

ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: АКЦЕНТ НА ПРЕДСЕРДНОМ ЖИРОВОМ ДЕПО



© Е.С. Мазур*, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, С.В. Колбасников, О.В. Нилова

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Исследования, проведенные с применением магнитно-резонансной и компьютерной томографии, показали, что увеличение количества жира, непосредственно прилегающего к миокарду (эпикардиальный жир), сильнее, чем показатели общего и абдоминального ожирения коррелирует с риском развития фибрилляции предсердий и эффективностью процедуры катетерной аблации. По данным ряда исследований, еще более сильным прогностическим значением обладает эпикардиальный жир, покрывающий миокард левого предсердия. Количество предсердного жира связано также с эффективностью кардиоверсии и риском развития кардиоэмболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий. Число таких работ невелико, поскольку томографические методики не входят в число показанных при подозрении на предсердное тромбообразование, а трансторакальная эхокардиография не позволяет визуализировать предсердный жир. Однако при обследовании таких больных достаточно широко используется чреспищеводная эхокардиография, позволяющая визуализировать и с высокой точностью измерять структуры, служащие депо эпикардиального жира, а именно, межпредсердную перегородку и левый боковой (кумадинов) гребень. Накопление эпикардиального жира сопровождается увеличением размеров этих структур, что может быть использовано при изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и риском развития тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпикардиальный жир; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография

EPICARDIAL OBESITY AND ATRIAL FIBRILLATION: EMPHASIS ON ATRIAL FAT DEPOT

© Evgeniy S. Mazur*, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Sergey V. Kolbasnicov, Oksana V. Nilova

Tver State Medical University, Tver, Russia

The studies, performed with MRI and CT, showed that the increase of fat, immediately adjacent to the myocardium (epicardial fat) is correlated more strongly with the risk of atrial fibrillation than the general or abdominal obesity. According to some studies, epicardial fat around the left atrium is a strong predictor of the development at atrial fibrillation. Also, the amount of the fat is associated with the effectiveness of cardioversion and the risk of developing thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation. The number of such works is small, since tomographic examinations are not needed if intra-atrial thrombosis is suspected, and transthoracic echocardiography does not allow visualization of atrial fat. However, transesophageal echocardiography is widely used in patients with atrial fibrillation and allows to measure the structures that serve as depots of epicardial fat, namely the interatrial septum and left lateral ridge. Accumulation of epicardial fat leads to thickening of these structures. This can be used to study the relationship between epicardial obesity and the risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillations.

KEYWORDS: epicardial fat; pericardial fat; transesophageal echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, которое сопровождается высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [1]. К числу ассоциированных заболеваний следует отнести фибрилляцию предсердий (ФП), поскольку риск ее развития у лиц с ожирением существенно выше, чем у людей с нормальной массой тела [2]. При этом негативные последствия ожирения связаны не столько с увеличением общего количества жировой ткани, сколько с увеличением количества жировой ткани, окружающей внутренние органы (вис-

церальное ожирение). Так, по данным мета-анализа С. Wong et al. [3], увеличение на одно стандартное отклонение индекса массы тела (ИМТ), отражающего общее количество жировой ткани в организме, сопровождается возрастанием шансов развития ФП в 1,22 раза (95% ДИ 1,17–1,27), а аналогичные изменения окружности талии, отражающей выраженность абдоминального ожирения, ассоциируется с увеличением шансов развития аритмии в 1,32 (1,25–1,41). Еще более выраженной оказалась связь между риском развития ФП и количеством эпикардиального жира, то есть жира, расположенного под эпикардом и непосредственно соприкасающегося с миокардом, коронарными сосудами и нервными сплетениями сердца. Увеличение

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



объема эпикардиального жира на одно стандартное отклонение сопряжено с возрастанием шансов развития ФП в 2,6 (1,89–3,6) раза. Вполне возможно, что эпикардиальный жир, непосредственно соприкасающийся с миокардом предсердий (предсердный, периадриальный жир), играет в генезе ФП еще большую роль, чем эпикардиальный жир в целом. Результаты исследований, подтверждающих это предположение, представлены в настоящем обзоре. Поиск статей проводился в базах данных РИНЦ и PubMed (MEDLINE) по ключевым словам: эпикардиальный жир (epicardial fat), перикардиальный жир (pericardial fat) и фибрилляция предсердий (atrial fibrillation).

