, %	47,7 ДИ: 44,17-51,39	56,6 ДИ: 52,92-59,26	56,4 ДИ: 53,23-59,58	$p^{1,2} = 0,066$ $p^{1,3} = 0,402$ $p^{2,3} = 0,202$
IVRT, мс	122,57 ДИ: 104,27-140,87	117,33 ДИ: 109,7-124,97	113 ДИ: 100,45-125,55	$p^{1,2} = 0,832$ $p^{1,3} = 0,38$ $p^{2,3} = 0,386$
ПЗР ПЖ, см	2,6 ДИ: 2,5-2,7	2,6 ДИ: 2,5-2,64	2,6 ДИ: 2,5-2,68	$p^{1,2} = 0,195$ $p^{1,3} = 0,219$ $p^{2,3} = 0,964$
ЛП, см	4,2 × 5,0 ДИ: 4,1-4,4 × 4,9-5,4	4,2 × 5,6 ДИ: 4,1-4,3 × 5,3-5,9	4,3 × 5,7 ДИ: 4,2-4,5 × 4,9-6,6	$p^{1,2} = 0,699$ $p^{1,3} = 0,327$ $p^{2,3} = 0,054$
ПП, см	3,8 ДИ: 3,74-3,95	3,9 ДИ: 3,79-3,98	3,9 ДИ: 3,82-4,9	$p^{1,2} = 0,013$ $p^{1,3} = 0,016$ $p^{2,3} = 0,907$

Критерий	Исследуемые группы			Статистическая значимость, $p$
	пациенты с ИМ n = 36	пациенты с НС n = 80	пациенты с ФП n = 45	
	1	2	3	
синус Ао, см	2,8 ДИ: 2,72- 3,04	3,4 ДИ: 2,57- 4,24	3,03 ДИ: 2,89-3,18	$p^{1,2} < 0,001$ $p^{1,3} = 0,24$ $p^{2,3} < 0,001$
восходящий отдел Ао, см	3,47 ДИ: 3,39-3,55	3,37 ДИ: 3,24-3,49	3,55 ДИ: 3,44-3,66	$p^{1,2} = 0,285$ $p^{1,3} = 0,459$ $p^{2,3} = 0,738$
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ФП – фибрилляция предсердий; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ФВ – фракция выброса; IVRT – (isovolumetric relaxation time) время изоволюметрического расслабления; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; Ао – аорта.				

Конечный систолический размер ЛЖ был статистически значимо больше в группе пациентов с ИМ, чем в группе пациентов с НС ( $p < 0,0001$ ). Размер ПП в группах пациентов с НС и ФП был статистически значимо больше, чем в группе с ИМ ( $p = 0,013$  и  $p = 0,016$  соответственно). Размер синуса аорты у пациентов с НС превышал размеры синуса аорты в группах пациентов с ИМ и ФП ( $p < 0,001$ ). Атеросклероз аорты выявлен в 98% случаев.

Регрессионный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между кардиальными депо жировой ткани и морфологическими структурами сердца на ЭхоКГ. Так, у пациентов с ИМ установлено наличие положительных связей между толщиной МПП и задней стенкой ЛЖ ( $p = 0,0181$ ), размером левого предсердия ( $p = 0,0181$ ), толщиной ЭЖТ ( $p = 0,0003$ ) и наличием атеросклеротического поражения аорты; толщина ЭЖТ положительно коррелировала с размерами ЛП ( $p = 0,0279$ ). У пациентов с ИМ установлена корреляционная связь между толщиной МПП и ЭЖТ ( $p < 0,0001$ ), а также толщиной МПП и наличием атеросклероза аорты ( $p = 0,0064$ ). В группе пациентов с ФП толщина МПП коррелировала с размером ЗС ЛЖ ( $p = 0,0005$ ), конечным

диастолическим размером ЛЖ ( $p = 0,0001$ ), размерами ПП ( $p = 0,0004$ ) и толщиной ЭЖТ ( $p = 0,0003$ ). Проведенный анализ показал, что во всех исследуемых группах между толщиной МПП и толщиной ЭЖТ существует положительная корреляционная связь ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 16).

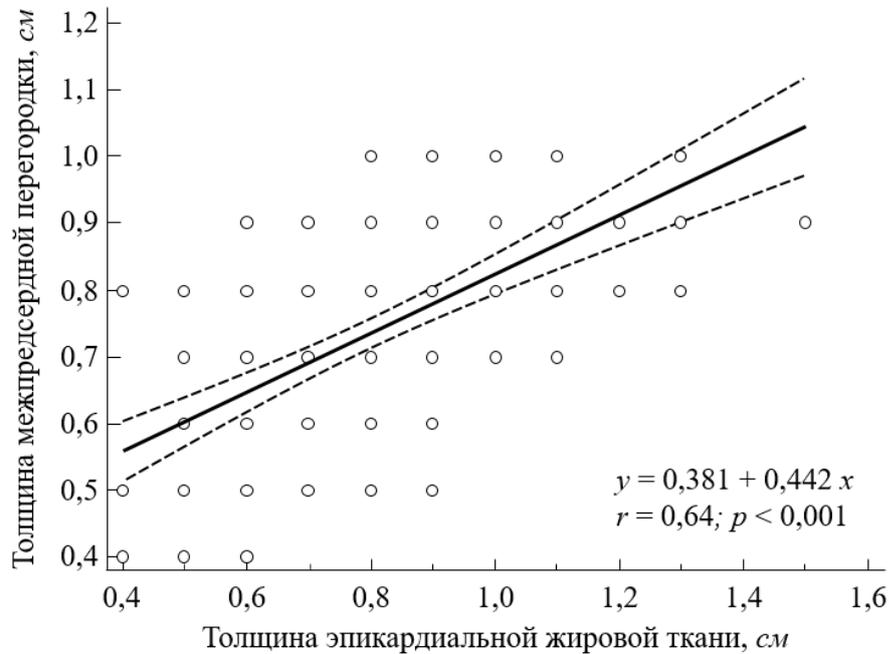


Рисунок 16 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардиальной жировой ткани

В общей выборке установлена положительная корреляционная связь (Таблица 12) между толщиной МПП и размерами правых камер сердца, выявлена положительная связь с размерами ЛЖ (Рисунок 17). ЭЖТ положительно коррелировала с размерами правого предсердия и правого желудочка, толщиной задней стенки левого желудочка.

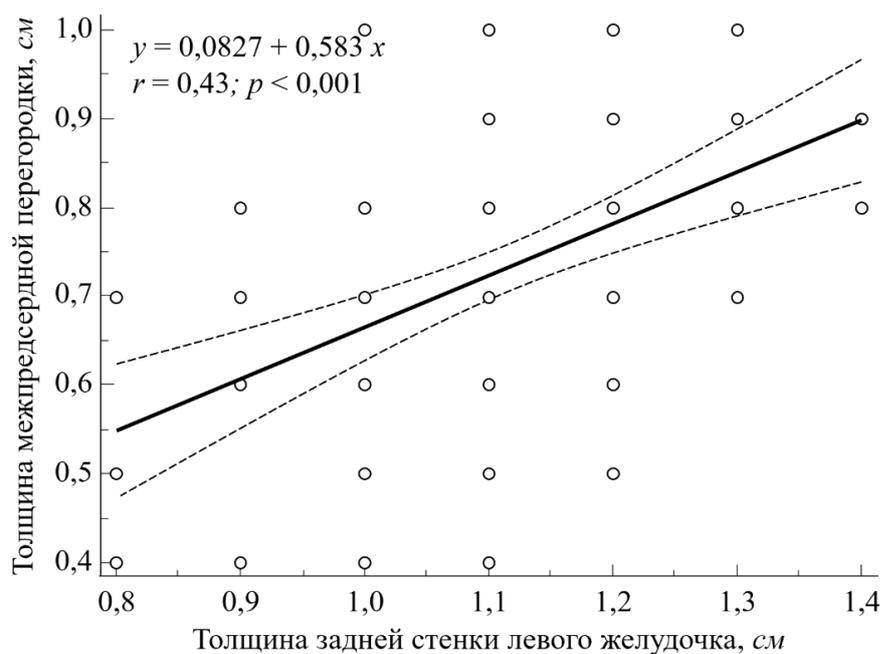


Рисунок 17 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки и толщины задней стенки левого желудочка

Таблица 12 – Результаты регрессионного анализа

ЭхоКГ-параметр	МПП		ЭЖТ	
	Множественный $r$	$p$	Множественный $r$	$p$
КДР ЛЖ	0,21	0,024	0,13	0,170
КСР ЛЖ	0,2	0,48	0,12	0,214
ЗС ЛЖ	<b>0,43</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,3</b>	<b>0,009</b>
ПП	<b>0,3</b>	<b>0,003</b>	<b>0,3</b>	<b>0,017</b>
ПЗР ПЖ	<b>0,2</b>	<b>0,026</b>	<b>0,3</b>	<b>0,007</b>
МЖП	0,03	0,767	0,06	0,543
МПП	—	—	<b>0,64</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ЭЖТ	<b>0,64</b>	<b>&lt; 0,001</b>	—	—

Примечание – КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.

В нашем исследовании установлено наличие положительной связи толщины МПП с толщиной ЭЖТ. Данная связь во многом объясняется анатомической природой данного кардиального депо жировой ткани. Так, в работе Е.С. Мазур и соавт. имеется прямое указание на то, что увеличение толщины МПП в складке Ватерстоуна происходит при эпикардальном ожирении [25]. Выявленная связь между толщиной МПП и толщиной ЭЖТ позволяют рассматривать возможность определения толщины МПП наряду с определением толщины ЭЖТ в оценке кардиоваскулярного риска пациента.

В недавних исследованиях увеличение толщины ЭЖТ неизменно ассоциировалось с гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией и расширением предсердий [71, 72]. С одной стороны, это может быть связано с патофизиологической трансформацией ЭЖТ, приводящей к функциональным нарушениям миокарда; с другой – с развитием фиброза миокарда [20, 57, 60, 61]

### **3.1.3. Прогностическое значение кардиальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией**

На втором этапе клинической части исследования проведена оценка прогностической значимости кардиальных депо жировой ткани у пациентов с ССЗ.

В исследование вошло 116 пациентов из общей выборки, госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром с исходом в инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Проведена регистрация комбинированных конечных точек (ККТ) на 3, 6 и 9 месяцы с момента выписки из стационара. Среднее время наблюдения – 7,6; ДИ: 7,3-8 месяцев. Структура ККТ представлена на Рисунке 18.

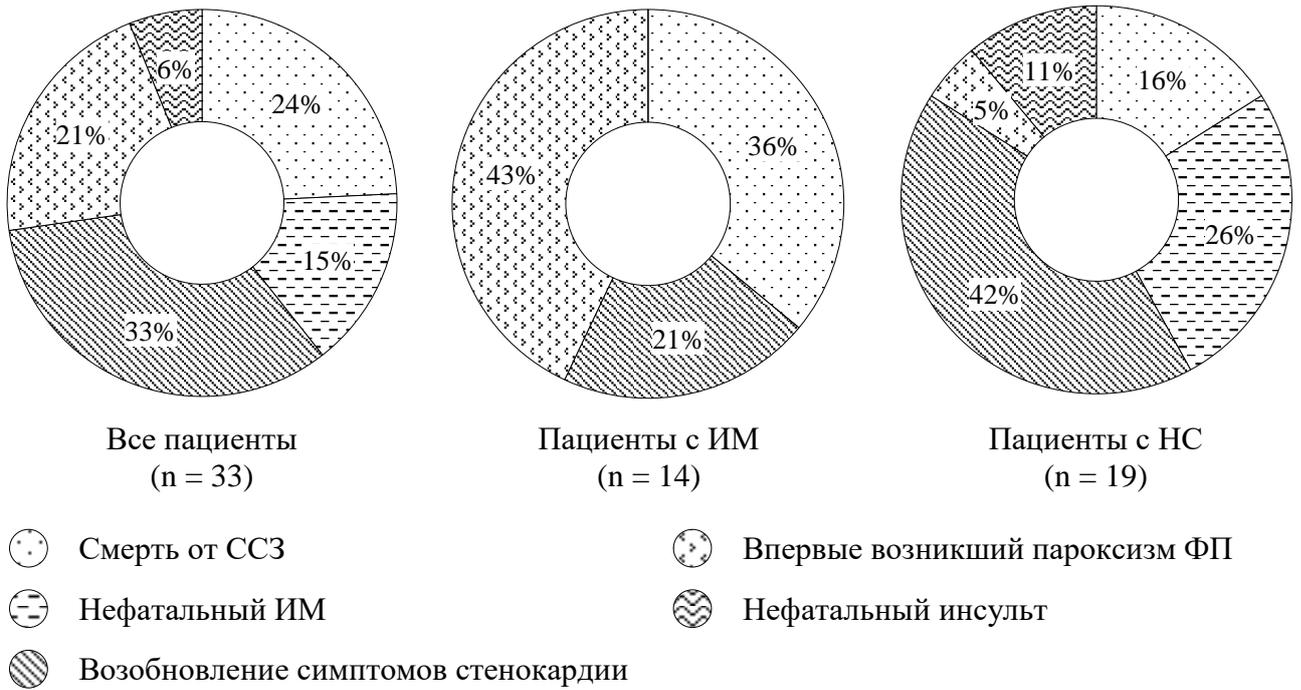


Рисунок 18 – Структура комбинированной конечной точки в исследуемых группах

Примечание – ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; НС – нестабильная стенокардия.

Методом логистической регрессии установлено, что статистически значимым влиянием на вероятность наступления ККТ в группе пациентов с НС обладали возраст, толщина ЭЖТ и толщина МПП; в группе пациентов с ИМ – возраст, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ЗС ЛЖ, ФВ, диаметр восходящего отдела аорты, толщина МПП и толщина ЭЖТ (Таблица 13).

Таблица 13 – Влияние исследуемых критериев на вероятность наступления ККТ

Критерий	Оценка вероятности наступления ККТ в исследуемой группе					
	Пациенты с НС			Пациенты с ИМ		
	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Пол	0,23 / 0,8	0,39-1,76	0,6271	0,12 / 0,9	0,38-1,94	0,7295
Возраст	1,27	1,13-1,44	<b>&lt; 0,0001</b>	1,37	1,12-1,66	<b>&lt; 0,0001</b>
КДР ЛЖ	0,47	0,15-1,50	0,194	7,49	1,33-42,12	<b>0,0117</b>
КСР ЛЖ	0,75	0,27-2,07	0,5091	5,86	1,34-25,64	<b>0,012</b>

Критерий	Оценка вероятности наступления ККТ в исследуемой группе					
	Пациенты с НС			Пациенты с ИМ		
	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
МЖП	3,09	0,13-7,16	0,48	5,6	0,19-6,58	0,3014
ЗС ЛЖ	5,70	0,32-9,68	0,1125	1,9	1,45-2,50	<b>0,0202</b>
ФВ	1,04	0,98-1,10	0,1259	1,92	0,84-1,00	<b>0,0440</b>
ПЗР ПЖ	2,02	0,23-17,02	0,5177	2,11	0,27-16,35	0,4733
ЛП	1,21	0,26-5,55	0,8069	3,17	0,46-21,71	0,2298
ПП	1,86	0,46-7,47	0,3789	2,74	0,54-13,89	0,2108
Синус Ao	1,17	0,72-1,90	0,1854	1,56	0,33-7,34	0,5723
Восходящий отдел Ao	1,91	0,36-10,09	0,4449	9,8	1,15-84,76	<b>0,0229</b>
МПП	4,2	1,26-4,39	<b>0,0002</b>	2,8	1,13-3,91	<b>0,001</b>
ЭЖТ	4,8	0,73-5,88	<b>&lt; 0,0001</b>	3,7	0,51-9,89	<b>0,0001</b>

Примечание – ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ФП – фибрилляция предсердий; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ФВ – фракция выброса; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; Ao – аорта.

С целью определения пороговых значений критериев, оказывающих влияние на наступление ККТ, проведен ROC-анализ в исследуемых группах (Таблица 14, Рисунок 19, Рисунок 20).

Далее, используя пороговые значения, методом Каплана-Майера и методом пропорциональной регрессии рисков Кокса была определена вероятность наступления ККТ в исследуемых группах (Таблица 15).

Таблица 14 – Пороговые значения для критериев, влияющих на наступление ККТ

Критерий	Пациенты с НС				Пациенты с ИМ			
	Пороговое значение	AUC	Чувствительность / специфичность, %	<i>p</i>	Пороговое значение	AUC	Чувствительность / специфичность, %	<i>p</i>
Возраст	> 60	0,897	97 / 72	<0,0001	> 60	0,891	96 / 68	<0,0001
КДР ЛЖ	—*	—	—	—	> 5,2	0,732	83 / 54	0,001
КСР ЛЖ	—*	—	—	—	> 3,7	0,691	63 / 78	0,014
ЗС ЛЖ	—*	—	—	—	> 1,1	0,651	67 / 57	0,0306
ФВ	—*	—	—	—	≤ 57	0,657	67 / 68	0,0458
Восходящий отдел Ао	—*	—	—	—	> 3,5	0,682	57 / 75	0,0166
МПП	> 0,7	0,754	76 / 70	<0,0001	> 0,7	0,751	88 / 53	<0,0001
ЭЖТ	> 0,8	0,793	72 / 84	<0,0001	> 0,8	0,861	80 / 82	<0,0001
* Критерий для данной группы не обладал статистически значимым влиянием на наступление ККТ								
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ФП – фибрилляция предсердий; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ФВ – фракция выброса; Ао – аорта.								

Таблица 15 – Относительный риск для критериев, ассоциированных с наступлением ККТ в исследуемых группах

Критерий	Пациенты с НС			Пациенты с ИМ		
	вальд / ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	вальд / ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
КДР ЛЖ > 5,2 см	—	—	—	5,50 / 3,3	1,22-8,68	0,0094
КСР ЛЖ > 3,7 см	—	—	—	7,81 / 3,1	1,41-7,04	0,0047
ЗС ЛЖ > 1,1 см	—	—	—	1,58 / 2,5	0,60-7,20	0,021
ФВ ≤ 57 %	—	—	—	4,61 / 2,5	1,09-5,96	0,0261
Восходящий отдел Ао > 3,5 см	—	—	—	3,27 / 2,1	0,94-4,57	0,0419

Критерий	Пациенты с НС			Пациенты с ИМ		
	вальд / ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	вальд / ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Возраст > 60 лет	3,06 / 1,2	1,11-1,32	0,0002	3,10 / 1,11	1,10-1,19	<0,0001
Толщина ЭЖТ > 0,8 см	2,32 / 4,1	1,9-9,1	0,001	4,31 / 4,4	1,74-11,03	0,002
Толщина МПП > 0,7 см	3,11 / 4,02	1,67-9,31	0,0013	2,51 / 4,1	1,82-9,31	0,001

Особое внимание стоит уделить вкладу кардиальных депо жировой ткани в вероятность наступления ККТ. Проведенный в нашем исследовании анализ выживаемости показал, что в группе пациентов с НС (Рисунок 21) при значениях возраста > 60 лет ( $p = 0,0004$ ), толщины МПП > 0,7 см ( $p = 0,0013$ ) и толщины ЭЖТ > 0,8 см ( $p = 0,001$ ) отмечался более высокий риск наступления ККТ по сравнению со значениями данных показателей ниже пороговых. В группе пациентов с ИМ (Рисунок 22) возраст > 60 лет ( $p = 0,014$ ), толщина МПП > 0,7 см ( $p = 0,005$ ) и толщина ЭЖТ > 0,8 см ( $p = 0,0019$ ) демонстрировали неблагоприятный прогноз по сравнению со значениями данных показателей ниже пороговых.