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР: АНАТОМИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Окружающая сердце жировая ткань (перикардиальный жир) анатомически делится на две части: эпикардиальную и паракардиальную (рис. 1). Эпикардиальный жир располагается под эпикардом, паракардиальный — вне сердечной сумки, соприкасаясь с ее внешней поверхностью [4]. В полости перикарда, то есть между его висцеральным (эпикард) и париетальным листками в физиологических условиях находится только небольшое (около 50 мл) количества жидкости [5].

Стоит заметить, что в некоторых работах перикардиальным жиром называют жировую ткань, находящуюся внутри перикарда (эпикардиальный жир), а в других — расположенную вне его (паракардиальный жир). Поэтому, знакомясь с результатами конкретного исследования, следует уточнять, какой смысл вкладывают авторы в используемые ими термины [4].

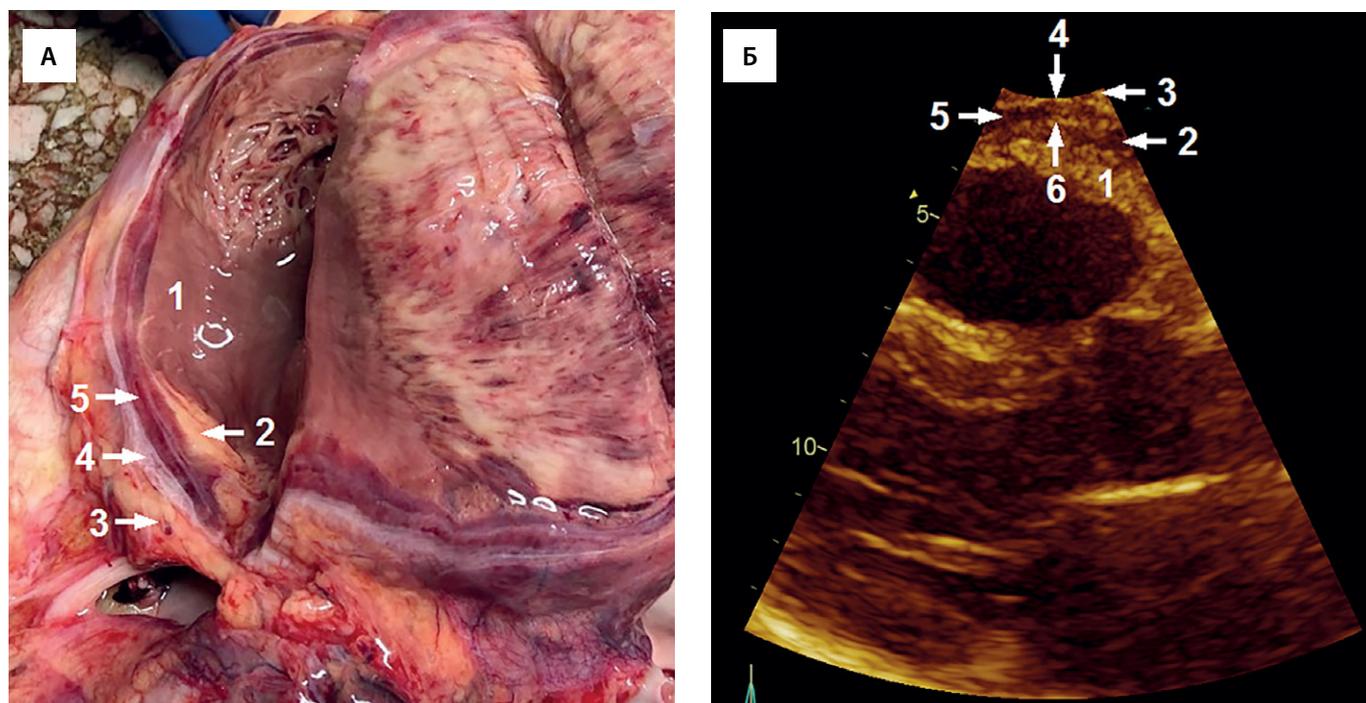
Интерес к эпикардиальному жиру, как к возможному звену патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний,

обусловлен тем обстоятельством, что это жировое депо, непосредственно соприкасаясь с миокардом предсердий и желудочков, образует с ним единый структурно-функциональный комплекс [2, 4, 6–9]. Эпикардиальный жир не только служит хранилищем энергии, но и обеспечивает механическую защиту коронарных сосудов и нервных сплетений, участвует в регуляции сосудистого тонуса и продуцирует адипонектин, препятствующий развитию гипертрофии миокарда, коронарного атеросклероза и ФП [10–12]. Имея некоторое сходство с бурой жировой тканью [13], эпикардиальный жир участвует в терморегуляции, сжигая свободные жирные кислоты и предотвращая тем самым их местное провоспалительное действие [14].