Методом пропорциональной регрессии рисков Кокса установлено, что вероятность наступления ККТ в группе пациентов с НС ассоциирована с возрастом > 60 лет, толщиной МПП > 0,7 см и толщиной ЭЖТ > 0,8 см. Вероятность наступления ККТ в группе пациентов с ИМ ассоциирована с возрастом > 60 лет, толщиной МПП > 0,7 см, толщиной ЭЖТ > 0,8 см, а также с КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, толщиной ЗСЛЖ, ФВ и дилатацией аорты.

Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований о связи ЭЖТ с факторами риска развития ССЗ [16, 19, 20, 26]. Аналогичные данные также были получены в работе, посвященной изучению прогностического значения толщины ЭЖТ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда: было установлено, что у пациентов с ИБС при толщине ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм риск наступления ККТ после реваскуляризации

миокарда в 4,3 раза выше, чем при иных значениях данного критерия [17]. Данные для вклада толщины МПП в систему прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в настоящем исследовании были получены впервые.

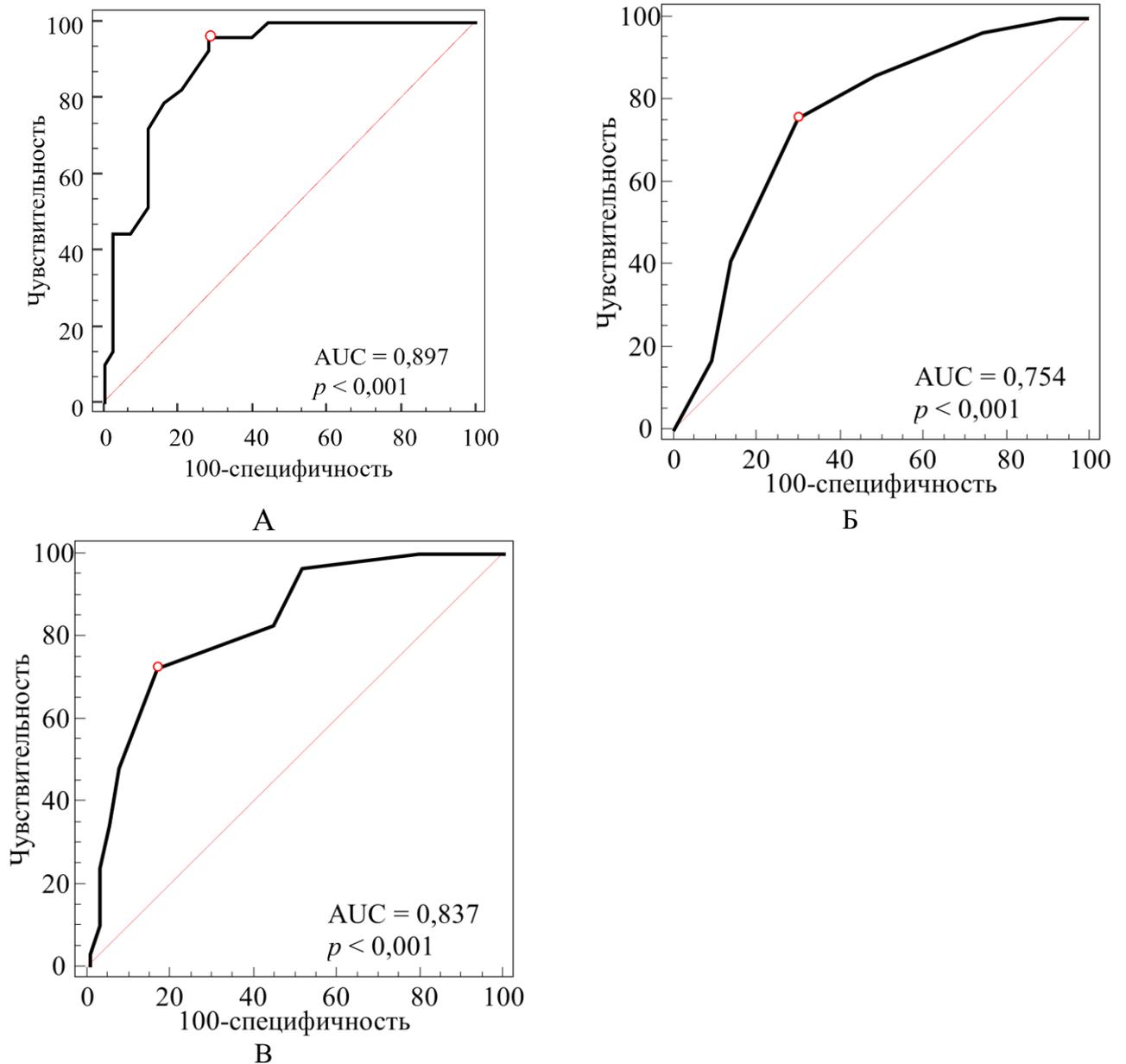


Рисунок 19 – Данные ROC-анализа кривых в группе пациентов с нестабильной стенокардией

Примечание – А – данные ROC-анализа кривой возраста;  
 Б – данные ROC-анализа кривой толщины межпредсердной перегородки;  
 В – данные ROC-анализа кривой толщины эпикардиальной жировой ткани.

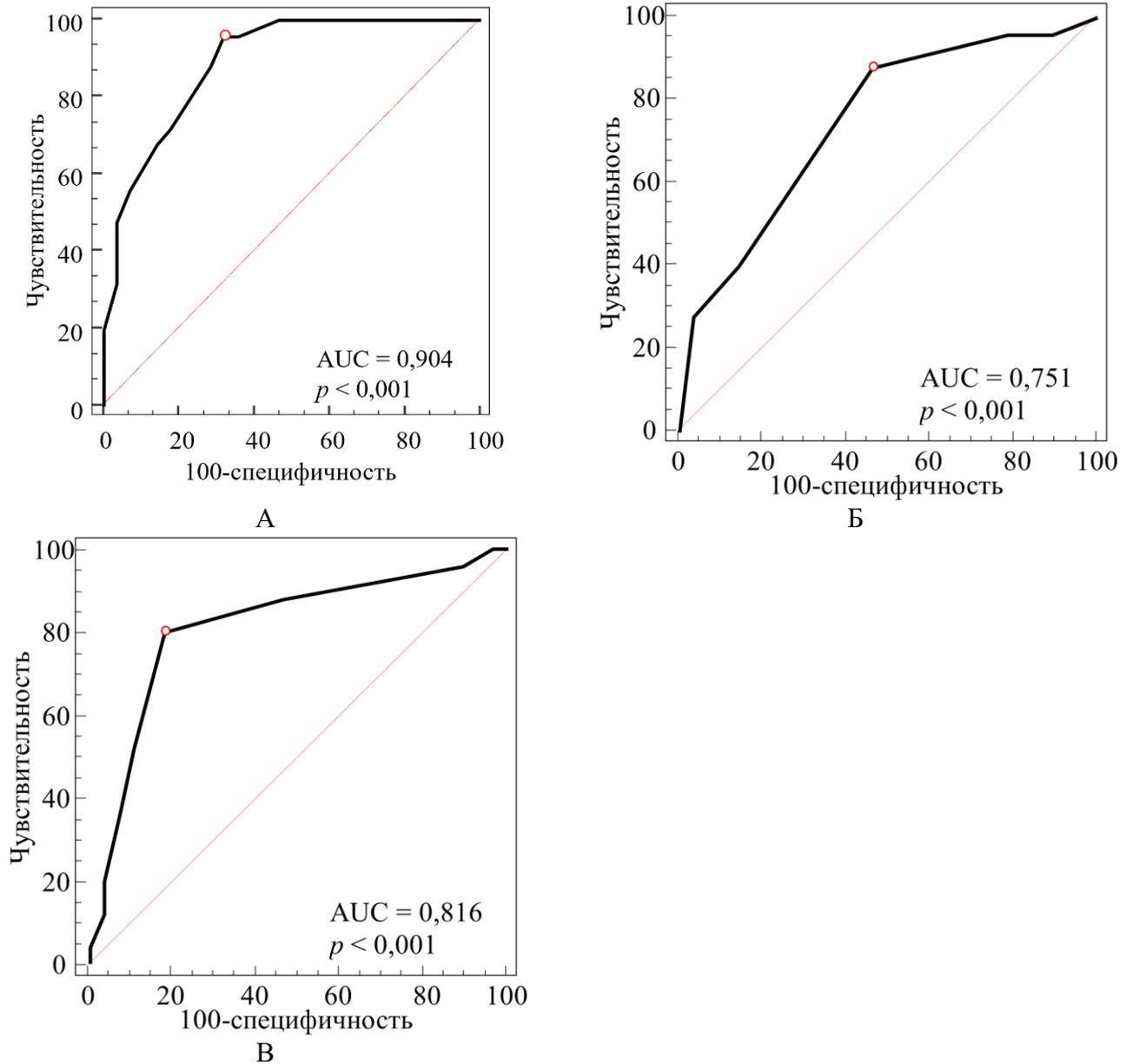
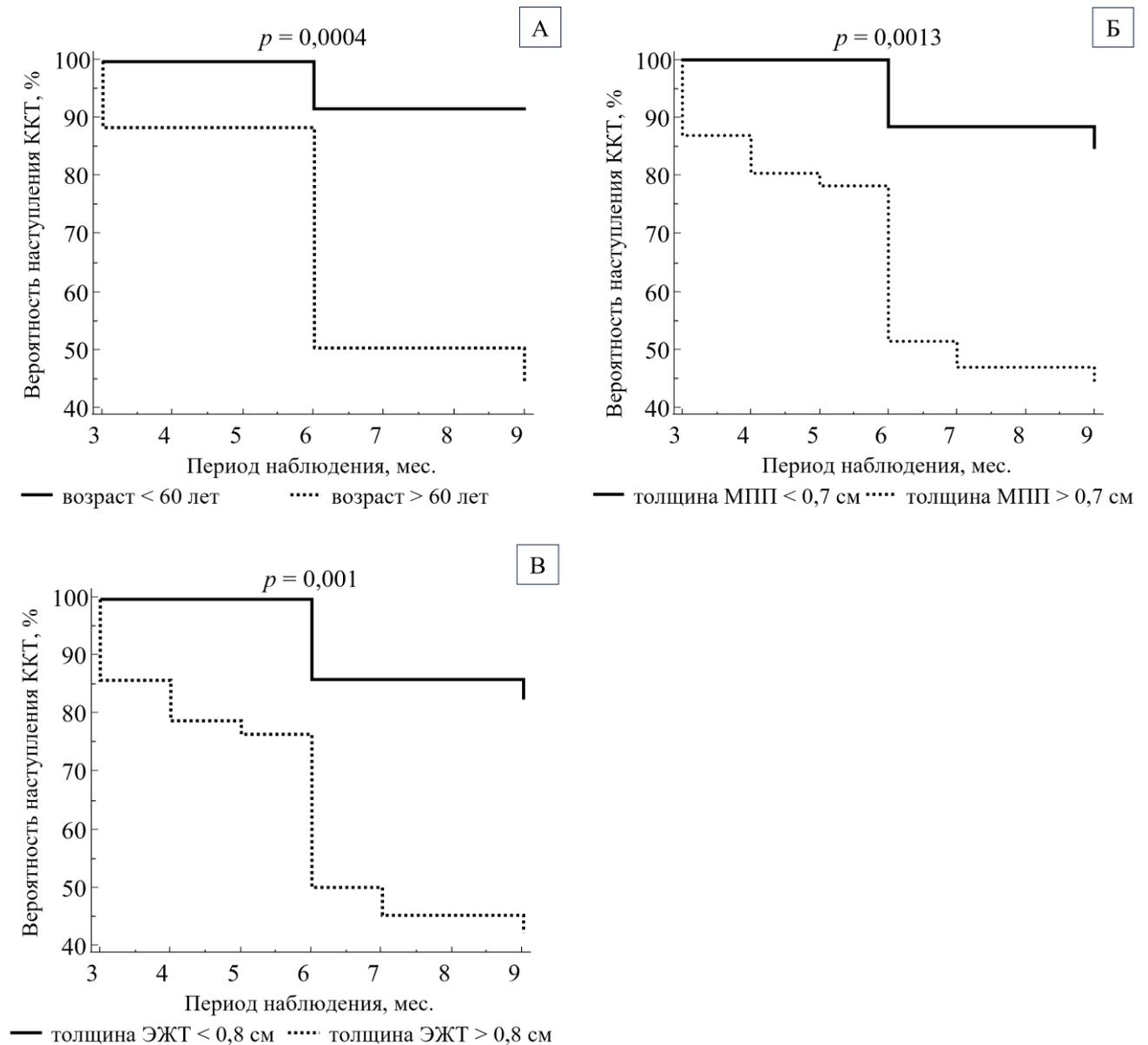


Рисунок 20 – Данные ROC-анализа кривых у пациентов с инфарктом миокарда

Примечание – А – данные ROC-анализа кривой возраста;

Б – данные ROC-анализа кривой толщины межпредсердной перегородки;

В – данные ROC-анализа кривой толщины эпикардиальной жировой ткани



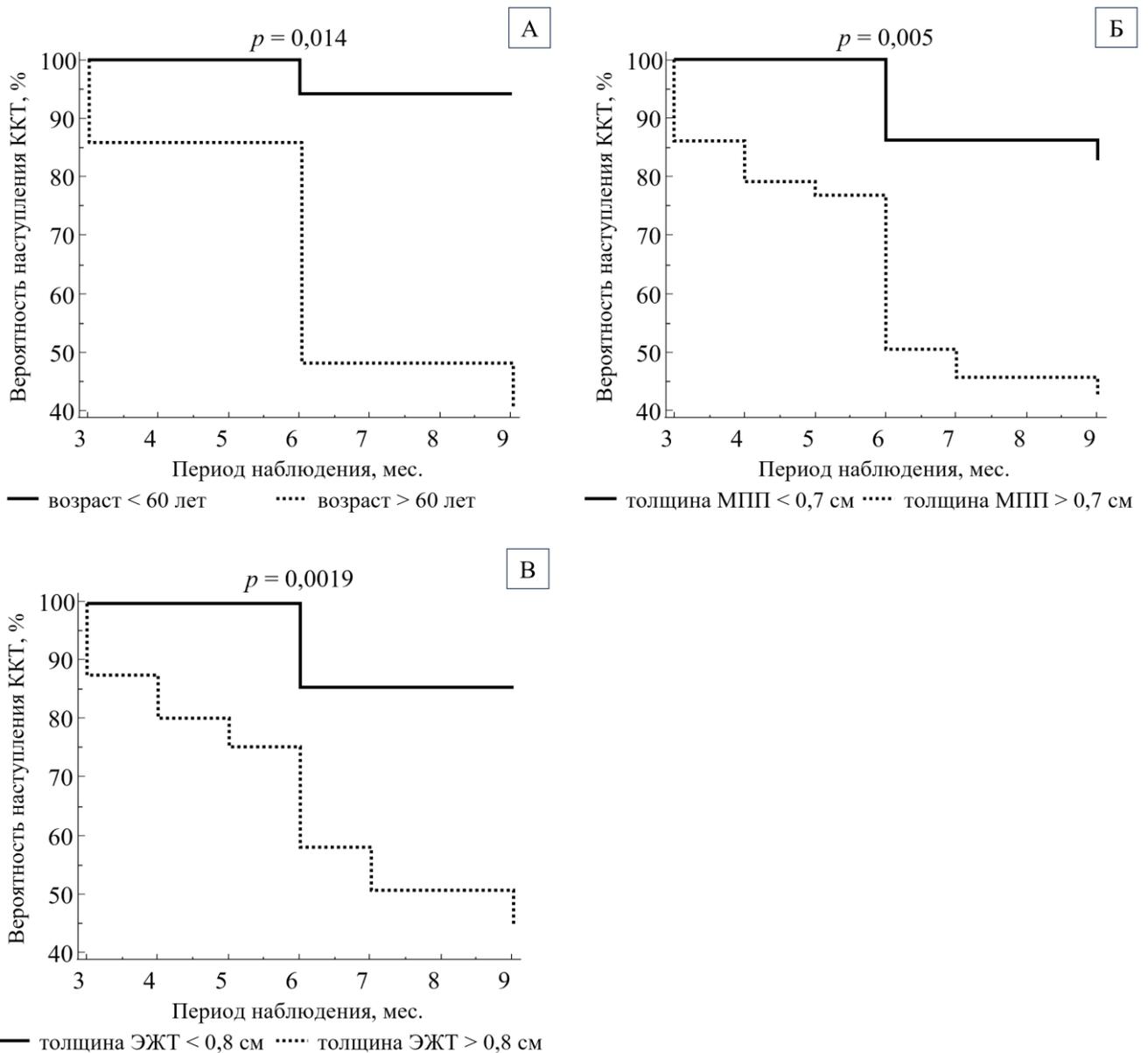
**Рисунок 21 – Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера  
для группы пациентов с нестабильной стенокардией**

Примечание – А – сравнение функции выживаемости по возрасту с разделением по пороговому значению 60;

Б – сравнение функции выживаемости по значению толщины МПП с разделением по пороговому значению 0,7;

В – сравнение функции выживаемости по значению толщины ЭЖ с разделением по пороговому значению 0,8 (В).

Больше порога – пунктирная линия, меньше порога – сплошная линия.



**Рисунок 22 – Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера для группы пациентов с инфарктом миокарда**

Примечание – А – Сравнение функции выживаемости по возрасту с разделением по пороговому значению 60;

Б – сравнение функции выживаемости по значению толщины МПП с разделением по пороговому значению 0,7;

В – сравнение функции выживаемости значению толщины ЭЖ с разделением по пороговому значению 0,8.

Больше порога – пунктирная линия, меньше порога – сплошная линия.

Таким образом вероятность наступления ККТ у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией ассоциирована с возрастом > 60 лет, выраженность кардиальных депо жировой ткани и ремоделирование миокарда.

### **3.1.4. Роль кардиальных депо жировой ткани в прогнозировании риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией**

В подисследование включено 82 пациента с ИБС: мужчины – 60% ( $n = 49$ ); женщины – 40% ( $n = 33$ ) с ИБС. Средний возраст – 62; ДИ: 60-75 лет. Были сформированы две группы. Основная группа включала 45 пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП, документально подтвержденной методом электрокардиографии или суточным холтеровским мониторингом. Длительность существования ФП у пациентов основной группы составила  $4,3 \pm 1,2$  лет. У 30% ( $n = 11$ ) зарегистрирован впервые возникший пароксизм ФП. У одного пациентов с ИМ пароксизм ФП развился в течение первых 24 часов, у одного пациента – на вторые сутки заболевания. Длительность пароксизмов не превышала 48 часов. Неотложное восстановление синусового ритма проводилось методом фармакологической кардиоверсии. 37 пациентов с ИБС без ФП составили группу сравнения.

Характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в Таблице 16. Все пациенты имели в анамнезе АГ, хроническую сердечную недостаточность. У 21% пациентов был СД 2 типа. Все пациенты получали терапию согласно действующим клиническим рекомендациям.

У пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП установлена положительная корреляционная связь между толщиной МПП и ЭЖТ ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ). У всех исследуемых толщина МПП коррелировала с ОТ ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,0003$ ), с ОБ ( $r=0,6$ ;  $p < 0,0001$ ) и толщиной ЭЖТ ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ).

Множественный регрессионный анализ выявил положительную взаимосвязь между наличием ФП и толщиной МПП ( $p < 0,0001$ ), толщиной ЭЖТ ( $p = 0,0085$ ), наличием абдоминального ожирения ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых взаимосвязей с полом и возрастом в исследуемых группах не установлено.

Таблица 16 – Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп

Критерий	ИБС + ФП	ИБС без ФП	<i>p</i>
Количество пациентов, <i>n</i>	45	37	0,233
Средний возраст, лет	67,7 ДИ: 61-70	64,2 ДИ: 58-72	0,432
Пол:			
мужчины, <i>n</i> (%)	25 (67 %)	25 (56 %)	0,321
женщины, <i>n</i> (%)	12 (33 %)	20 (44 %)	0,421
ИБС, <i>n</i> (%):	37 (100 %)	45 (100 %)	0,51
нестабильная стенокардия, <i>n</i> (%)	27 (73 %)	21 (76 %)	0,45
инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	10 (27 %)	24 (24 %)	0,361
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	37 (100 %)	45 (100 %)	0,257
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,5 ДИ: 25-34	29,8 ДИ: 26-33	<b>0,0001</b>
Окружность талии, см	114 ДИ: 98-120	107,5 ДИ: 105-110	<b>0,0001</b>
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,6 ДИ: 5,03-5,8	5,5 ДИ: 5,2-5,6	0,4494
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,9 ДИ: 3,7-4,4	3,7 ДИ: 3,5-3,8	0,0874
Межжелудочковая перегородка, см	1,1 ДИ: 1,02-1,3	1,1 ДИ: 1,1-1,2	0,7424
Задняя стенка ЛЖ, см	1,1 ДИ: 1,01-1,2	1,1 ДИ: 1,1-1,2	0,7401
Переднезадний размер ПЖ, см	2,7 ДИ: 2,5-2,8	2,6 ДИ: 2,5-2,8	0,604
Межпредсердная перегородка, см	0,8 ДИ: 0,6-0,8	0,7 ДИ: 0,7-0,8	<b>0,0008</b>
Эпикардальный жир, см	0,9 ДИ: 0,5-0,9	0,6 ДИ: 0,6-0,8	<b>0,0001</b>
Левое предсердие, см	4,3 × 5,6 ДИ: 4,2-4,5 × 5,4- 5,8	4,2 × 5,3 ДИ: 4,2-4,3 × 5,2- 5,4	0,0532
Правое предсердий, см	3,9 ДИ: 3,8-4,0	3,8 ДИ: 3,8-3,9	0,3753
Фракция выброса, %	58 ДИ: 55-63	58 ДИ: 56-60	0,4211
Примечание – ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек			

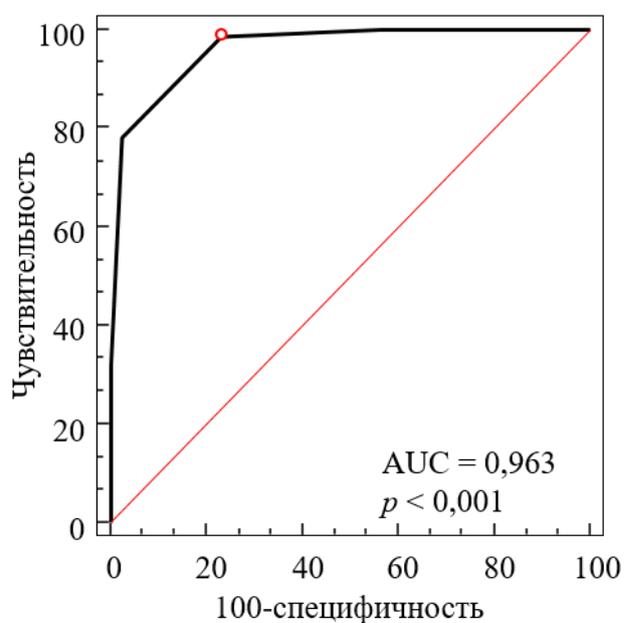
Для определения пороговых значений толщины МПП и ЭЖТ был выполнен ROC-анализ (Рисунок 23). У пациентов с ИБС толщина МПП > 0,65 см (AUC = 0,963; *p* < 0,001, чувствительность – 98,7%, специфичность – 76,9%), а также

толщина ЭЖТ  $> 0,6$  см (AUC = 0,901;  $p < 0,001$ , чувствительность – 93,6 %, специфичность – 71,8 %) свидетельствуют о наличии пароксизмальной формы ФП.

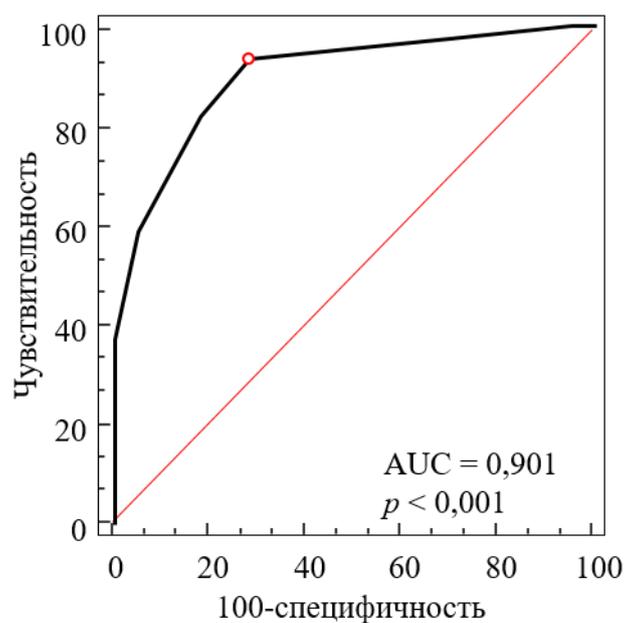
Проведенный ROC-анализ толщины МПП и ЭЖТ у мужчин (Таблица 17) показал, что у мужчин без абдоминального ожирения (Рисунок 24) толщина МПП  $> 0,5$  см, толщина ЭЖТ  $> 0,7$  см, а также толщина МПП  $> 0,7$  см у мужчин с абдоминальным ожирением (Рисунок 25) обладают высокой диагностической ценностью для определения вероятности развития ФП. Аналогичный ROC-анализ у женщин не показал статистически значимых результатов.

Таблица 17 – Результаты ROC-анализ значений толщины межпредсердной перегородки и эпикардиального жира у мужчин с ишемической болезнью сердца

Статистический параметр	Толщина МПП		Толщина ЭЖТ	
	нет АО	АО	нет АО	АО
Пороговое значение, см	$> 0,5$	$> 0,7$	$> 0,7$	$> 0,8$
Площадь трапеции под кривой, AUC	0,946	0,838	0,929	0,688
Чувствительность, %	75	75	75	75
Специфичность, %	100	100	100	95
$p$	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>	<b>0,0237</b>	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>	0,3694
Примечание – АО – абдоминальное ожирение; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань				



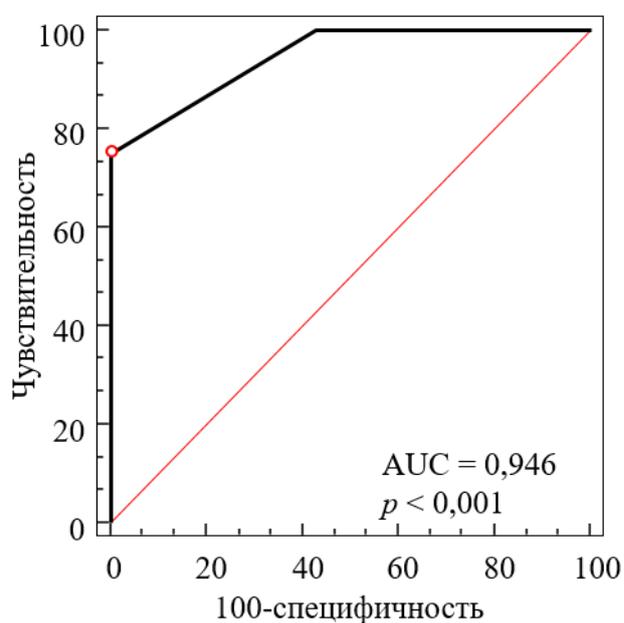
А



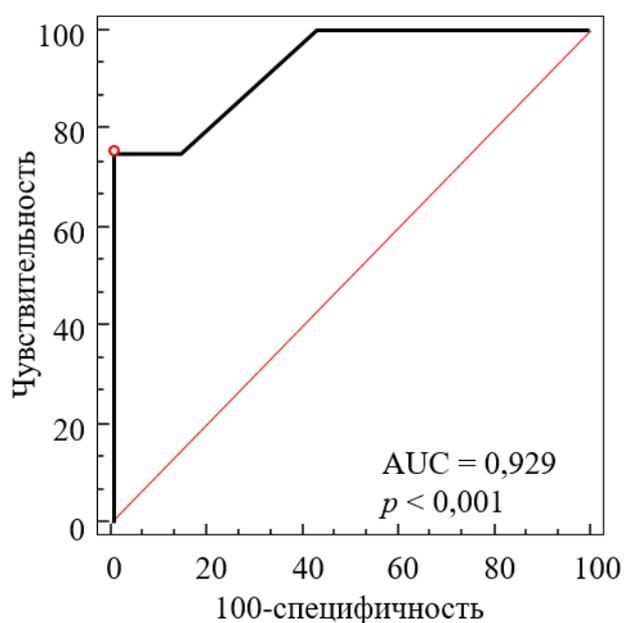
Б

Рисунок 23 – ROC-кривые толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание – А – межпредсердная перегородка;  
Б – эпикардиальная жировая ткань.



А



Б

Рисунок 24 – ROC-кривые толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардиальной жировой ткани

у мужчин с ишемической болезнью сердца без абдоминального ожирения

Примечание – А – межпредсердная перегородка;  
Б – эпикардиальная жировая ткань.

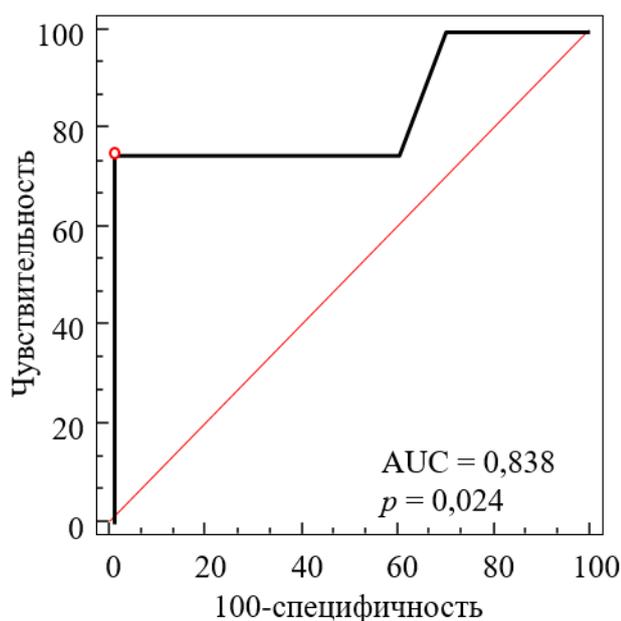


Рисунок 25 – ROC-кривая толшины межпредсердной перегородки у мужчин с абдоминальным ожирением

Для оценки возможности прогнозирования риска развития ФП применялся метод бинарной логистической регрессии с последующем выводом уравнения регрессии. Результаты логистической регрессии представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Результаты логистической регрессии

Статистический параметр	Значение
<b>Общая подгонка модели:</b>	
Нэйджелкерк $R^2$	0,575
Уровень значимости модели, $p$	0,0062
<b>Коэффициенты переменной:</b>	
Толщина эпикардиальной жировой ткани	-1,77948
Толщина межпредсердной перегородки	16,42602
Абдоминальное ожирение (бинарный признак: 1 – есть, 0 – нет)	-2,45139
Постоянная	-8,19995
<b>Анализ кривых ROC:</b>	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,87
Среднеквадратическая ошибка	0,103
Интервал доверия 95%	от 0,67 до 0,97

### Уравнение регрессии

$$Z = -8,19995 - 1,77948 \times X_1 + 16,42602 \times X_2 - 2,45139 \times X_3 \quad (3)$$

где  $X_1$  – толщина эпикардального жира, измеренного в диастолу, см;

$X_2$  – толщина межпредсердной перегородки, измеренной в диастолу, см;

$X_3$  – значение, отражающее наличие или отсутствие абдоминального ожирения, составляющее 0 при отсутствии абдоминального ожирения ( $OT < 94$  см) или 1 при наличие абдоминального ожирения ( $OT \geq 94$  см).

### Расчет вероятности развития ФП осуществляется по формуле

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \quad (4)$$

где  $P$  – вероятность развития ФП;

$e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера);

$Z$  – значение, полученное в уравнении регрессии.

Полученная модель может применяться для прогнозирования риска ФП у мужчин с использованием в качестве диагностических критериев толщину ЭЖ и толщину МПП, измеренных в диастолу, а также, наличие или отсутствие абдоминального ожирения.

### Клинический пример №1

Пациент К.А.В., 65 лет. Диагноз при поступлении (30.03.2022г.): ИБС: Нестабильная стенокардия. Фон: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4. Целевое значение АД 120-129/70-79 мм. рт. ст. Осложнения: ХСН II А. ФК II. ХБП II ст. Окружность талии – 90 см (абдоминальное ожирение – 0). Эхо-КГ: МПП – 0,7 см, ЭЖ – 0,8 см.

Подставим значения в уравнение регрессии:

$$Z = -8,19995 - 1,77948 \times 0,8 + 16,42602 \times 0,7 - 2,45139 \times 0$$

$$Z = 1,87468$$

Вероятность развития ФП:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-1,87468}}$$

$P = 0,866998864$  или 86 %

У пациента через 9 месяцев после выписки развился пароксизм фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

### **Клинический пример №2**

Пациент Д.А.И., 68 лет. Диагноз (при поступлении 11.03.2022г.): ИБС: Инфаркт миокарда задне-базальной стенки левого желудочка в зоне рубца (11.03.2022г.). ПИКС (2001г.). Недостаточность митрального клапана (регургитация 2 ст.), трикуспидального клапана (регургитация 1-2 ст.), атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск – 4, контролируемая. Целевое значение АД 130-139/70-79 мм рт. ст. ХСН 2-А ст., ФК III. Окружность талии – 110 см (абдоминальное ожирение – 1). Эхо-КГ: МПП – 1,1 см, ЭЖ – 0,9 см. Таким образом у пациента неблагоприятный прогноз развития фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Подставим значения в уравнение регрессии:

$$Z = -8,19995 - 1,77948 \times 0,9 + 16,42602 \times 1,1 - 2,45139 \times 1$$

$$Z = 5,81575$$

Вероятность развития ФП:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-5,81575}}$$

$P = 0,997028611$  или 99%

На 2 сутки у пациента развился пароксизм фибрилляции предсердий (от 17.03.2022г.) на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

### **Клинический пример №3**

Пациент В.А.А., 39 лет. Диагноз (окончательный, дата выписки – 16.03.2022): ИБС: Прогрессирующая стенокардия с исходом в стенокардию напряжения III ФК. Фон: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая,

риск 3. Целевое АД 120-130/70-79 мм рт. ст. Ожирение 2 ст. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень  $HbA_{1c} < 7\%$ . ХСН I стадии, ФК I. ХБП II ст. Окружность талии – 120 см (абдоминальное ожирение – 1). Эхо-КГ: МПП – 0,35 см, ЭЖ – 0,5 см.

Подставим значения в уравнение регрессии:

$$Z = -8,19995 - 1,77948 \times 0,5 + 16,42602 \times 0,35 - 2,45139 \times 1$$

$$Z = -4,970672$$

Вероятность развития ФП:

$$P = \frac{1}{1 + e^{4,970672}}$$

$$P = 0,006890673 \text{ или } 7\%$$

У пациента нет фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (по данным от 30.06.2022г.).

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с ИБС толщина МПП  $> 0,65$  см, толщина ЭЖТ  $> 0,6$  см свидетельствовали о наличии пароксизмальной формы ФП, что также находит подтверждение в ряде работ [9, 11]. Проведенный ROC-анализ, основанный на сравнении пациентов внутри контрольной группы по полу и наличию/отсутствию АО, показал, что у мужчин с ИБС без АО толщина МПП  $> 0,5$  см и толщина ЭЖТ  $> 0,7$  см, а у мужчин с АО и толщиной МПП  $> 0,7$  см могут применяться в оценке вероятности развития ФП, в то время как у женщин подобной зависимости выявить не удалось.

По данным литературы, роль ЭЖТ в этиопатогенезе ФП обусловлена не только системным влиянием, но и локальными эффектами, связанными с увеличением количества провоспалительных и профибротических биологически активных веществ, а само нарушение структуры и функции жировой ткани, независимо от ее количества или общей массы тела может способствовать увеличению сердечно-сосудистого риска [4].

## 3.2. Результаты морфологической части исследования

### 3.2.1. Результаты макро- и микроскопического исследования сердца

Проведено морфологическое исследование 74 сердец, забранных при аутопсии. При макроскопическом изучении отмечено, что мышца сердца на разрезе имеет очаги неравномерного кровенаполнения – полнокровие вен и малокровие артерий (Рисунок 26).

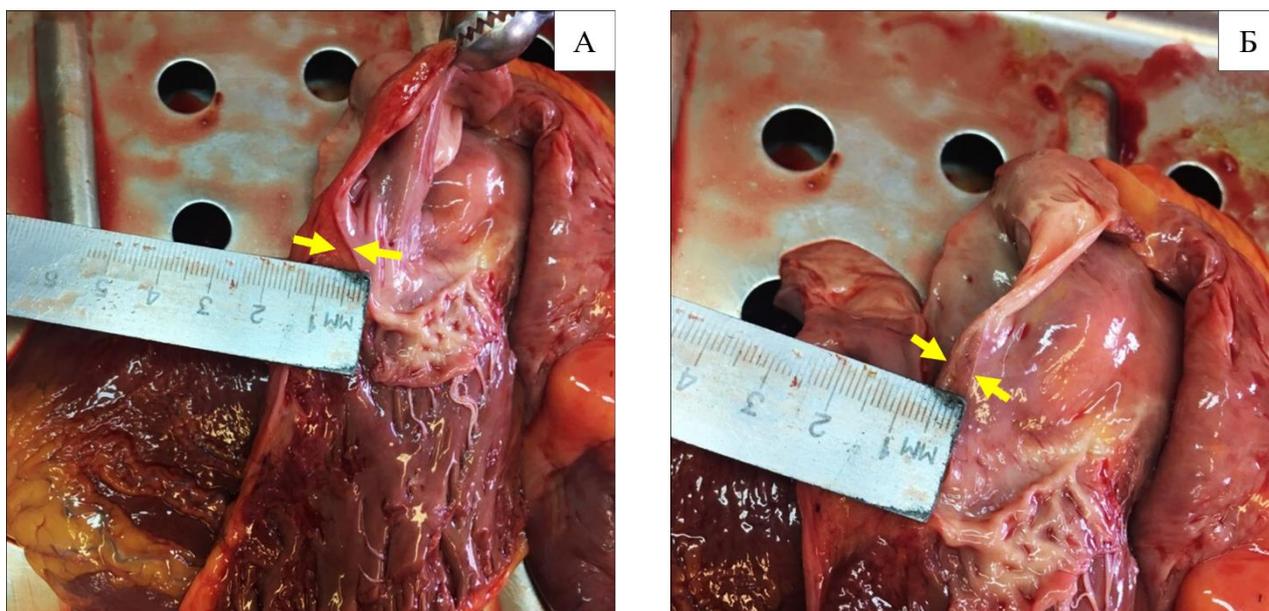


Рисунок 26 – Морфометрия макропрепарата сердца.