Количество эпикардиального жира сильно варьирует, но при отсутствии ожирения на его долю приходится до 20 % массы сердца. Эпикардиальный жир покрывает примерно 80 % площади миокарда, располагаясь в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, в области верхушки сердца и свободной стенки правого желудочка. Предсердный жир, по данным Н.М. Tsao et al. [15], локализуется преимущественно в трех областях: 1) в области верхней полой вены, правой легочной артерии и правой крышки левого предсердия — 29,8% периадриального жира, 2) в корне аорты, легочном стволе и ушке левого предсердия — 26,5%, 3) между левой нижней легочной веной и левой атриовентрикулярной бороздой — 18,1%. Кроме того, эпикардиальный жир проникает в складки, образуемые миокардом предсердий, а именно, в межпредсердную борозду и левый боковой (кумадиновый) гребень [9].

Верхнезадняя часть межпредсердной перегородки (МПП) представляет собой складку миокарда левого и правого предсердий (складка Ватерстоуна), в которой

Рисунок 1. Жировая ткань сердца при патологоанатомическом (А) и эхокардиографическом (Б) исследованиях.



Примечание. 1 — миокард, 2 — эпикардиальный жир, 3 — паракардиальный жир, 4 — париетальный листок перикарда, 5 — полость перикарда, 6 — висцеральный листок перикарда (эпикард)

находится эпикардиальный жир и артерия, снабжающая кровью синусовый узел. В физиологических условиях количество эпикардиального жира в складке Ватерстоуна невелико, но при эпикардиальном ожирении оно существенно возрастает, что проявляется увеличением толщины МПП.

Левый боковой гребень образован складкой миокарда левого предсердия, расположенной между ушком левого предсердия и левой верхней легочной веной [16]. По дну этой складки проходят окруженные жиром артериальные сосуды, нервные пучки и косая вена Маршалла, вследствие чего край складки выглядит округлым и утолщенным. Левый боковой гребень нередко называют «кумадиновым гребнем», поскольку его утолщенный конец в эпоху становления эхокардиографии нередко принимали за тромб и назначали кумадин (варфарин).

Измерение толщины МПП для оценки выраженности эпикардиального ожирения проводилось в нескольких исследованиях [17–20], измерение кумадинова гребня, судя по доступной литературе, с этой целью не использовалось.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Наиболее полную информацию о локализации, количестве и, в какой-то мере, о свойствах эпикардиального жира [21] позволяют получить магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография [4, 9]. Главным достоинством этих методов является возможность измерения общего объема перикардиального жира, а также его эпикардиальной и паракардиальной составляющих, причем как в области желудочков, так и в области предсердий. Высокая воспроизводимость и точность измерения объема перикардиального жира при МРТ подтверждена в эксперименте на животных [22]. Объем перикардиального желудочкового жира, измеренный у 9 овец с помощью МРТ, превышал показатели аутопсии в среднем на 8,7 %. Наличие систематической ошибки авторы объясняют невозможностью при аутопсии удалить весь покрывающий миокард жир. Однако в появлении этой ошибки мог сыграть роль еще один фактор, а именно, невозможность визуализировать висцеральный листок перикарда и отделить эпикардиальный жир от находящейся в полости перикарда жидкости. Ошибка в измерении перикардиального жира оказалась существенно выше и составила, в среднем, 27,5 %. В этом, кроме указанных выше причин, могла сыграть роль неравномерность распределения эпикардиального жира по миокарду предсердий, затрудняющая определение его объема. Совершенствование томографических технологий и внедрение специальных методик устранило отмеченные выше проблемы и привело к существенному повышению точности измерения перикардиальных жировых отложений [9, 23].

Еще одним несомненным достоинством томографических методик является высокая точность линейных измерений, в частности, тех структур предсердия, которые служат депо эпикардиального жира: межпредсердной перегородки, левого бокового гребня, атриовентрикулярных борозд и поперечного перикардиального

синуса. Более того, современные МРТ-технологии позволяют визуализировать находящийся внутри этих структур эпикардиальный жир и измерить его количество [9].