Примечание – А – эпикардиальная жировая ткань (между стрелками);  
Б – межпредсердная перегородка под овальным окном (между стрелками).

**Описание макропрепарата.** На макрокартине – сердца весом 487 г. Полости несколько расширены. Смыкание створок полное. Клапанный аппарат сердца неизменен. Миокард красно-коричневого цвета, дряблой консистенции. Толщина левого желудочка 1,6 см, толщина правого желудочка 0,9 см. Толщина субэпикардального жира до 0,5 см, желтоватого цвета с мелкими кровоизлияниями. Межпредсердная перегородка до 0,6 см, с белесоватыми прожилками в толще.

В 91% (n = 67) исследуемого материала консистенция миокарда определялась как дряблая. Выраженное кровенаполнение полостей сердца выявлено в 8% (n = 6), умеренное – в 54% (n = 40) и невыраженное кровенаполнение – в 38% (n = 28). Эндокард 27% (n = 20) исследуемых сердец имел вид «тигрового сердца». Кальциноз клапанов выявлен в 23% (n = 17)

случаев. В 76% (n = 56) исследуемого материалы предсердно-желудочковые отверстия были проходимы. В 70% (n = 52) исследуемого образцов наблюдалось утолщение стенки ЛЖ, в 90% (n = 67) – утолщение МЖП, что свидетельствует о гипертрофии миокарда.

Результаты морфометрии (Таблица 19) показали, что значения толщины МПП и толщины ЭЖТ в группе пациентов с ожирением статистически значимо больше ( $p < 0,0001$ ), чем группе без ожирения (Рисунок 27). Сравнение групп по остальным параметрам морфометрии: размеры сердца, масса, толщина стенки правого желудочка, толщина МЖП, – статистически значимых различий не продемонстрировало.

Таблица 19 – Результаты морфометрии сердца

Критерий	Результат морфометрии		Статистическая значимость, $p$
	пациенты с ожирением n = 34	пациенты без ожирения n = 40	
Продольный размер, см	14,54 ДИ: 13,81 до 15,26	14,41 ДИ: 13,68-15,14	0,203
Поперечный размер, см	11,08 ДИ: 9,69-12,46	9,84, ДИ: 9,06-10,62	0,703
Переднезадний размер, см	6,69 ДИ: 5,94-7,45	6,36 ДИ: 6,07-6,66	0,214
Масса сердца, г	481,06 ДИ: 457,12-504,99	463,72 ДИ: 438,66-488,79	0,104
Толщина передней стенки левого желудочка, см	1,72 ДИ: 1,68-1,77	1,69 ДИ: 1,65-1,72	0,592
Толщина стенки правого желудочка, см	0,38 ДИ: 0,35-0,41	0,37 ДИ: 0,35-0,4	0,322
Максимальная толщина МЖП, см	1,8 ДИ: 1,72-1,83	1,8 ДИ: 1,72-1,79	0,37
Толщина МПП, см	0,93 ДИ: 0,89-0,98	0,7 ДИ: 0,66-0,75	<b>&lt; 0,0001</b>
Толщина ЭЖТ, см	0,58 ДИ: 0,5-0,6	0,4 ДИ: 0,35-0,4	<b>&lt; 0,0001</b>
Примечание – МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань.			

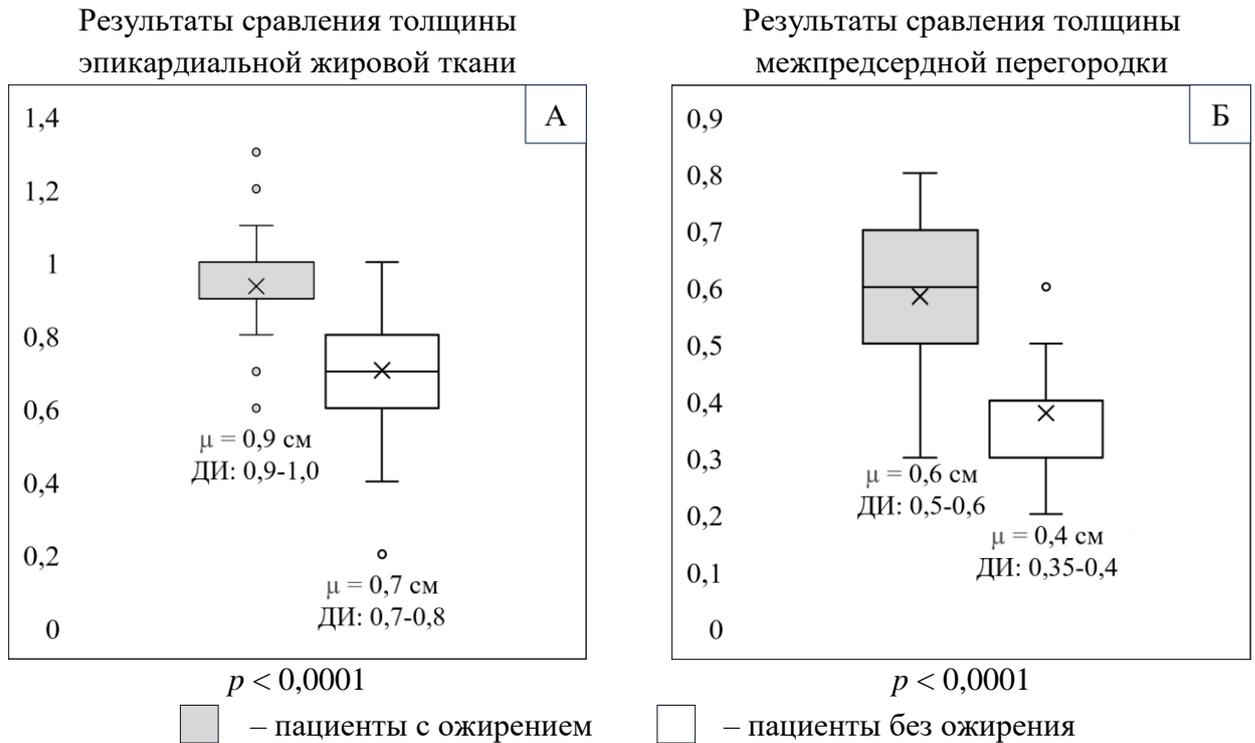


Рисунок 27 – Сравнение толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардиальной жировой ткани в группах пациентов с ожирением и без ожирения

Исследование сосудов и аорты выявило у всех пациентов выявило различную степень атеросклеротического поражения коронарных артерий: атеросклеротические бляшки в стадии липоидоза, фиброза, кальциноза в коронарных артериях, суживающих их просвет (Рисунок 28). Средняя площадь атеросклеротического поражения аорты составила 33,6%.

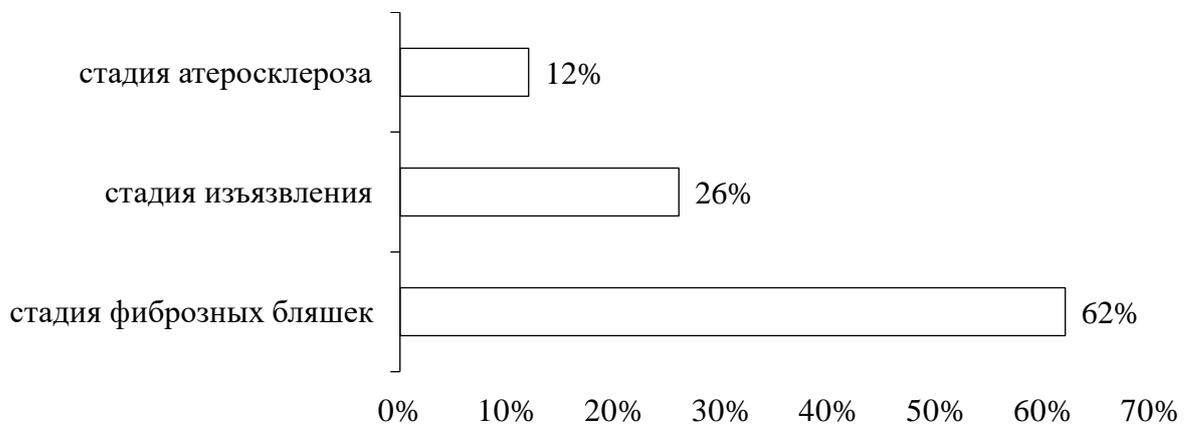


Рисунок 28 – Стадии атеросклеротического поражения коронарных артерий

Проведен сравнительный анализ толщины локальных жировых депо по полу и возрастным группам (Таблица 20). В общей выборке МПП была статистически значимо толще у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами старческого возраста ( $p = 0,0128$ ). Сравнение с другими возрастными группами в общей выборке статистически значимых различий не выявило.

Среди женщин МПП была статистически значимо толще в группе пациентов старческого возраста по сравнению с группами среднего ( $p = 0,0363$ ) и старческого возраста ( $p = 0,0284$ ).

Толщина ЭЖТ была статистически значимо толще среди женщин пожилого возраста по сравнению с женщинами старческого возраста ( $p = 0,0264$ ). Сравнение с другими возрастными группами статистически значимых различий не выявило. Установлено статистически значимое различие в толщине ЭЖТ среди женщин пожилого возраста в сравнении с мужчинами той же возрастной группы ( $p = 0,0146$ ).

Таблица 20 – Сравнение толщины межпредсердной перегородки и эпикардиальной жировой ткани в разных возрастных группах

Жировое депо	Возраст			<i>p</i>
	средний возраст 45-59 лет	пожилой возраст 60-74 года	старческий возраст 75-90 лет	
	1	2	3	
Толщина МПП в общей выборке n = 74 (100 %)	0,8 ДИ: 0,6-0,9 n = 12 (16 %)	0,8 ДИ: 0,8-0,9 n = 38 (47 %)	0,7 ДИ: 0,7-0,8 n = 24 (37 %)	$p^{1,2} = 0,1114$ $p^{1,3} = 0,8521$ $p^{2,3} = \mathbf{0,0128}$
Толщина МПП у мужчин n = 31 (42 %)	0,8 ДИ: 0,7-0,9 n = 7 (23 %)	0,8 ДИ: 0,7-0,9 n = 12 (39 %)	0,7 ДИ: 0,6-0,9 n = 12 (38 %)	$p^{1,2} = 0,8595$ $p^{1,3} = 0,3666$ $p^{2,3} = 0,1667$
Толщина МПП у женщин n = 43 (58 %)	0,6 ДИ: 0,4-0,9 n = 5 (9 %)	0,9 ДИ: 0,8-0,9 n = 26 (26 %)	0,8 ДИ: 0,7-0,8 n = 12 (65 %)	$p^{1,2} = \mathbf{0,0363}$ $p^{1,3} = 0,2479$ $p^{2,3} = \mathbf{0,0284}$
$p^{м, ж^*}$	0,1677	0,4796	0,673	—
Толщина ЭЖТ в общей выборке n = 74 (100 %)	0,5 ДИ: 0,4-0,5 n = 12 (16 %)	0,5 ДИ: 0,4-0,5 n = 38 (47 %)	0,4 ДИ: 0,4-0,5 n = 24 (37 %)	$p^{1,2} = 0,5947$ $p^{1,3} = 0,4221$ $p^{2,3} = 0,0786$

Жировое депо	Возраст			<i>p</i>
	средний возраст 45-59 лет	пожилой возраст 60-74 года	старческий возраст 75-90 лет	
	1	2	3	
Толщина ЭЖТ у мужчин <i>n</i> = 31 (42 %)	0,5 ДИ: 0,3-0,6 <i>n</i> = 7 (23 %)	0,4 ДИ: 0,4-0,5 <i>n</i> = 12 (39 %)	0,4 ДИ: 0,3-0,4 <i>n</i> = 12 (38 %)	$p^{1,2} = 0,7013$ $p^{1,3} = 0,2917$ $p^{2,3} = 0,5041$
Толщина ЭЖТ у женщин <i>n</i> = 43 (58 %)	0,5 ДИ: 0,3-0,6 <i>n</i> = 4 (9 %)	0,5 ДИ: 0,5-0,6 <i>n</i> = 11 (26 %)	0,4 ДИ: 0,4-0,5 <i>n</i> = 28 (65 %)	$p^{1,2} = 0,3695$ $p^{1,3} = 0,6225$ $p^{2,3} = \mathbf{0,0264}$
$p^{м, ж*}$	0,7092	<b>0,0146</b>	0,2030	—
* При сравнении мужчин и женщин одной возрастной группы Примечания МПП – межпредсердная перегородка; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань				

В общей выборке исследуемых установлена положительная корреляционная связь между толщиной МПП и толщиной ЭЖТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 29).

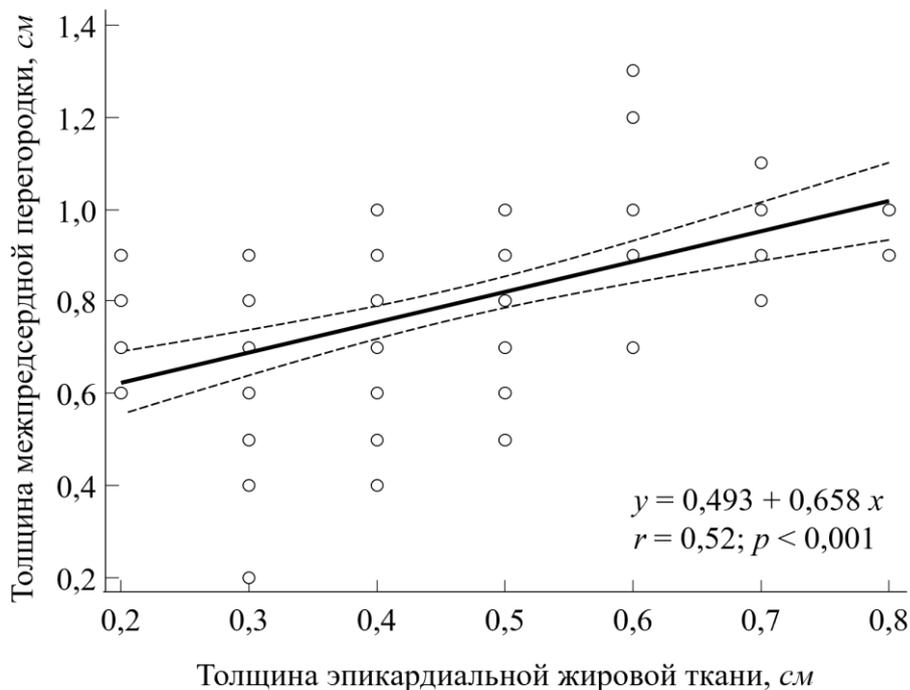


Рисунок 29 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки и эпикардиальной жировой ткани (по данным аутопсии)

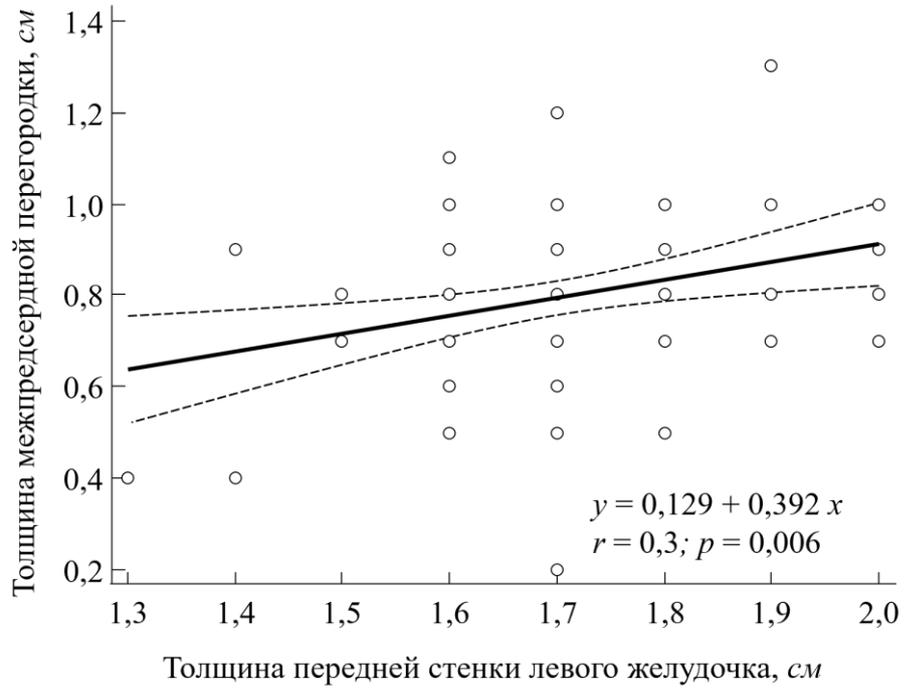


Рисунок 30 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки и толщины передней стенки левого желудочка

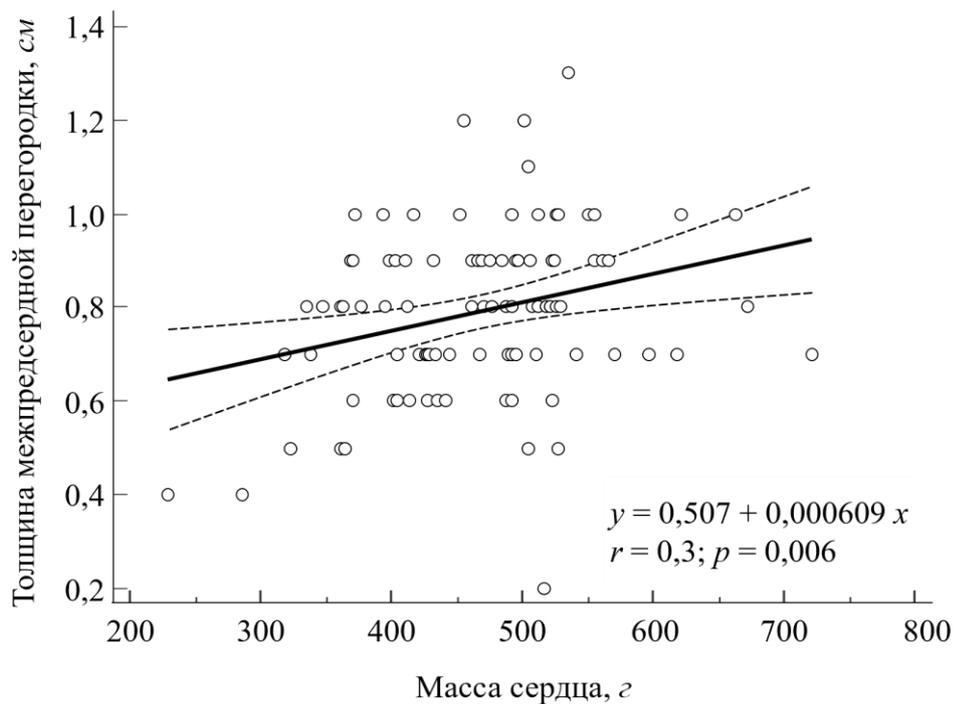


Рисунок 31 – Диаграмма дисперсии с линией регрессии связи толщины межпредсердной перегородки и массы сердца

Установлена положительная корреляционная связь слабой силы между толщиной МПП и толщиной передней стенки ЛЖ ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,006$ ) (Рисунок 30), толщиной МЖП ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,019$ , толщиной стенки ПЖ ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ).