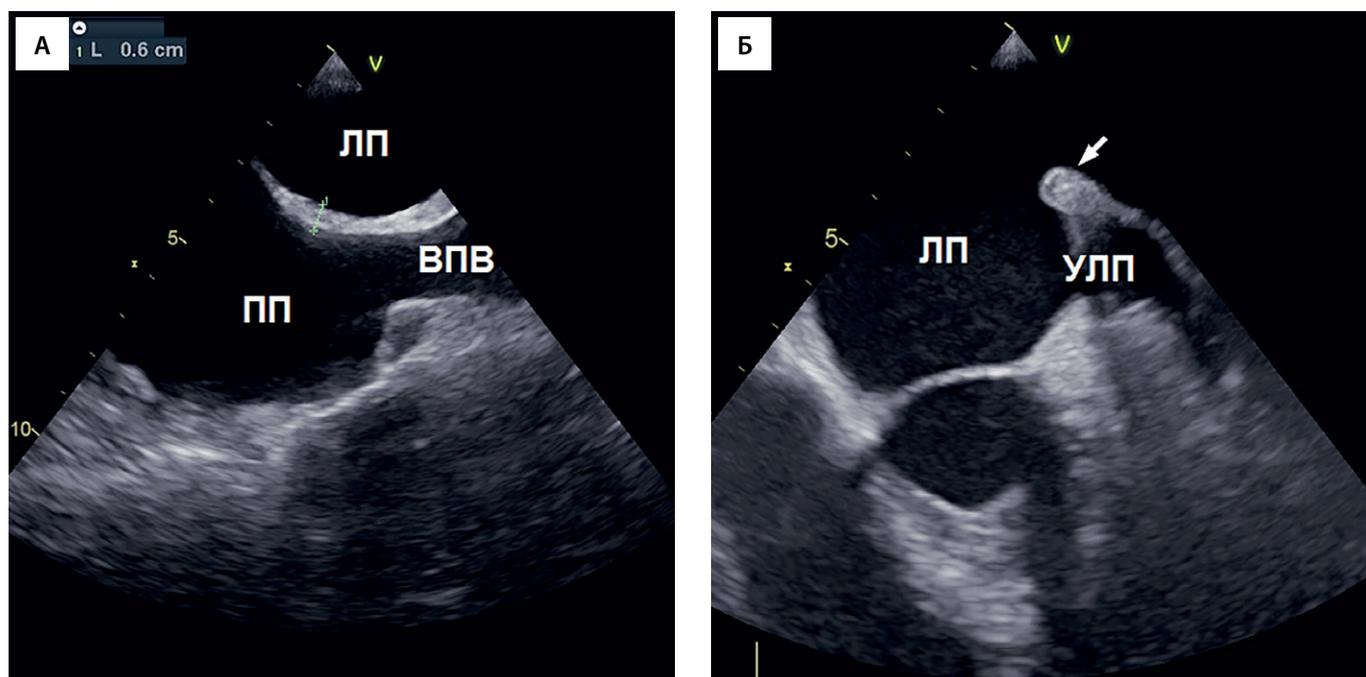
Недостатком МРТ является высокая стоимость исследования и, зачастую, его труднодоступность, недостатком КТ — высокая лучевая нагрузка, ограничивающая показания к проведению исследования. Указанных недостатков полностью лишена трансторакальная эхокардиографии (ЭхоКГ), однако ее возможности в изучении эпикардиального жира гораздо скромнее, чем у МРТ или КТ.

Согласно методике, предложенной в 2003 году G. Iacobellis et al. [24], толщина эпикардиального жира измеряется в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка и принимается равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков (рис. 1Б). При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводится измерение толщины эпикардиального жира, должен пересекать корень аорты в области его фиброзного кольца. Для улучшения визуализации рекомендуется проводить фокусировку на уровне свободной стенки правого желудочка и колоризацию изображения [25]. Толщина измеренного таким способом эпикардиального жира варьирует от 1 до 23 мм [26] и достаточно тесно коррелирует с объемом эпикардиального жира, измеренным при МРТ ($r=0,91$, $p<0,01$) [27].

Для косвенной оценки количества эпикардиального жира, заключенного в борозде Ватерстоуна, в нескольких исследованиях использовалось измерение толщины МПП при трансторакальной ЭхоКГ [18–20]. Измерение проводилось в четырехкамерной позиции в том же месте, что и при КТ, то есть на 1 см ниже овальной ямки. Точность такого измерения вызывает сомнения, поскольку при трансторакальном исследовании МПП находится в «дальней зоне», визуализация которой возможна при относительно небольшой частоте ультразвукового луча и, как следствие, его низкой разрешающей способности.

Высокую точность измерения большинства предсердных структур обеспечивает чреспищеводная ЭхоКГ, которая широко используется при подготовке больных ФП к кардиоверсии и катетерной абляции. Методику измерения толщины МПП (рис. 2А) еще в 2005 году предложили A. Lopez-Candales et al. [17], однако чреспищеводная ЭхоКГ не получила широкого распространения в исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи между количеством перикардиального жира и ФП. Между тем, чреспищеводная ЭхоКГ позволяет визуализировать такие содержащие эпикардиальный жир структуры, как кумадинов гребень (рис. 2Б) и атриовентрикулярная борозда [28]. Заметим, что содержащийся в этих структурах эпикардиальный жир находится в непосредственной близости от ушка левого предсердия, служащего главным местом образования тромбов у больных ФП. Возможно, именно ЧПЭхоКГ сыграет ведущую роль в изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и риском развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

Рисунок 2. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование: **А** — измерение толщины межпредсердной перегородки в бикавальной позиции, **Б** — левый боковой гребень (помечен стрелкой) в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода.



Примечание. ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ВПВ — верхняя полая вена, УЛП — ушко левого предсердия.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время измерение количества эпикардиального жира в реальной клинической практике не используется, однако, судя по данным научных исследований, эта процедура может найти свое место как в профилактической, так и в лечебной работе. В частности, толщину эпикардиального жира, измеренную при трансторакальной ЭхоКГ, предлагается рассматривать в качестве показателя висцерального ожирения и использовать для стратификации сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. Критерием эпикардиального (висцерального) ожирения служит толщина эпикардиального жира ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [29].

Связь эпикардиального ожирения с риском развития ФП показана в большом числе исследований, выполненных с помощью различных визуализирующих методик. По данным мета-анализа M. Gaeta et al. [30], в который вошли 7 исследований, выполненных с применением КТ и включавших в общей сложности 5839 пациентов, объем перикардиального жира у пациентов с ФП в среднем превышал показатель лиц с синусовым ритмом на 32 мл (95% ДИ 21,5–42,5 мл). При этом статистически значимые различия с контрольной группой отмечались как в случае пароксизмальной, так и в случае персистирующей формы аритмии: 15,7 мл (10,1–21,4 мл) и 48,0 мл (25,2–70,8 мл), соответственно. Более того, в подгруппе пациентов с персистирующей ФП объем перикардиального жира был в среднем на 29,6 мл (12,7–46,5 мл) больше, чем в подгруппе пациентов с пароксизмальной ФП.

Аналогичные результаты получены G. Iacobellis et al. [31] при эхокардиографическом измерении толщину

эпикардиального жира у 84 пациентов с различными формами ФП. У больных с персистирующей ФП (n=64) толщина эпикардиального жира в среднем оказалась существенно больше, чем у больных с пароксизмальной формой аритмии (n=20): $4,8 \pm 2,5$ мм против $3,5 \pm 2,4$ мм ($p < 0,05$).

Весьма активно ведутся работы по изучению возможности использования эпикардиального ожирения в качестве предиктора рецидивирования ФП после проведения процедуры катетерной абляции [32]. В большинстве случаев используются результаты определения объема эпикардиального жира с помощью КТ или МРТ, однако вполне информативным показателем может быть и его толщина, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ. Так, T-F. Chao et al. [33] показали, что предиктором рецидива после вмешательства у больных пароксизмальной ФП служит толщина эпикардиального жира, превышающая 6 мм, а у больных персистирующей ФП — 6,9 мм.