Толщина МПП положительно коррелировала с массой сердца ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,006$ ) (Рисунок 31).

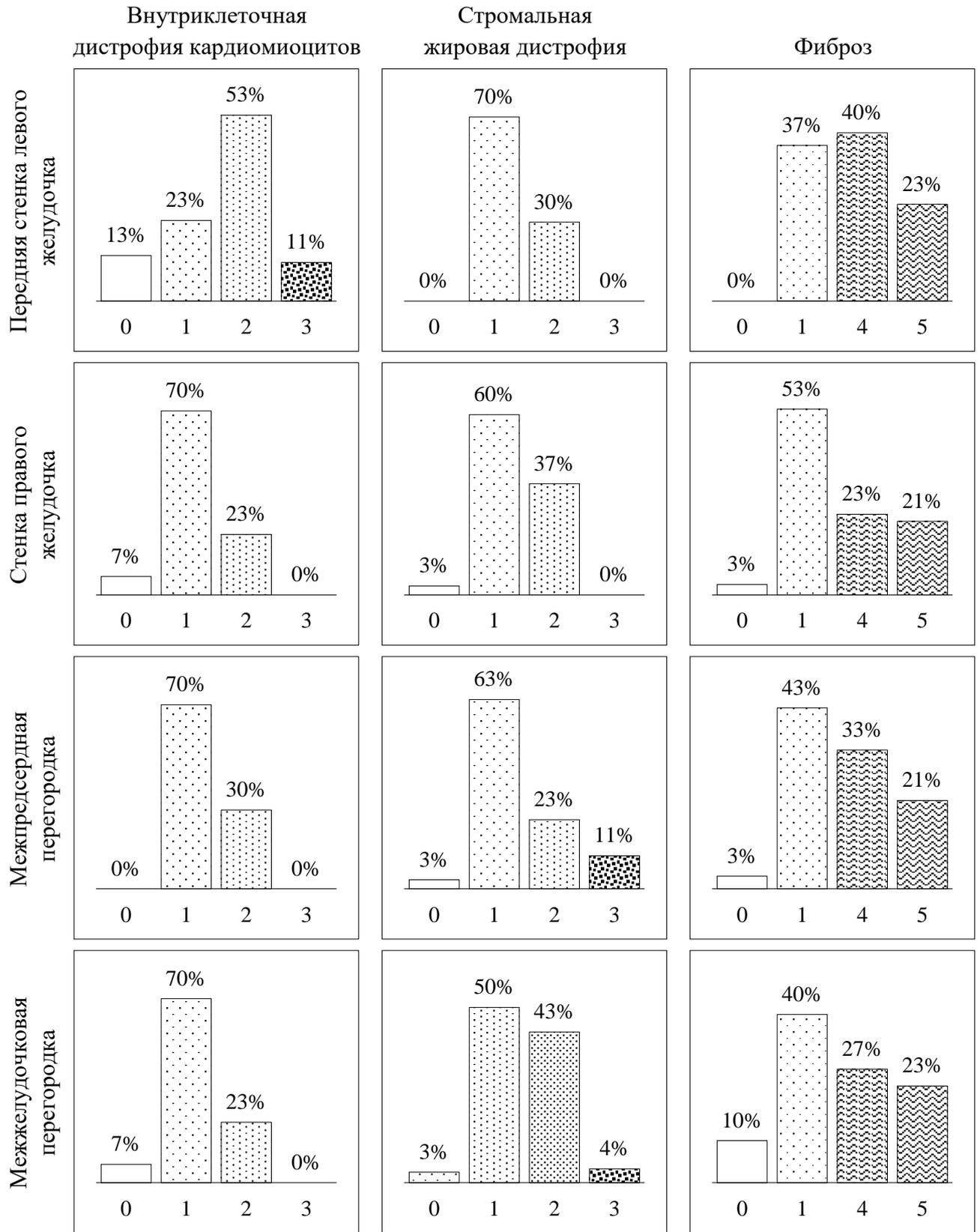
Проведено микроскопическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином.

У пациентов с инфарктом миокарда выявляются участки некрозов с различной степенью резорбции, умеренно-выраженная лейкоцитарная инфильтрация, выраженный стромальный отек, массивные эритростызы в капиллярах и диапедезные кровоизлияния.

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом наблюдаются выраженные дистрофические изменения мышечных волокон, очаги гипертрофированных кардиомиоцитов с очаговыми межмышечными скоплениями жировых клеток и диффузно-очаговыми разрастаниями фиброзной ткани разной степени выраженности.

В препаратах, окрашенных по Маллори четко определялось разрастание соединительной ткани различной степени выраженности и склероз стенок и очаговый периваскулярный склероз артерий и артериол. Фиброз наиболее выражен в передней стенке левого желудочка (56,6%;  $n = 42$ ).

Микроскопическое исследование срезов передней стенки левого желудочка (ПСЛЖ), стенки правого желудочка (СПЖ), МПП и МЖП выявило различные степени выраженности внутриклеточной дистрофии кардиомиоцитов, стромальной жировой дистрофии и фиброза (Рисунок 32).



Шкала оценка выраженности исследуемого признака

- 0 – нет
- ▤ 2 – выражено
- ▨ 4 – мелкоочаговый кардиосклероз
- ▥ 1 – маловыражено
- ▩ 3 – тотально
- ▧ 5 – крупноочаговый кардиосклероз

Рисунок 32 – Результаты гистологического исследования микропрепаратов

В срезах ПСЛЖ преобладала выраженная внутриклеточная дистрофия кардиомиоцитов, стромальная жировая дистрофия и мелкоочаговый кардиосклероз. Для срезов СПЖ характерно преобладание маловыраженной внутриклеточной дистрофии кардиомиоцитов и стромальной жировой дистрофии, маловыраженного фиброза. Срезы МПП и МЖП также характеризовались маловыраженной дистрофией кардиомиоцитов, стромальной жировой дистрофией и маловыраженным фиброзом.

### **3.2.2. Гистологическое исследование межпредсердной перегородки**

При микроскопическом исследовании препаратов межпредсердной перегородки обнаружены следующие особенности в зависимости от причины смерти больного (Рисунок 33).

У умерших от инфаркта миокарда в межпредсердной перегородке кардиомиоциты незначительно гипертрофированы. Обращает на себя внимание выраженное разрастание соединительной ткани, состоящей преимущественно из пучков коллагеновых волокон.

Анализ тканей межпредсердной перегородки у пациентов, умерших вследствие постинфарктного кардиосклероза, показал выраженное разрастание жировой и плотной соединительной тканей. Кардиомиоциты с признаками дистрофии.

Таким образом, у пациентов с ИБС во всех исследуемых образцах были отмечены гипертрофия кардиомиоцитов и разрастание соединительнотканного каркаса межпредсердной перегородки.

При морфометрическом исследовании гистологических препаратов МПП (Таблица 21) установлено, что в группе пациентов с ожирением процент жировой ткани был статистически значимо выше, чем в группе пациентов без ожирения ( $p = 0,0002$ ).

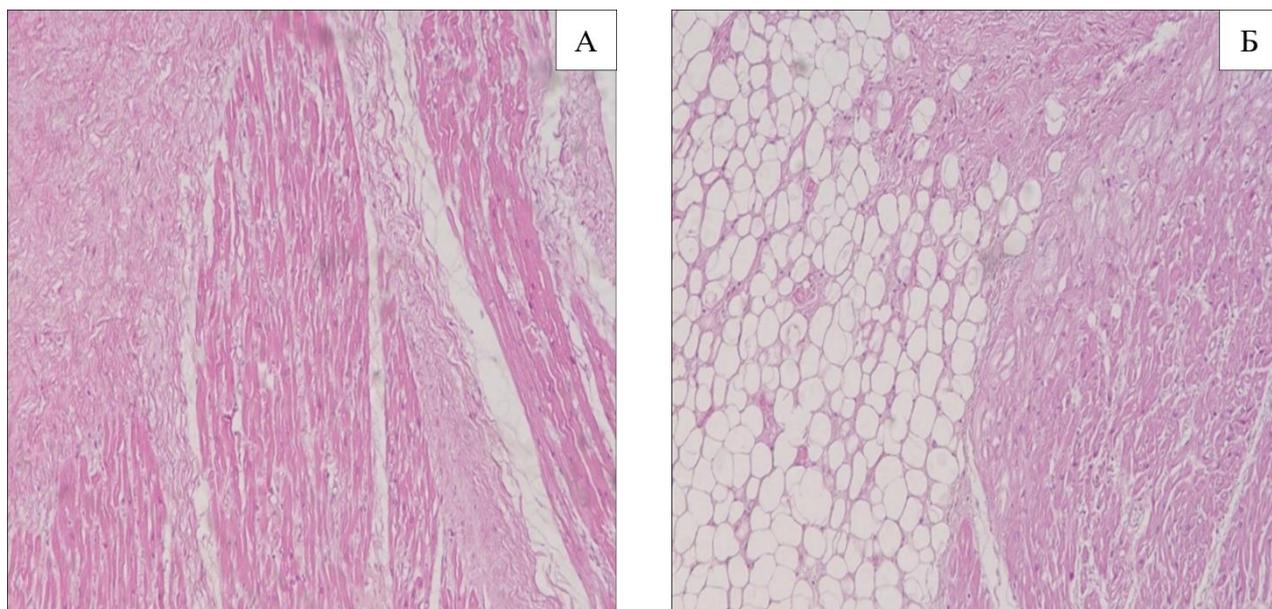


Рисунок 33 – Гистологическое исследование межпредсердной перегородки.

Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 100$

Примечание – А – пациенты с инфарктом миокарда;

Б – пациенты с постинфарктным кардиосклерозом.

Таблица 21 – Данные морфометрического исследования гистологических препаратов межпредсердной перегородки

Группа	Количество случаев, n	Процент мышечной ткани, %	Процент жировой ткани, %	Процент соединительно-тканых волокон, %
Без ожирения	53	50 ДИ: 44,53-57,23	5,06 ДИ: 0,99-7,2	34,93 ДИ: 33,29-37,12
С ожирением	37	38,6 ДИ: 32,5-43,5	29,8 ДИ: 17,2-37,1	31,5 ДИ: 27,8-38,24
Статистическая значимость, <i>p</i>		<b>0,0008</b>	<b>0,0002</b>	0,0796

Полученные данные морфологической части исследования о большей толщине МПП и ЭЖТ в группе пациентов с ожирением подтверждают установленную ранее нами взаимосвязь между выраженностью кардиальных депо жировой ткани и индексом массы тела, окружностью талии у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

Избыточное отложение жировой ткани в МПП могут ошибочно принимать за различные опухоли, однако гистологически липоматозно измененная МПП состоит из жировой ткани [43, 93, 118]. Результаты морфометрии показали

статистически значимые больший процент содержания жировой ткани у пациентов с ожирением, чем без ожирения. При этом стоит отметить, что у пациентов с ожирением процент мышечной ткани, наоборот, был статически значимо ниже, чем в группе пациентов без ожирения, т.е. избыточное накопление жировой ткани в МПП обусловлено преимущественно стромальной жировой дистрофией.

### **3.2.3. Описание микропрепаратов**

#### **Клинический пример №1. Липофусцин в кардиомиоцитах МПП**

В данном микропрепарате (Рисунок 34) фрагмент миокарда с выраженными дистрофическими изменениями, внутри- и межклеточным липидозом, субтотальной фрагментацией мышечных волокон, кариопикнозом и кариорексисом. Микронекрозы. Скудная лейкоцитарная инфильтрация, выраженный стромальный отек и периваскулярным склероз. Отмечаются массивные пылевидные отложения липофусцина.

#### **Клинический пример №2. МПП. Дистрофия кардиомиоцита**

На данном микропрепарате (Рисунок 35) участки некрозов с различной степенью резорбции. Умеренно-выраженная лейкоцитарная инфильтрация. В кардиомиоцитах отмечается отложение липофусцина. Выраженный стромальный отек. Полнокровие паретически расширенных сосудов. В капиллярах массивные эритростазы. Диapedезные очаговые кровоизлияния.

#### **Клинический пример №3. МПП. Мелкоочаговый фиброз**

Большая часть мышечных волокон в состоянии паранекроза (Рисунок 36-А). Лимфолейкоцитарная инфильтрация. Резорбция некротизированных волокон, стромальный отек. Полнокровие гипертрофированных кардиомиоцитов, эритростазы. При данной окраске четко визуализируется диффузное межмышечное разрастание фиброзной ткани.

#### Клинический пример №4. МПП. Крупноочаговый фиброз

В препарате (Рисунок 36-Б) диффузное разрастание фиброзной ткани различной степени зрелости, среди которой единичные крупные сосуды с резко утолщенными стенками.

#### Клинический пример №5. МПП. Выраженная дистрофия кардиомиоцитов

Участки сохранившихся кардиомиоцитов с выраженными дистрофическими изменениями (Рисунок 37), наличием субсегментарных контрактур кардиомиоцитов и умеренно выраженным миолизом. Очаги липофусциноза. Мелко- и среднекапельная жировая дистрофия. Резко расширенная мелкие кровеносные сосуды. Склероз стенок с периваскулярным склерозом артериол. Очаги стромального отека. Диффузно-очаговое разрастание фиброзной ткани разной степени зрелости.

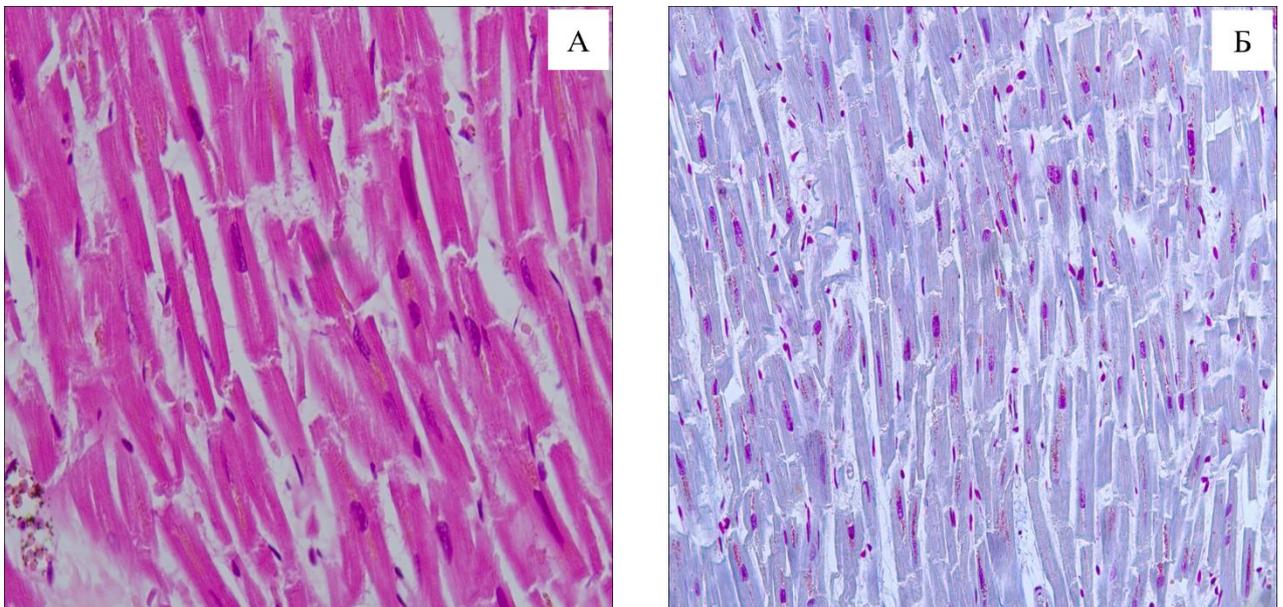


Рисунок 34 – Липофусцин в кардиомиоцитах межпредсердной перегородки

Примечание – А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ ;

Б – окраска по Маллори, увеличение  $\times 200$

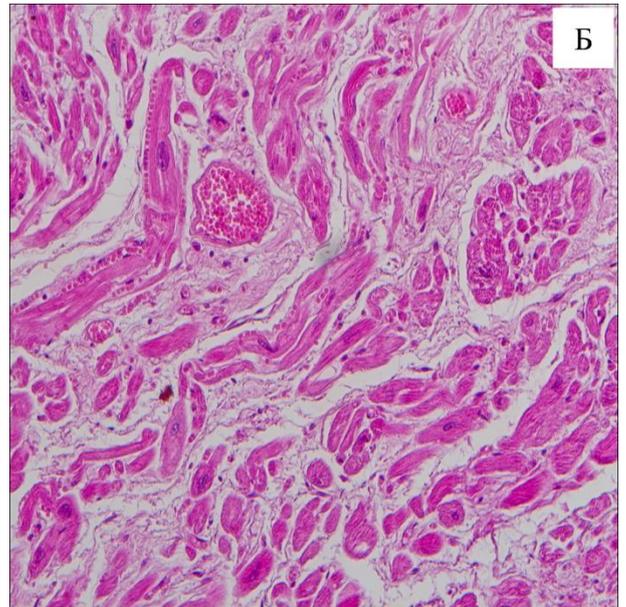
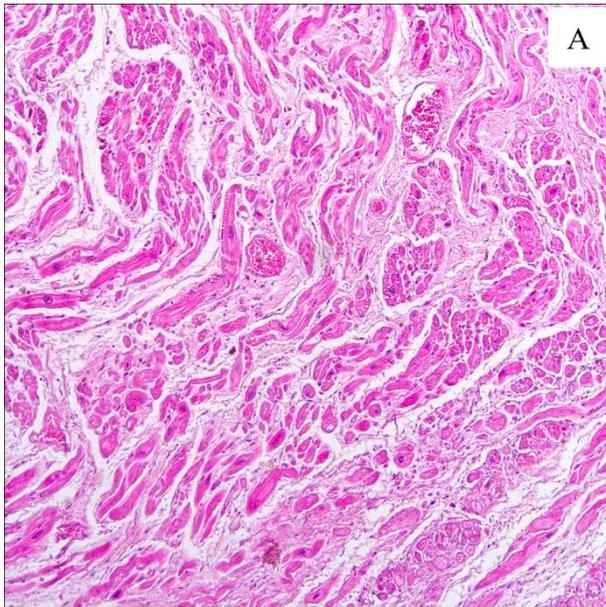


Рисунок 35 – Дистрофия кардиомиоцитов межпредсердной перегородки

Примечание – А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ ;

Б – окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ .

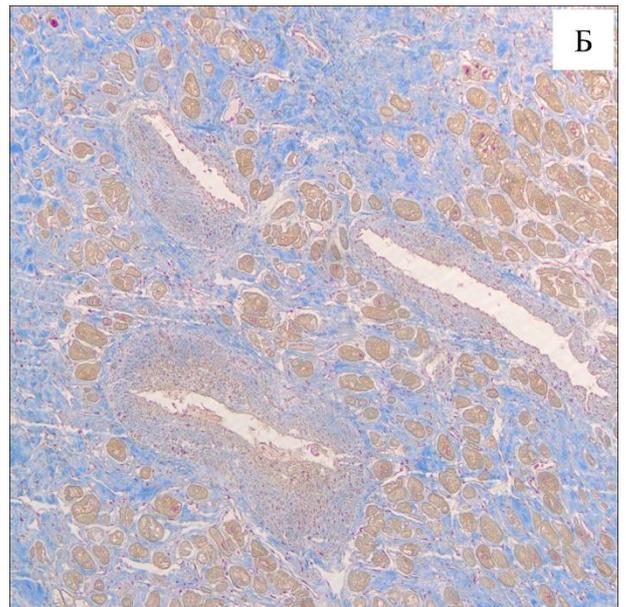
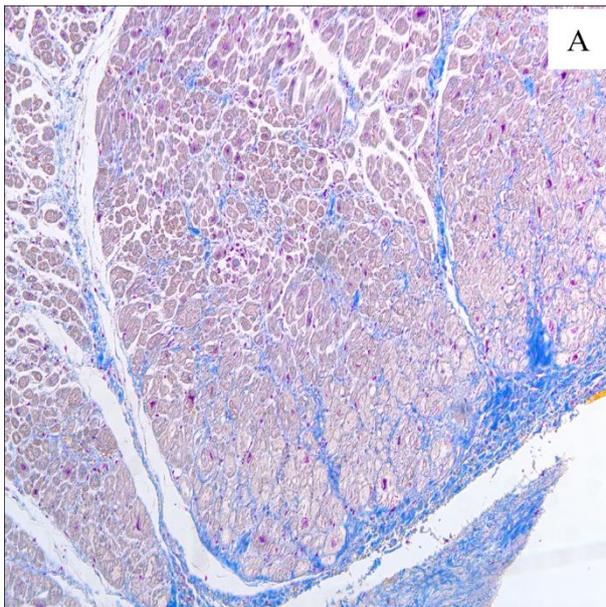


Рисунок 36 – Фиброз межпредсердной перегородки.

Примечание – А – Мелкоочаговый фиброз. Окраска по Малори, увеличение  $\times 100$ ;

Б – Крупноочаговый фиброз Окраска по Малори, увеличение  $\times 100$ .

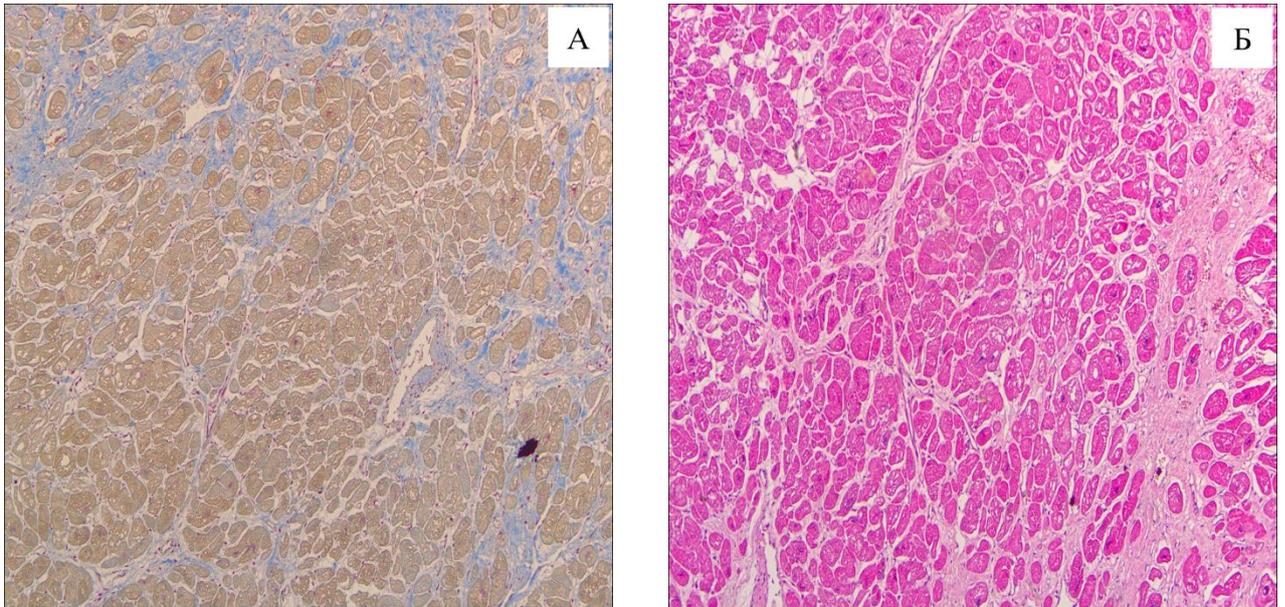


Рисунок 37 – Выраженная дистрофия кардиомиоцитов межпредсердной перегородки

Примечание – А – окраска по Малори, ув.  $\times 100$ ;  
Б – окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются ведущей причиной смертности не только в РФ, но и в мире. Данный рост во многом связан с ожирением, что обуславливает необходимость проведения исследований для понимания того, как большее количество жировой ткани увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе Н. Chen et al. прямо показана роль уменьшения количества жировой ткани хирургическим путем (бариатрическая хирургия) на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний [136].

Одной из задач, поставленной в нашем исследовании, являлось изучение клиничко-функциональных особенностей локальных жировых депо. Полученные в ходе работы результаты выявили взаимосвязи между эпикардальной жировой тканью и «традиционным» признаками ожирения: индексом массы тела ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), окружностью талии ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,0003$ ) и окружностью бедер ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,006$ ). Ряд исследований как отечественных, так и зарубежных демонстрируют, что эпикардальный жир имеет прямую взаимосвязь с ожирением и индексом массы тела [20, 26, 59, 72, 141]. Таким образом, результаты нашей работы подтверждают и дополняют уже имеющиеся данные научных исследований прошлых лет.

Также нами была установлена взаимосвязь между толщиной межпредсердной перегородки и индексом массы тела ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), окружностью бедер ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), окружностью талии ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ). Анализ литературных источников показал, что подобные взаимосвязи ранее не встречались, хотя авторы и указывают на потенциальные взаимосвязи липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки ожирением на примере отдельных клинических случаев [35, 44, 91].

Статистически значимых связей локальных жировых депо с маркерами липидного и углеводного обмена нами в настоящем исследовании не установлено.

Вероятно, это связано с гиполипидемической и сахароснижающей терапией. Действительно в литературе приводятся данные о том, что эпикардиальный жир хоть и связан с независимыми факторами кардиоваскулярного риска (например, высокий уровень глюкозы натощак, низкий уровень липопротеинов низкой плотности и т.д.), но величина этой связи довольно изменчива, и даже отсутствует в некоторых исследованиях, объясняясь различиями в тяжести ишемической болезни сердца у отдельных людей и используемыми методами исследования [99]. В работе E.M. Muzurović et al. продемонстрировано уменьшение толщины ЭЖТ на фоне гиполипидемической терапии [103]. V. Parisi et al. установили, что терапия статинами связана с уменьшением толщины ЭЖТ ( $p < 0,0001$ ) и с более низкими уровнями секретируемых жировой тканью медиаторов воспаления, включая интерлейкин  $1\beta$  ( $p < 0,0001$ ) [114, 128]. В тоже время, увеличение толщины МПП у пациентов с ИБС, принимающих статины, может выступать независимым предиктором впервые возникшего сахарного диабета [85].

У пациентов с сахарным диабетом (независимо от типа) количество эпикардиальной жировой ткани значительно увеличено по сравнению с пациентами без него [103]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с СД2 ЭЖТ и МПП статистически значимо толще, чем у пациентов без СД2 ( $p = 0,0052$  и  $p = 0,0075$  соответственно). Наличие СД2 положительно коррелировало с толщиной ЭЖТ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,005$ ) и толщиной МПП ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,008$ ).

В то время как общее и абдоминальное ожирение увеличивается с возрастом, существуют некоторые разногласия относительно того, влияет ли на это эпикардиальное ожирение. В нашем исследовании наибольшее значение толщина МПП имела в общей выборке пациентов среднего возраста ( $p = 0,0137$ ) преимущественно за счет мужчин среднего возраста ( $p = 0,0174$ ). Также установлено, что толщина МПП положительно коррелировала со значениями среднего возраста в общей выборке пациентов ( $p = 0,0102$ ) и со значениями среднего возраста у мужчин ( $p = 0,0433$ ). Статистически значимых взаимосвязей между возрастом и толщиной ЭЖТ в разных возрастных группах установлено не

было. По толщине ЭЖТ статистически значимых различий по полу и возрасту установлено не было.

Несколько иные данные получены при аналогичном сравнении толщины кардиальных жировых депо по данным аутопсии. Наибольшее значение толщина МПП имела в общей выборке пациентов пожилого возраста ( $p = 0,0128$ ) и среди женщин старческого возраста ( $p = 0,0284$ ). ЭЖТ статистически значимо была толще среди женщин пожилого возраста ( $p = 0,0264$ ). Также установлено, что толщина ЭЖТ была толще у женщин пожилого возраста, чем у мужчин той же возрастной группы ( $p = 0,0146$ ). Аналогичные данные, основанные на анализе результатов исследований авторов разных лет, представлены в работе Silaghi A. et al. [66].

Проведенная оценка данных ЭхоКГ среди пациентов, имевших разные формы ИБС, выявила наличие связей между эпикардиальной жировой тканью и межпредсердной перегородкой как между собой, так и с другими размерами стенок и полостей сердца.

У всех пациентов между толщиной межпредсердной перегородки и эпикардиальным жиром существует положительная корреляционная связь ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ). В клиническом примере, описанном Т. Sahin et al. продемонстрирован случай одновременного утолщения межпредсердной перегородки и субэпикардиальной области на магнитно-резонансной томографии у 56-летней пациентки с артериальной гипертензией и гиперлипидемией в анамнезе [92]. С.V Reyes et V.R. Jablow на примере 38 случаев и обзора литературы показали, что липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки чаще встречалась при увеличении эпикардиального жира [123].

У пациентов с нестабильной стенокардией и АГ толщина межпредсердной перегородки ассоциирована с гипертрофией левого желудочка ( $p = 0,0181$ ) и дилатацией левого предсердия ( $p = 0,0181$ ). Толщина эпикардиальной жировой ткани была взаимосвязана с дилатацией левого предсердия ( $p = 0,0279$ ). В недавних исследованиях установлено, что накопление эпикардиальной жировой

ткани так же неизменно ассоциировалось с гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией и расширением предсердий [71, 84].

У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий толщина межпредсердной перегородки коррелировала с размером задней стенки левого желудочка ( $p = 0,0005$ ), конечным диастолическим размером левого желудочка ( $p = 0,0001$ ), размерами правого предсердия ( $p = 0,0004$ ).

Фибрилляция предсердий наблюдается при длительном гемодинамическом стрессе, включая артериальную гипертензию. И наоборот, недавнее исследование предложило другую теорию и заявило, что метаболические заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и системные воспалительные нарушения, связанные с жировой тканью, могут быть наиболее заметными предшественниками фибрилляции предсердий [55]. Артериальная гипертензия самостоятельно или опосредованно может повышать риск развития фибрилляции предсердий путем формирования фиброза и структурного ремоделирования миокарда предсердий, а также путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активного синтеза адипоцитами альдостерона, наряду с увеличением индекса массы тела, способствует прогрессированию дисфункции левого желудочка и увеличению объема левого предсердия [18, 32, 36, 46, 87].

Вторым этапом клинической части настоящей работы было определение комбинированных конечных точек и последующий анализ риска наступления неблагоприятного события у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методом построения ROC-кривых было установлено, что толщина межпредсердной перегородки больше 7 мм ( $p < 0,001$ ) и толщина эпикардальной жировой ткани более 8 мм ( $p < 0,001$ ) могут выступать в качестве пороговых значений риска наступления неблагоприятного события у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методом Каплана-Мейера установлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией риск наступления неблагоприятных событий при значениях толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардального жира выше, чем у пациентов со значения ниже пороговых (ОР = 4,02; ДИ: 1,7-9,3;

$p = 0,0013$  /  $OR = 4,12$ ; ДИ:1,9-9,1;  $p = 0,001$  соответственно). У пациентов с инфарктом миокарда риск наступления неблагоприятных событий при значениях толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардального выше пороговых тоже продемонстрировал статистическую значимость ( $OR = 4,06$ ; ДИ:1,8-9,3;  $p = 0,001$  /  $OR = 4,36$ ; ДИ:1,7-11,0;  $p = 0,0019$  соответственно).

Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований о связи эпикардального жира с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В работе Е.А. Поляковой и соавт., посвященной изучению прогностического значения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, было установлено, что у пациентов с ИБС при толщине эпикардального жира в диапазоне 0,85-1,02 см риск наступления конечных точек после реваскуляризации миокарда в 4,3 раза выше, чем при иных значениях данного критерия [17].

J. Mancio et al. провели метаанализ, который продемонстрировал, что толщина эпикардального жира связана с субклиническим атеросклерозом, ишемией и будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [68].

По данным А. Mohamed толщина эпикардального жира более 5 мм у пациентов с инфарктом миокарда, которые перенесли первичное чрескожное коронарное вмешательство, является независимым предиктором смертности и феномена «no-reflow» [101].

R.H. Christensen et al. обнаружили, что толщина эпикардального жира более 5 мм у пациентов с сахарным диабетом 2 типа связана с повышенным риском комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, особенно у мужчин, после 4,7 лет наблюдения [67].

Роль эпикардального жира в этиопатогенезе фибрилляции предсердий обусловлена не только системным влиянием, но и локальными эффектами, связанными с увеличением количества провоспалительных и профибротических биологически активных веществ, а само нарушение структуры и функции жировой ткани, независимо от ее количества или общей массы тела может способствовать увеличению сердечно-сосудистого риска. В частности, в работе

Мазур Е.С. и соавт. продемонстрировано клиническое значение ФП, связанное с риском тромбоэмболических осложнений и в первую очередь, с риском кардиоэмболического инсульта [25].

Нами получены данные о совокупном влиянии толщины эпикардиального жира и межпредсердной перегородки, наличии абдоминального ожирения и пола на риск возникновения фибрилляции предсердий у пациентов, страдающих ИБС и артериальной гипертензией. Установлено, что у мужчин без абдоминального ожирения толщина межпредсердной перегородки более 5 мм и толщина эпикардиального жира более 7 мм, а у мужчин с абдоминальным ожирением толщина межпредсердной перегородки более 7 мм обладают высокой диагностической ценностью для определения вероятности развития фибрилляции предсердий. Методом логистической регрессии данная модель является статистически значимой ( $p = 0,0062$ ), а полученное уравнение регрессии может быть использовано в формуле расчета вероятности развития фибрилляции предсердий у мужчин.

У всех исследуемых была выявлена положительная корреляционная связь между толщиной МПП и толщиной ЭЖТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ). Также была установлена положительная корреляционная связь между толщиной межпредсердной перегородки и толщиной передней стенки левого желудочка ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,006$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ), связанных с гипертрофией левого желудочка, а также толщиной стенки правого желудочка ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ).

Микроскопическое исследование срезов передней стенки левого желудочка, стенки правого желудочка, межпредсердной перегородки и межжелудочковой перегородки выявило различную степень выраженности внутриклеточной дистрофии кардиомиоцитов и стромальной жировой дистрофии, а также фиброза. Таким образом, вне зависимости от причины смерти, во всех исследуемых образцах были отмечены гипертрофия кардиомиоцитов и разрастание соединительнотканного каркаса межпредсердной перегородки.

Морфометрическое исследование гистологических препаратов межпредсердной перегородки установило увеличение процента жировой ткани в 2,67 раз у пациентов с ожирением.

Фиброз является ключевым компонентом структурных изменений миокарда и сосудистой стенки, которые определяют прогрессирование большинства сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС. Каретникова В.Н. и соавт. в обзорной статье определяют фиброз как «детерминанту неблагоприятного исхода», связывая с ним рост сердечно-сосудистых заболеваний [23]. По данным Митрофановой Л.Б. и соавт., очаги фиброза, обнаруженные в межпредсердной перегородке, являются субстратом развития фибрилляции предсердий [11, 12]. При этом в литературе имеются упоминания о связи между фибрилляцией предсердий и липоматозной гипертрофией межпредсердной перегородки [94, 98]. Таким образом, найденные нами выше связи между риском развития фибрилляции предсердий и толщиной межпредсердной перегородки не являются безосновательными.

На сегодняшний день в структуре факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ожирение как абдоминальное, так и висцеральное занимает ведущую позицию. Несмотря на то, что эпикардальная жировая ткань по имеющимся литературным данным достаточно хорошо изучена и оценена в структуре кардиоваскулярного риска, липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки представляет особый научный интерес, а оценка взаимосвязи двух данных кардиальных депо жировой ткани практически не изучалась.

В нашем исследовании установлено наличие положительных взаимосвязей толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки с признаками ожирения, таким образом, окружность талии, окружность бедер и индекс массы тела могут косвенно свидетельствовать об изменении толщины не только эпикардальной жировой ткани, но и об изменении толщины межпредсердной перегородки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Оценка прогностической значимости эктопических депо жировой ткани показало наличие статистически значимых взаимосвязей между риском наступления неблагоприятных событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и толщиной эпикардиальной жировой ткани и межпредсердной перегородки. Дополнительно получены данные о роли данных депо жировой ткани в структуре рисков возникновения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у мужчин.

Данные морфологической оценки локальных депо жировой ткани методом эхокардиографии, полученные в клинической части работы и получившие подтверждение по результатам изучения аутопсийного материала, а также выявленная взаимосвязь между толщиной эпикардиальной жировой ткани и толщиной межпредсердной перегородки позволяют отнести ее к одному из определяемых параметров в структуре оценки кардиоваскулярных рисков.

Таким образом, оценка толщины межпредсердной перегородки и толщины эпикардиальной жировой ткани могут применяться в комплексном подходе при оценке кардиоваскулярного риска пациента.