Влияние количества эпикардиального жира, окружающего левое предсердие, на исходы катетерной абляции изучалось в работе H.M. Tsao et al. [15]. Объем периатриального жира у 68 пациентов с ФП и 34 здоровых лиц оценивали при КТ путем полуавтоматического отслеживания осевых изображений от легочной артерии до коронарного синуса. Объем окружающего левое предсердие жира у больных ФП существенно превышал показатель контрольной группы: $29,9 \pm 12,1$ против $20,2 \pm 6,5$ см³ ($p < 0,001$). Рецидивы ФП после катетерной абляции возникли у 24 пациентов. В этой группе объем периатриального жира был существенно больше, чем в группе больных без рецидивов аритмии (n=44): $35,2 \pm 12,5$ против $26,8 \pm 11,1$ см³ ($p = 0,007$). Таким образом, судя по результатам представленного исследования,

увеличение количества периатриального жира ассоциируется как с риском возникновения ФП, так и с риском появления рецидивов аритмии после процедуры катетерной абляции.

Толщина МПП, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ, использовалась в качестве показателя эпикардиального ожирения в работе Н.Е. Lim, et al. [18]. В исследование были включены 104 пациента с пароксизмальной ($n=82$) и персистирующей ($n=22$) ФП, которым была выполнена катетерная абляция. Между больными с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии не было выявлено статистически значимых различий в толщине МПП ($11,07 \pm 1,93$ и $11,95 \pm 2,21$ мм), однако в группе больных, у которых после проведения абляции вновь появились эпизоды ФП ($n=23$), толщина МПП в среднем была больше, чем у больных без рецидива аритмии ($n=81$): $12,3 \pm 2,2$ против $11,0 \pm 1,9$ мм ($p=0,014$).

В работе S. Özer et al. [34] проведено сравнение больных персистирующей ФП, у которых электрическая кардиоверсия оказалась успешной ($n=94$) и безуспешной ($n=6$). Толщина эпикардиального жира, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ, в выделенных группах составила $2,37 \pm 1,0$ против $4,17 \pm 1,33$ мм ($p<0,002$). К сожалению, результаты исследования не позволяют сделать вывод о влиянии эпикардиального ожирения на эффективность кардиоверсии, поскольку сравниваемые группы были несопоставимы по доле лиц с длительно существующей персистирующей ФП: 0 против 83% ($p<0,001$). Тем не менее, само направление исследований представляется весьма перспективным.

Клиническое значение ФП в значительной мере связано с риском тромбоэмболических осложнений, в первую очередь, с риском кардиоэмболического инсульта. В исследование K. Cosansu et S. Yilmaz [35] вошли 80 больных ФП, осложнившейся кардиоэмболическим инсультом, и 80 больных неосложненной ФП. По данным ЭхоКГ, толщина эпикардиального жира в первой группе была существенно выше, чем во второй: $8,55 \pm 1,08$ против $5,9 \pm 1,35$ мм ($p<0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что толщина эпикардиального жира служит независимым предиктором инсульта у больных ФП.

Изучению роли периатриального жира в развитии кардиоэмболического инсульта у больных ФП посвящено и исследование Н.М. Tsao et al. [36], в которое вошли 27 больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, 68 больных ФП без инсульта и 20 пациентов без инсульта и ФП. Определение объема периатриального жира и структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка проводилось с помощью КТ во время синусового ритма. Общее количество жировой ткани, окружающей левое предсердие, возрастало от контрольной группы к группе больных ФП и группе больных с кардиоэмболическим инсультом: $21,46 \pm 5,81$ против $29,85 \pm 10,14$ против $53,07 \pm 14,67$ см³, соответственно ($p<0,001$). В качестве точки отсечения больных с высоким риском кардиоэмболического инсульта был определен объем периатриального жира, равный $40,68$ см³ (чувствительность 85,2%, специфичность 94,3%). Объем периатриального жира отрицательно коррелировал с фракцией опорожнения ушка левого предсердия ($r=-0,464$, $p<0,001$) и плотностью его контрастирования ($r=-0,466$, $p<0,001$), что свидетельствует о снижении ско-

рости кровотока в ушке левого предсердия при увеличении количества окружающего его эпикардиального жира. По мнению авторов исследования, избыток периатриального жира приводит к изменению структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка, что нарушает обмен крови между полостью и ушком левого предсердия, способствуя тем самым тромбообразованию. Этим и объясняется выявленная в исследовании связь между количеством периатриального жира и риском кардиоэмболического инсульта.

Рассмотрение работ, посвященных изучению негативных последствий эпикардиального ожирения, можно продолжить, но общий вывод от этого не изменится: увеличение количества эпикардиального жира ассоциируется с возрастанием риска развития ФП и связанных с ней осложнений. Это порождает два закономерных вопроса: 1) что приводит к избыточному накоплению эпикардиального жира и 2) через какие механизмы реализуется его проаритмическое действие?

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Тесную связь между эпикардиальным и общим ожирением демонстрируют результаты многих исследований. Так, по данным Y.H. Lai et al. [20], у практически здоровых лиц повышение среднего значения ИМТ с $23,40 \pm 2,77$ до $25,86 \pm 3,00$ кг/м² ($p<0,001$) сопровождается увеличением окружности талии с $80,72 \pm 8,44$ до $89,15 \pm 8,06$ см ($p<0,001$) и возрастанием объема перикардиального жира, нормированного по площади поверхности тела, с $28,46 \pm 5,91$ до $57,69 \pm 9,7$ мл/м² ($p<0,001$). Сравнение больных ФП с ожирением (ИМТ ≥ 27 кг/м²) и без такового (ИМТ < 27 кг/м²) показало, что у больных с ожирением больше общий объем эпикардиального жира (177 ± 34 против 125 ± 41 мл, $p=0,01$), объем желудочкового (126 ± 31 против 93 ± 26 мл, $p=0,01$), предсердного (52 ± 20 против 32 ± 19 , $p=0,02$) и левопредсердного жира (31 ± 11 против 22 ± 11 мл, $p=0,05$). При этом ИМТ статистически значимо коррелировал с общим объемом эпикардиального жира ($r=0,66$; $p=0,002$), а также с объемом предсердного ($r=0,63$; $p=0,001$) и левопредсердного жира ($r=0,62$; $p=0,002$) [37].

Однако результаты целого ряда других исследований свидетельствуют, что количество эпикардиального жира у больных ФП далеко не всегда ассоциируется с общим количеством жира в организме. Так в работе Н.М. Tsao et al. [36] было показано, что объем периатриального жира у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, был больше, чем у больных неосложненной ФП, а у последних больше, чем в контрольной группе: $53,07 \pm 14,67$ против $29,85 \pm 10,14$ против $21,46 \pm 5,81$ см³ ($p<0,001$). При этом ИМТ в сравниваемых группах не различался, составляя в среднем $23,98 \pm 3,51$, $25,21 \pm 2,95$ и $24,97 \pm 3,14$ кг/м² ($p=0,404$). По данным Özer S. et al. [34], толщина эпикардиального жира у больных ФП, которую не удалось купировать с помощью электрической кардиоверсии, была значительно больше, чем в группе больных с успешно восстановленным синусовым ритмом ($4,17 \pm 1,33$ против $2,37 \pm 1,0$ мм, $p<0,002$), в то время как ИМТ в сравниваемых группах был практически одинаковым: $32,1 \pm 5,1$ и $30,1 \pm 5,9$ кг/м² ($p>0,05$).

Представленные данные позволяют считать, что объем эпикардиального жира может возрасти как в рамках общего ожирения, так и независимо от него, под влиянием каких-то других факторов. Одним из таких факторов может быть гемодинамическая перегрузка левого предсердия, стимулирующая выработку и секрецию предсердного натрийуритического пептида (ПНУП), обладающего как липолитическим, так и адипогенным действием [38]. Липолитический эффект проявляется в случае быстрого и выраженного повышения концентрации ПНУП, что бывает при высвобождении из внутриклеточных гранул его ранее накопленных запасов в ответ на острую объемную перегрузку левого предсердия. В такой ситуации липолиз служит механизмом аварийной адаптации, обеспечивающим получение кардиомиоцитами богатых энергией субстратов, что позволяет им справиться с возросшей нагрузкой.

Адипогенное действие ПНУП проявляется в случае небольшого, но постоянного повышения его концентрации, что отмечается при усилении синтеза пептида в ответ на стойкое повышение гемодинамической нагрузки на предсердия. Адипогенное действие ПНУП реализуется через стимуляцию дифференцировки в адипоциты эпикардиальных клеток-предшественников [38], что ведет к увеличению количества эпикардиального жира, то есть к увеличению запасов богатых энергией субстратов. Таким образом, адипогенное действие ПНУМ можно рассматривать как механизм долговременной адаптации, обеспечивающий возможность эффективной работы кардиомиоцитов в длительно сохраняющихся неблагоприятных условиях. Обратной стороной этого процесса является неблагоприятное воздействие избытка эпикардиального жира на миокард предсердий, способствующее формированию морфологического субстрата ФП, в частности, за счет развития фиброза предсердий [39, 40].