Можно полагать, что данная работа существенно расширит представление о локальных депо жировой ткани и станет предпосылкой для дальнейших исследований и совершенствования методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена взаимосвязь между выраженностью кардиальных депо жировой ткани и индексом массы тела ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), окружностью талии ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Бóльшая выраженность кардиальных депо жировой ткани статистически значимо ассоциирована с наличием сахарного диабета 2 типа ( $p = 0,0052$  для эпикардиального жира и  $p = 0,0075$  для толщины межпредсердной перегородки). У мужчин пожилого возраста толщина межпредсердной перегородки статистически значимо больше, чем у мужчин молодого возраста ( $p = 0,0174$ ). Статистически значимых различий по толщине межпредсердной перегородки и толщине эпикардиальной жировой ткани между мужчинами и женщинами не выявлено.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией выявлена положительная корреляционная связь между толщиной межпредсердной перегородки и толщиной эпикардиальной жировой ткани ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с нестабильной стенокардией и артериальной гипертензией отмечается положительная корреляционная связь выраженности кардиальных жировых депо с дилатацией левого предсердия и толщины межпредсердной перегородки с гипертрофией миокарда левого желудочка ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ишемической болезнью сердца, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией обнаружена положительная связь толщины межпредсердной перегородки с толщиной задней стенки левого желудочка ( $p = 0,0005$ ), конечным диастолическим размером левого желудочка ( $p = 0,0001$ ) и размерами правого предсердия ( $p = 0,0004$ ).

3. Толщина эпикардиальной жировой ткани  $> 6$  мм ( $p < 0,001$ ) и толщина межпредсердной перегородки  $> 6,5$  мм ( $p < 0,001$ ) при эхокардиографии могут

служить маркерами наличия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

4. В проспективном наблюдении длительностью 9 месяцев в группе пациентов с нестабильной стенокардией риск наступления комбинированной конечной точки ассоциирован с возрастом  $> 60$  лет (OR = 1,2; ДИ: 1,1-1,3;  $p = 0,0002$ ), толщиной межпредсердной перегородки  $> 0,7$  см (OR = 4,02; ДИ: 1,7-9,3;  $p = 0,0013$ ) и толщиной эпикардальной жировой ткани  $> 0,8$  см (OR = 4,1; ДИ: 1,9-9,1;  $p = 0,001$ ).

В проспективном наблюдении длительностью 9 месяцев в группе пациентов с инфарктом миокарда риск наступления комбинированной конечной точки ассоциирован с возрастом  $> 60$  лет (OR = 1,11; ДИ: 1,1-1,2;  $p < 0,0001$ ), толщиной межпредсердной перегородки  $> 0,7$  см (OR = 4,1; ДИ: 1,8-9,3;  $p = 0,001$ ) и толщиной эпикардальной жировой ткани  $> 0,8$  см (OR = 4,4; ДИ: 1,7-11,030;  $p = 0,002$ ), а также с конечным диастолическим размером левого желудочка (OR = 3,3; ДИ: 1,22-8,68;  $p = 0,0094$ ), конечным систолическим размером левого желудочка (OR = 3,1; ДИ: 1,41-7,04;  $p = 0,0047$ ), толщиной задней стенки левого желудочка (OR = 2,5; ДИ: 0,6-7,2;  $p = 0,021$ ), фракцией выброса (OR = 2,5; ДИ: 1,09-5,96;  $p = 0,0261$ ) и дилатацией аорты (OR = 2,1; ДИ: 0,94-4,57;  $p = 0,0419$ ).

5. У пациентов с ишемической болезнью сердца при аутопсии выявлена положительная корреляционная связь между толщиной межпредсердной перегородки и эпикардальной жировой ткани ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением толщина межпредсердной перегородки и толщина эпикардальной жировой ткани при аутопсии статистически значимо больше по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца без ожирения ( $p < 0,01$ ).

Морфологической особенностью межпредсердной перегородки при сердечнососудистых заболеваниях является наличие выраженной внутриклеточной дистрофии кардиомиоцитов, выраженной стромальной дистрофии и крупноочагового кардиосклероза. Внутриклеточная дистрофия кардиомиоцитов межпредсердной перегородки и стенки правого желудочка

статистически значимо более выражена при бóльшей толщине эпикардиальной жировой ткани ( $p = 0,0007$  и  $p = 0,004$ , соответственно). Процент жировой ткани в гистологических образцах межпредсердной перегородки по данным морфометрии статистически значимо выше ( $p = 0,0002$ ), а процент мышечной ткани статистически значимо ниже ( $p = 0,0008$ ) в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе полученных нами данных рекомендуется определять толщину эпикардального жира и толщину межпредсердной перегородки при эхокардиографии в качестве дополнительных маркеров кардиоваскулярного риска при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

2. Пациентам с выраженными кардиальными депо жировой ткани, а именно толщиной межпредсердной перегородки более 6,5 мм и толщиной эпикардального жира более 6 мм при эхокардиографии рекомендуется проведение скрининга на наличие фибрилляции предсердий.

3. Толщина эпикардальной жировой ткани и толщина межпредсердной перегородки, определенные при эхокардиографии, в совокупности с показателем окружности талии прогнозируют риск пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (значимость модели  $p = 0,0062$ ).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

<b>Ао</b>	– аорта
<b>АО</b>	– абдоминальное ожирение
<b>ВО</b>	– висцеральное ожирение
<b>ЗСЛЖ</b>	– задняя стенка левого желудочка
<b>ИМ</b>	– инфаркт миокарда
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>КДР ЛЖ</b>	– конечный диастолический размер левого желудочка
<b>КСР ЛЖ</b>	– конечный систолический размер левого желудочка
<b>ЛГМПП</b>	– липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки
<b>ЛП</b>	– левое предсердие
<b>МЖП</b>	– межжелудочковая перегородка
<b>МПП</b>	– межпредсердная перегородка
<b>НС</b>	– нестабильная стенокардия
<b>ОБ</b>	– окружность бедер
<b>ОТ</b>	– окружность талии
<b>ПЗР ПЖ</b>	– переднезадний размер правого желудочка
<b>ПИКС</b>	– постинфарктный кардиосклероз
<b>ПП</b>	– правое предсердие
<b>РФ</b>	– Российская Федерация
<b>СД2</b>	– сахарный диабет 2 типа
<b>ТГ</b>	– триглицериды
<b>ФВ</b>	– фракция выброса
<b>ФП</b>	– фибрилляция предсердий
<b>ХС</b>	– холестерин
<b>ЭЖТ</b>	– эпикардальная жировая ткань
<b>ЭхоКГ</b>	– эхокардиография
<b>IVRT</b>	– время изоволюметрического расслабления

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, С. А. Шальнова, А. И. Рытова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 42–50.
2. Гиляров, М. Ю. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / М. Ю. Гиляров, Е. В. Константинова. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 273–279.
3. ГОСТ Р 52623.1-2008. Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования = Technologies of simple medical services for functional check-up : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 декабря 2008г. № 359-ст : введен впервые : дата введения 2009-09-01 / разработан Ассоциацией медицинских сестер России. – Москва : Стандартинформ, 2009.
4. Дружилов, М. А. Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии / М. А. Дружилов, Т. Ю.Кузнецова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 7. – С. 178–184.
5. Естественное движение населения Российской Федерации. – Текст : электронный // Федеральная служба государственной статистики Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269> (дата обращения: 25.06.2023).
6. Заболеваемость населения по основным классам болезней. – Текст : электронный // Федеральная служба государственной статистики : официальный

сайт. – 2023. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 25.06.2023).

7. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152.

8. Койчубеков, Б.К. Определение размера выборки при планировании научного исследования / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 71–74

9. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. [и др.]. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021 – Т. 18, № 1. – С. 5–99. Григорян, С. В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С. В. Григорян, Л. Г. Азарпетян, К. Г. Адамян. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 9. – С. 71–76.

10. Миклишанская, С. В. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С.125–131.

11. Митрофанова, Л. Б. Гистологическая и электрофизиологическая характеристика задне-верхней части межпредсердной перегородки / Л. Б. Митрофанова, Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2008. – № 52. – С. 20–26.

12. Митрофанова, Л. Б. Морфология межпредсердной перегородки и межпредсердных соединений у больных с фибрилляцией предсердий / Л. Б. Митрофанова, П. Г. Платонова. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2002. – № 30. – С. 43–49.

13. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М. А. Дружилов, О. Ю. Дружилова, Ю. Е. Бетелева, Т. Ю. Кузнецова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4. – С. 111–117.

14. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311–325.

15. Отт, А. В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза / А. В. Отт, Г. А. Чумакова. – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–28.

16. Оценка эпикардальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н. В. Блинова, М. О. Азимова, Ю. В. Жернакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 74–79.

17. Полякова, Е. А. Прогностическое значение толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 4–13.

18. Редька, А. В. Прогностические факторы фибрилляции предсердий у больных ИБС и метаболическим синдромом / А. В. Редька, Т. М. Черных. – Текст : непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 10. – С. 93–96.

19. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике /Т. Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 81–87.

20. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний /И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.]. – Текст :

непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1S. – С. 33–39.

21. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон № 323-ФЗ [принят Государственной думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года]. – Москва : Омега-Л, 2015. – 74 с. ; 20 см. – ISBN 978-5-370-03612-5. – Текст : непосредственный.

22. Смольяников, А. В. Принципы составления патологоанатомического диагноза [Текст] / А.В. Смольяников, Г.Г. Автандилов, Е.В. Уранова ; Под ред. акад. А.В. Смольяникова ; Центр. ин-т усовершенствования врачей. – Москва : ЦОЛИУВ, 1977. – 68 с.; 20 см.

23. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап, С. Н. Косарева, О. Л. Барбараш. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 88–93.

24. Чёрная, А. Физиологическое и патологическое значение перикардального жира для сердца и прилежащих сосудов / А. Черная, И. Г. Камышанская, И. Ю. Пчелин. – Текст : непосредственный // *Juvenis scientia*. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 32–41.

25. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо /Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Н. Д. Баженов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2020 – Т. 17 – №3. – С. 316–325.

26. Эпикардальный жир: новый маркер кардиометаболического риска – новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением / Н. В. Блинова, Ю. В. Жернакова, М. О. Азимова, [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 66–69.

27. Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity / S. Heinonen, L. Saarinen, J. Naukkarinen Rienstra [et al.]. – Text : visual // *International journal of obesity*. – 2014. – V. 38, № 11. – P. 1423–1431.

28. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases / J. Pestel, F. Blangero, J. Watson [et al.]. – Text : visual // *Biochimie*. – 2023. – № 212. – P. 48–59.
29. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease / G. Iacobellis, D. Pistilli, M. Gucciardo [et al.]. – Text : visual // *Cytokine*. – 2005. – V. 29, № 6. – P. 251–255.
30. Adipose-tissue plasticity in health and disease / A. Sakers, M. K. De Siqueira, P. Seale, C. J. Villanueva. – Text : visual // *Cell*. – 2022. – V. 185, № 3. – P. 419–446.
31. Adult epicardial fat exhibits beige features / H. S. Sacks, J. N. Fain, S. W. Bahouth [et al.]. – Text : visual // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – V. 98, № 9. – P. E1448–E1455.
32. Al-Kaisey, A. M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications / A. M. Al-Kaisey, R. Parameswaran, J. M. Kalman. – Text : visual // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2020. – V. 9, № 3. – P. 113–120.
33. An, S. M. Adipose Tissue and Metabolic Health / S. M. An, S. H. Cho, J. C. Yoon. – Text : electronic // *Diabetes & metabolism journal : Electronic journal* – 2023. – URL: <https://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2023.0011>. – Publication date: 24 July 2023.
34. Association between epicardial adipose tissue and cardiac dysfunction in subjects with severe obesity / J. F. Chin, Y. S. Aga, S. A. Kamar [et al.]. – Text : electronic // *European journal of heart failure : Electronic journal* – 2023. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.3023> – Publication date: 04 September 2023.
35. Atrial lipomatous hypertrophy causing reduction in systemic venous return / G. Di Bella, A. Mileto, M. Gaeta [et al.]. – Text : visual // *Herz*. – 2011. – V. 36, № 2. – P. 147–148.
36. Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea / E. Anter, L. Di Biase, F. M. Contreras-Valdes [et al.]. – Text : visual // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2017. – V. 10, № 11. – P. 201–214.

37. Aziz, Y. F. Can cardiac magnetic resonance imaging reliably differentiate between benign and neoplastic fat? / Y. F. Aziz, P. R. Julsrud. – Text : visual // The international journal of cardiovascular imaging. – 2002. – V. 18, № 3. – P. 227–230.

38. Bays, H. Adiposopathy, «sick fat», Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox / H. Bays. – Text : visual // Current atherosclerosis reports. – 2014. – V. 16, № 5. – P. 409–418.

39. Bays, H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction / H. Bays. – Text : visual // Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. – 2014. – V. 21, № 5. – P. 345–351.

40. Berg, G. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease / G. Berg, V. Miksztowicz, C. Morales, M. Barchuk. – Text : visual // Advances in experimental medicine and biology. – 2019. – V. 11 № 27. – P. 131–143.

41. Browning Epicardial Adipose Tissue: Friend or Foe? / E. Doukbi, A. Soghomonian, C. Sengenès [et al.]. – Text : visual // Cells. – 2022. – V. 11, № 6. – P. 900–928.

42. Burchfield, J. S. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 / J. S. Burchfield, M. Xie, J. A. Hill. – Text : visual // Circulation. – 2013. – V. 128, № 4. – P. 388–400.

43. Burke , A. P. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass / A. P. Burke, S. Litovsky, R. Virmani. – Text : visual // The American journal of surgical pathology. – 1996. – V. 20, № 6. P. 678–685.

44. Burke, A. P. Practical cardiovascular pathology / A. P. Burke, F. – Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2015 – 574 p. – ISBN 978-1-4698798-2-6. – Text : visual.

45. Casado-Arroyo, R. Gaining Insights Into Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum: A Step Forward / R. Casado-Arroyo, R. Vidal-Perez, S. Maeda. – Text : visual // JACC. Case reports. – 2020. – V. 2, №14. – P. 2240–2243.

46. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation / F. Mason, J. R. D. Pronto, K. Alhussini [et al.]. – Text : visual // *Basic Res Cardiol.* – 2020. – V. 115, № 6. – P. 72–78.

47. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L. J. den Hartigh. – Text : electronic // *Frontiers in cardiovascular medicine : Electronic journal* – 2020. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00022/full>. – Publication date: 25 February 2020.

48. Clinical and morphologic features of lipomatous hypertrophy («massive fatty deposits») of the interatrial septum / J. D. Gay, J. M. Guileyardo, J. K. Townsend-Parchman, K. Ross. – Text : visual // *The American journal of forensic medicine and pathology.* – 1996. – V. 17, № 1. – P. 43–48.

49. Clinical Characteristics of Nonobese Patients with Acute Coronary Syndrome and Increased Epicardial Fat Volume / K. Harada, H. Suzuki, S. Matsunaga [et al.]. – Text : visual // *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* – 2018. – V. 25, № 10. – P. 1044–1052.

50. Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of interatrial septal thickness: a population-based transesophageal echocardiographic study / Y. Agmon, I. Meissner, A. J. Tajik [et. al]. – Text : visual // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2005. – V. 18, № 2. – P. 175–185.

51. Crewe, C. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis / C. Crewe, Y. A. An, P. E. Scherer. – Text : visual // *The Journal of clinical investigation.* – 2017. – V. 127, № 1. – P. 74–82.

52. Deep Learning-Based Quantification of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Asymptomatic Subjects / E. Eisenberg, P. A. McElhinney, F. Commandeur [et al.]. – Text: : visual // *Circulation. Cardiovascular imaging.* – 2020. – V. 13, №2. – P. 142–156.

53. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging / A. C. T. Ng, V. Delgado, B. A. Borlaug, J. J Bax. – Text : visual // *Nature reviews. Cardiology.* – 2021. – V. 18, № 4. – P. 291–304.

54. Dimova, R. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis / R. Dimova, T. Tankova. – Text : electronic // BioMed research international : Electronic journal. – 2015. – <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/823481/>– Publication date: 06 April 2015.
55. Early atrial remodeling predicts the risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: a retrospective cohort study / R. Wali, X. Wang, C. Li [et al.]. – Text : visual // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2023. – № 10. – P. 116–128.
56. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor, VIA-2291 (Atreleuton), on epicardial fat volume in patients with recent acute coronary syndrome / S. O. Almeida, R. J. Ram, A. Kinninger [et al.]. – Text : visual // Journal of cardiovascular computed tomography. – 2020. – V.14, № 4. – P. 343–348.
57. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality / C. J. Nalliah, J. R. Bell, A. J. A. Raaijmakers [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – V. 76, № 10. – P. 1197–1211.
58. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions / M. Zhou, H. Wang, J. Chen, L. Zhao. – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2020. – V. 43, № 1. – P. 133–145.
59. Epicardial adipose tissue and cardiac lipotoxicity: A review / A. G. Mukherjee, K. Renu, A. V. Jayaraj Gopalakrishnan [et al.]. – Text : visual // Life sciences. – 2023. – № 328. – P. 121–123.
60. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Disease / T. H. Le Jemtel, R. Samson, K. Ayinapudi [et al.]. – Text : visual // Current hypertension reports. – 2019. – V. 21, № 5. – P. 36–42.
61. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases / A.M. Ansaldo, F. Montecucco, A. Sahebkar [et al.]. – Text : visual // International journal of cardiology. – 2019. – V. 278. – P. 254–260.

62. Epicardial Adipose Tissue and Invasive Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC / T. M. Gorter, G. van Woerden, M. Rienstra [et al.]. – Text : visual // Heart failure. – 2020. – V. 8, № 8. – P. 667–676.
63. Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease / N. R. Aeddula, W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, S. Pathireddy. – Text : electronic // Journal of clinical medicine : Electronic journal. – 2019. – <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/3/299> – Publication date : 02 March 2019.
64. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias / K. H. K. Patel, T. Hwang, C. Se Liebers, F. S. Ng. – Text : visual // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2022. – V. 322, № 2. – P. H129–H144.
65. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease / A. R. Baker, A. L. Harte, N. Howell. – Text : visual // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2009. – V. 94, № 1. – P. 261–267.
66. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy / A. Silaghi, M. D. Piercecchi-Marti, M. Grino [et al.]. – Text : visual // Obesity (Silver Spring, Md.). – 2008. – V. 16, № 11. – P. 2424–2430.
67. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes / R. H Christensen, B. J. von Scholten, C. S. Hansen [et al.]. – Text : visual // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – V. 18, № 1. – P. 114.
68. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / J. Mancio, D. Azevedo, F. Saraiva [et al.]. – Text : visual // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – V. 19, № 5. – P. 490–497.
69. Epicardial fat and atrial fibrillation: the perils of atrial failure / A. L. Poggi, B. Gaborit, T. H. Schindler [et al.]. – Text : visual // Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2020. – V. 24, № 8. – P. 1201–1212.

70. Epicardial fat gene expression after aerobic exercise training in pigs with coronary atherosclerosis: relationship to visceral and subcutaneous fat / J. M. Company, F. W. Booth, M. H. Laughlin [et al.]. – Text : visual // *Journal of applied physiology*. – 2010. – V. 109, № 6. – P. 1904–1912.

71. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction / G. van Woerden, T. M. Gorter, B. D. Westenbrink [et al.]. – Text : visual // *European journal of heart failure*. – 2018. – V. 20, № 11. – P. 1559–1566.

72. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health / Y. Wu, A. Zhang, D. J. Hamilton, T. Deng. – Text : visual // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. – 2017. – V. 13, № 1. – P. 20–24.

73. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes / A. G. Bertaso, D. Bertol, B. B. Duncan, M. Foppa. – Text : visual // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2013. – V. 101, № 1. – P. e18–e28.

74. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue / S. Eiras, E. Teijeira-Fernández, L. G. Shamagian [et al.]. – Text : visual // *Cytokine*. – 2008. – V. 43, № 2. – P. 174–180.

75. Farb, M. G. Visceral adiposopathy: a vascular perspective / M. G. Farb, N. Gokce. – Text : visual // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2015. – V. 21, № 2. – P. 125–136.

76. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / K. E. Koeppe, M. Obokata, Y. N. V. Reddy [et al.]. – Text : visual // *JACC. Heart failure*. – 2020. – V. 8, № 8. – P. 657–666.

77. Huang, Z. Adipose Extracellular Vesicles in Intercellular and Inter-Organ Crosstalk in Metabolic Health and Diseases/ Z. Huang, A. Xu. – Text : visual // *Frontiers in immunology*. – 2021. – V. 12. – P. 608–680.

78. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators / T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2003. – V. 108, № 20. – P. 2460–2466.

79. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. J. Willens. – Text : visual // *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2009. – V. 22, №12. – P. 1311–1418.

80. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology / G. Iacobellis. – Text : visual // *Nature reviews. Cardiology*. – 2022. – V. 19, № 9. – P. 593–606.

81. Iacobellis, G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot / G. Iacobellis. – Text : visual // *Nature reviews. Endocrinology*. – 2022. – V. 11, № 6. – P. 363–371.

82. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots / J. N. Fain, H. S. Sacks, B. Buehrer [et al.]. – Text : visual // *International journal of obesity*. – 2005. – V. 32, № 5. – P. 810–815.

83. Impact of Dysfunctional Adipose Tissue Depots on the Cardiovascular System / R. D'Oria, V. A. Genchi, C. Caccioppoli [et al.]. – Text : visual // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – V. 23, № 22. – P. 142–149.

84. Importance of epicardial adipose tissue localization using cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction / G. van Woerden, D. J. van Veldhuisen, T. M. Gorter [et al.]. – Text : visual // *Clinical cardiology*. – 2021. – V. 44, № 7. – P. 987–993.

85. Increased epicardial adipose tissue thickness is a predictor of new-onset diabetes mellitus in patients with coronary artery disease treated with high-intensity statins / J. Kang, Y. C. Kim, J. J. Park [et. al.]. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – V. 17, № 1. – P. 10.

86. Increased Volume of Epicardial Fat Is an Independent Risk Factor for Accelerated Progression of Sub-Clinical Coronary Atherosclerosis / A. Yerramasu, D. Dey, S. Venuraju [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2012. – V. 220. – P. 223–230.

87. Javed, S. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat / S. Javed, D. Gupta, G. Y. H. Lip. – Text : visual // *Eur Heart J Pharmacother.* – 2021. – V. 7, № 1. – P. 59–67.

88. Kılıçkap, G. A case with a giant interatrial septal lipomatous hypertrophy, and thickened epicardial and visceral fat: Different faces of a common metabolic problem? / G. Kılıçkap. – Text : visual // *Anatolian journal of cardiology.* – 2018. – V. 19, № 6. – P. 417–419.

89. Lihn, A. S. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity / A. S. Lihn, S. B. Pedersen, B. Richelsen. – Text : visual // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* – 2020. – V. 6, № 1. – P. 13–21.

90. Lipomatous Atrial Septal Hypertrophy: A Review of Its Anatomy, Pathophysiology, Multimodality Imaging, and Relevance to Percutaneous Interventions / D. M. Laura, R. Donnino, E. E. Kim [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* – 2016. – V. 29, № 8. – P. 717–723.

91. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum / P. Pugliatti, S. Patanè, De Gregorio [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology.* – 2008. – V. 130, № 2. – P. 294–295.

92. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a case report / T. Sahin, T. Kiliç, U. Y. Celikyurt, U. Bildirici. – Text : visual // *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir.* – 2009. – V. 37, № 3. – P. 187–189.

93. Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum: A Case Report and Insights from the Literature / R. Licordari, R. Manganaro, L. Pistelli, [et al.]. – Text : visual // *Journal of cardiovascular echography.* – 2022. – V. 32, № 2. – P. 123–125.

94. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence, imaging findings, and clinical symptoms / C.M. Heyer, T. Kagel, S. P. Lemburg Rienstra [et al.]. – Text : visual // *Chest.* – 2003. – V. 124, № 6. – P. 2068–2073.

95. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a rare cause of right ventricular impairment / B. Hudzik, K. Filipiak, M. Zembala [et al.]. – Text : visual // *Journal of cardiac surgery*. – 2010. – V. 25, № 2. – P. 171–174.

96. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: in vivo diagnosis / J. M. Isner, C. S. Swan, J. P. Mikus, B. L. Carter. – Text : visual // *Circulation*. – 1982. – V. 66, № 2. – P. 470–473.

97. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: the typical echographic aspect is worth being known / L. Royer, G. A. Hans, J. L. Canivet [et al.]. – Text : visual // *Acta anaesthesiologica Belgica*. – 2011. – V. 62, № 3. – P. 157-159.

98. Lipomatous hypertrophy of the intraatrial septum resulting in right atrial inflow obstruction and atrial flutter / J. A. Dickerson, M. Smith, S. Kalbfleisch, M. S. Firstenberg. – Text : visual // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – V. 89, № 5. – P. 1647–1649.

99. Lodewijks, F. Fat-to-heart crosstalk in health and disease / F. Lodewijks, T. A. McKinsey, E. L. Robinson. – Text : visual // *Frontiers in genetics*. – 2023. – № 14. – P. 990–915.

100. Meenakshi, K. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography / K. Meenakshi, M. Rajendran, S. Srikumar, S. Chidambaram. – Text : visual // *Indian heart journal*. – 2016. – V. 68, № 3. – P. 336–341.

101. Mohamed, A. Predicting mortality and no-reflow in STEMI patients using epicardial adipose tissue / A. Mohamed. – Text : visual // *Clin Cardiol*. – 2021. – V. 44, № 10. – P. 1371–1376.

102. Morpho-functional assessment of interatrial septum: a transesophageal echocardiographic study / D. Galzerano, B. Tuccillo, D. Lama [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology*. – 1995. – V. 51, № 1. – P. 73–77.

103. Muzurović, E. M. Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes? / E. M. Muzurović, S. Vujošević, D. P. Mikhailidis. – Text : visual // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2021. – V. 26, № 5. – P. 415–436.

104. Nedergaard, J. Brown adipose tissue: can it keep us slim? A discussion of the evidence for and against the existence of diet-induced thermogenesis in mice and men / J. Nedergaard, G. von Essen, B. Cannon. – Text : visual // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences.* – 2022. – V. 378, №1888. – P. 202–220.

105. Neeland, I. J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management / I. J. Neeland, P. Poirier, J. P. Després. – Text : visual // *Circulation.* – 2018. – V. 137, № 13. – P. 1391-1406.

106. Nosalski, R. Diabetes enhances epicardial fat dysfunction / R. Nosalski, E. O. Alsheikh, T. J. Guzik. – Text : visual // *Polish archives of internal medicine.* – 2019. – V. 129, № 11. – P. 733–734.

107. Novel imaging biomarkers: epicardial adipose tissue evaluation C. B. Monti, M. Codari, C. N. De Cecco [et al.]. – Text : visual // *The British journal of radiology.* – 2020. – V. 93, № 1113. – P. 201–209.

108. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / N. Katta, T. Loethen, C. J. Lavie, M. A. Alpert. – Text : visual // *Current problems in cardiology.* – 2021. – V. 46, № 3. – P. 100–106.

109. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases / P. L. Valenzuela, P. Carrera-Bastos, A. Castillo-García [et al.]. – Text : visual // *Nat Rev Cardiol.* – 2023. – V. 20. – P. 475–494.

110. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction /M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, J. R. Sowers. – Text : visual // *Circulation research.* – 2021. – V. 128, № 7. – P. 951–968.

111. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response / K. Matsuo, R. Shibata, K. Ohashi [et al.]. – Text : visual // *Journal of molecular and cellular cardiology.* – 2015. – № 79. – P. 195–202.

112. Packer, M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium / M. Packer. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2018. – V. 71, № 20. – P. 2360–2372.

113. Papaetis, G. Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum in a Patient with Chronic Dyspnea and Episodes of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Case Report / G. Papaetis, D. Antreou, A. S. Karvounaris – Text : visual // Iranian journal of medical sciences. – 2021. – V. 47, № 2. – P. 167–170.

114. Parisi, V. Statin might promote epicardial adipose tissue inflammatory remodeling via NLRP3 suppression: An intriguing hypothesis / V. Parisi. – Text : visual // International journal of cardiology. – 2020. – V. 300. – P. 219.

115. Patel, V. Cellular cross talk between epicardial fat and cardiovascular risk / V. Patel, J. Patel. – Text : visual // Journal of basic and clinical physiology and pharmacology. – 2022. – V. 33, № 6. – P. 683–694.

116. Peña, A. A. Lipomatøs hypertrofi af atrieseptum er en sjælden benign årsag til atrial arytmi [Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum is a rare, benign cause of atrial arrhythmia] / A. A. Peña, J. Bech, P. R. Hansen. – Text : visual // Ugeskrift for læger. – 2013. – V. 175, № 43. – P. 2574–2575.

117. PIEZO1 mechanoreceptor activation reduces adipogenesis in perivascular adipose tissue preadipocytes/ C. J. Rendon, E. Flood, J. M. Thompson [et al.]. – Text : visual // Frontiers in endocrinology. – 2022. – № 13. – P. 995–999.

118. Prior, J. T. Lipomatous hypertrophy of cardiac interatrial septum. a lesion resembling hibernoma, lipoblastomatosis and infiltrating lipoma / J. T. Prior. – Text : visual // Archives of pathology. – 1964. – №78. – P. 11–15.

119. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature / J. V. Spearman, M. Renker, U. J. Schoepf [et al.]. – Text : visual // European radiology. – 2015. – V. 25, № 11. – P. 3372–3381.

120. Rabkin, S. W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity / S. W. Rabkin. – Text : visual // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2007. – V. 8, № 3. – P. 253–261.

121. Raman, P. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells / Raman P., S/ Khanal. – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2021. – V. 22, № 11. – P. 5446.

122. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat / A. E. Malavazos, G. Di Leo, F. Secchi [et al.]. – Text : visual // *The American journal of cardiology*. – 2010. – V. 105, № 12. – P. 1831–1835.

123. Reyes, C. V. Lipomatous hypertrophy of the cardiac interatrial septum. A report of 38 cases and review of the literature / C. V. Reyes, V. R. Jablow. – Text : visual // *American journal of clinical pathology*. – 1979. – V. 72, № 5. – P. 785–788.

124. Roberts, W. C. The floating heart or the heart too fat to sink: analysis of 55 necropsy patients / W. C. Roberts, J. D Roberts. – Text : visual // *The American journal of cardiology*. – 1983. – V. 52, № 10. – P. 1286–1289.

125. Role of Epicardial Adipose Tissue Secretome on Cardiovascular Diseases / S. Leo, E. Tremoli, L. Ferroni, B. Zavan. – Text : visual // *Biomedicines*. – 2023. – V. 11, № 6. – P. 165–173.

126. Shirani, J. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits ("lipomatous hypertrophy") in the atrial septum / J. Shirani, W. C. Roberts. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – V. 22, № 1. – P. 226–238.

127. Simons, M. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum: diagnosis by combined echocardiography and computerized tomography / M. Simons, H. S. Cabin, C. C. Jaffe. – Text : visual // *The American journal of cardiology*. – 1984. – V. 54, № 3. – P. 465–466.

128. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue / V. Parisi, L. Petraglia, V. D' Esposito [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology*. – 2019. – № 274. – P. 326–330.

129. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrinology-Based / M. Fioranelli, A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [et al.]. – Text : visual // *Front. Immunol.* – 2018. – V. 9. – P. 203–215.

130. Study of correlation between epicardial fat thickness and severity of coronary artery disease / S. K. Shambu, N. Desai, N. Sundaresh [et al.]. – Text : visual // *Indian heart journal*. – 2020. – V. 72, № 5. – P. 445–447.

131. Su, X. Role of adiposopathy and physical activity in cardio-metabolic disorder diseases / X. Su, D. Chang. – Text : visual // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2020. – № 511. – P. 243–247.

132. Sudden death due to primary atrial neoplasms: report of two cases and review of literature / F. Ventura, M. C. Landolfi, A. Leoncini [et al.]. – Text : visual // *Forensic science international*. – 2012. – V. 214, № 1–3. – P. e30–e33.

133. Tchernof, A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J. P. Després. – Text : visual // *Physiological reviews*. – 2013. – V. 93, № 1. – P. 359–404.

134. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. G. Frühbeck, L. Busetto, D. Dicker [et al.]. – Text : visual // *Obesity facts*. – 2019. – V. 12, № 2. – P. 131–136.

135. The different association of epicardial fat with coronary plaque in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris: analysis using integrated backscatter intravascular ultrasound / K. Harada, T. Uetani, T. Kataoka [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2014. – № 236. – P. 301–306.

136. The negative effects of obesity on heart, especially the electrophysiology of the heart / H. Chen, X. Wang, C. Xiong, H. Zou. – Text : visual // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. – 2020. – V. 48, № 1. – P. 1055–1062.

137. The Role and Implications of Epicardial Fat in Coronary Atherosclerotic Disease / L. Braescu, M. Gaspar, D. Buriman [et al.]. – Text : visual // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – V.11, № 16. – P. 152–161.

138. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes / P. López-Jaramillo, D. Gómez-Arbeláez, J. López-López [et al.]. – Text : visual // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2014. – V. 18, № 1. – P. 37–45.

139. Time to Consider the «Exposome Hypothesis» in the Development of the Obesity Pandemic / V. Catalán, I. Avilés-Olmos, A. Rodríguez [et al.]. – Text : visual // *Nutrients*. – 2022. – V.14, № 8. – P. 1597.

140. Villarreal-Molina, M. T. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects / M. T. Villarreal-Molina, B. Antuna-Puente. – Text : visual // *Biochimie.* – 2012. – V. 94, № 10. – P. 2143–2149.

141. Villasante Fricke, A. C. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk / A. C. Villasante Fricke, G. Iacobellis. – Text : visual // *International journal of molecular sciences.* – 2019. – V. 20, № 23. – P. 59–89.

142. Vishvanath, L. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity / L. Vishvanath, R. K. Gupta. – Text : visual // *The Journal of clinical investigation.* – 2019. – V. 129, № 10. – P. 4022–4031.

**Приложение А**

(справочное)

**Информационное письмо «Определение толщины эпикардальной жировой ткани и толщины межпредсердной перегородки при эхокардиографии для прогнозирования нарушений ритма»****№ 7/ОТ-214 от 13.03.2023**

Урясьев О.М., Соловьева А.В., Якушина М.С., Ческидов А.В.

Уважаемые коллеги!

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что более чем у 33 млн. людей по всему миру диагностируется фибрилляция предсердий (ФП), а частота развития формы аритмии у населения экономически развитых стран составляет 1–2%, что позволяет говорить о высокой распространенности данного заболевания. По показателям смертности ФП 35% всех случаев является причиной смерти в группе сердечно-сосудистых заболеваний.

Избыточная масса тела и ожирение являются одним из факторов риска развития ФП и наблюдаются у 25% пациентов. При этом необходимо отметить, что под ожирением следует понимать сложное мультифакторное состояние с избыточным отложением жировой ткани с различным характером ее распределения, а не только изменение индекса массы тела в «традиционном» его понимании. Оценка характера распределения жировой ткани в качестве измеряемого фактора кардиоваскулярного риска привела к появлению ряда работ, показавших, взаимосвязь между толщиной и объемом эпикардальной жировой ткани и риском развития ФП. Кроме того, в работе, посвященной изучению морфологического субстрата ФП показана роль избыточного отложения жировой ткани в межпредсердной перегородке.

В работе, посвященной изучению влияния выраженности кардиальных депо жировой ткани на развитие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ИБС, включавших 82 пациента (мужчин – 49, женщин – 33; средний возраст – 62 [60; 75] лет) среди которых 37 пациентов имели пароксизмальную форму ФП (I группа), и 45 пациентов без ФП – группа сравнения (II группа), была установлена прямая зависимость между выраженностью кардиальных депо жировой ткани и риском развития пароксизмальной формы ФП.

У пациентов с ИБС толщина межпредсердной перегородки (МПП)  $> 0,65$  см (AUC = 0,827;  $p < 0,001$ , чувствительность – 90,9 %, специфичность – 61,3%), а также толщина эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ)  $> 0,8$  см (AUC = 0,834;  $p < 0,001$ , чувствительность – 81,8 %, специфичность – 87,1 %) свидетельствуют о наличии пароксизмальной формы ФП.

#### **Методика измерения толщины межпредсердной перегородки**

Для оценки толщины межпредсердной перегородки (МПП) проводится ЭхоКГ трансторакальным доступом в дуплексном режиме в помещении, при обычном дыхании, без предшествующей физической нагрузки.

Толщина МПП измеряется в диастолу предсердий по периферии *fossa ovalis* из двух доступов: парастернального по короткой оси и субкостального доступа (Рисунок 1), причем при последнем доступе визуализация МПП наиболее оптимальна.



Рисунок 1 – Ультразвуковая визуализация межпредсердной перегородки

## Методика измерения толщины эпикардиальной жировой ткани

Для оценки толщины ЭЖТ проводится ЭхоКГ трансторакальным доступом в дуплексном режиме в помещении, при обычном дыхании, без предшествующей физической нагрузки.

Для измерения толщины ЭЖТ используется парастернальная позиция по длинной и короткой осям левого желудочка (Рисунок 2). За ЭЖТ принято считать эхонегативное пространство между правым желудочком и перикардом. Межжелудочковая перегородка и корень аорты выбираются как основные анатомические ориентиры. Рекомендуется выполнять измерение толщины ЭЖТ на расстоянии 2 см от межжелудочковой перегородки не менее чем в 3 сердечных циклах с последующим вычислением среднего значения.

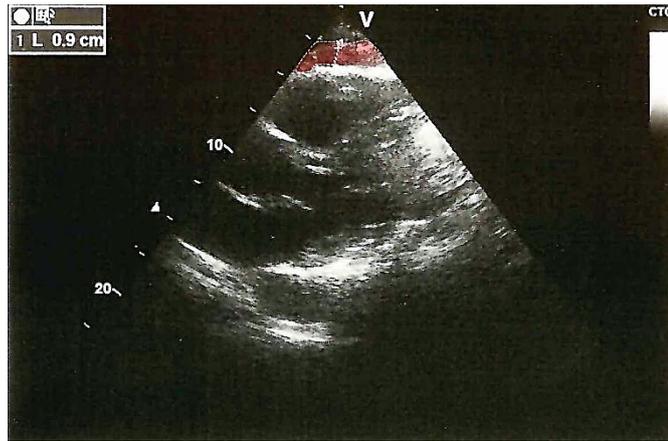


Рисунок 2 – Ультразвуковая визуализация эпикардиальной жировой ткани

Таким образом, оценка толщины МПП и ЭЖТ у пациентов с ИБС может быть рекомендована к определению при проведении ЭхоКГ, а пациентам с выраженными кардиальными депо жировой ткани необходим активный поиск ФП.