Иллюстрацией к сказанному могут служить результаты исследования Y.H. Lai et al. [20], изучавших взаимосвязь между количеством жира в МПП и структурно-функциональным состоянием левого предсердия у практически здоровых лиц. В зависимости от толщины МПП, измеренной при КТ, 365 обследованных были разделены на терцильные группы, в первой из которых толщина МПП составляла от 2,0 до 4,82 мм, во второй — от 4,83 до 6,36 мм, в третьей — от 6,37 до 10,8 мм. Увеличение толщины МПП ассоциировалось с увеличением индексированного объема левого предсердия с $16,85 \pm 5,53$ мл/м² в первой группе до $19,87 \pm 6,23$ мл/м² в третьей ($p < 0,001$), и снижением его резервуарной функции ($159,44 \pm 46,64$ против $142,4 \pm 40,8\%$, $p = 0,004$), а также фракции активного ($31,91 \pm 7,37$ против $29,72 \pm 6,52\%$, $p = 0,022$) и пассивного опорожнения ($41,84 \pm 5,77$ против $39,97 \pm 5,55\%$, $p < 0,001$). При этом показатели, отражающие систолическую работу левого предсердия, существенно возрастали. Так, развиваемая левым предсердием кинетическая энергия возрастала с $5,84 \pm 2,56$ до $7,75 \pm 3,84$ кдин·см/м², а сила выброса — с $1,12 \pm 0,41$ до $1,29 \pm 0,43$ кдин/м² (оба $p < 0,001$). Таким образом, увеличение толщины МПП ассоциируется с ухудшением функциональных характеристик левого предсердий при одновременном увеличении выполняемой им работы. По мнению авторов, избыток эпикардиального жира, с одной стороны, ведет к жировой

инфильтрации, воспалению и фиброзу миокарда предсердий, что нарушает их функцию, но, с другой стороны, служит дополнительным источником энергии, обеспечивающим усиленную работу непораженного миокарда предсердий.

В опытах на мышах было показано, что трансформация эпикардиальных клеток-предшественников в адипоциты отмечается при избыточном содержании жиров в пище подопытных животных [38]. Аккумулируя триглицериды, жировая ткань защищает кардиомиоциты от токсического действия избытка свободных жирных кислот. Возможно, и у людей причиной накопления эпикардиального жира при алиментарном ожирении служит эпидермально-мезенхимальная трансформация эпикардиальных клеток-предшественников [41]

Кроме гиперсекреции ПНУП и алиментарной жировой нагрузки, к трансформации эпикардиальных клеток-предшественников в адипоциты и избыточному отложению жира в области предсердий может привести высокая частота их сокращений, в частности, электростимуляция у свиней и постоянная форма ФП у людей [41]. Очевидно, что такой механизм обратной связи может играть важную роль в прогрессировании аритмии.

МЕХАНИЗМЫ ПРОАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА

В настоящее время считается, что в развитии ФП принимают участие два патогенетических механизма: 1) электрическая неоднородность миокарда предсердий, создающая условия для одновременной циркуляции по нему множества независимых волн возбуждения, и 2) высокая активность фокальных триггеров, локализованных в области устьев легочных вен. Первый механизм превалирует при постоянной и персистирующей ФП, второй — при пароксизмальной форме аритмии [42, 43]. Судя по данным литературы, эпикардиальное ожирение может играть роль как в формировании электрической неоднородности миокарда, так и в повышении локальной триггерной активности.

В упомянутой выше работе R. Mahajan et al. [37] изучалось влияние локализации эпикардиальных жировых отложений на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Оказалось, что показатель фракционирования электрограммы сильнее связан с количеством предсердного жира ($r^2 = 0,62$; $p < 0,001$), нежели с общим количеством эпикардиального жира ($r^2 = 0,52$; $p < 0,001$) и, тем более, с ИМТ ($r^2 = 0,37$; $p = 0,001$). Более того, было показано, что скорость проведения возбуждения в задней стенке левого предсердия значительно сильнее коррелирует с объемом левопредсердного жира ($r^2 = 0,31$; $p = 0,007$), который в основном и сосредоточен в этой области левого предсердия, чем с объемом предсердного жира ($r^2 = 0,20$; $p = 0,032$) и, тем более, с общим объемом эпикардиального жира ($r^2 = 0,16$; $p = 0,063$). Таким образом, изменения электрофизиологических свойств левого предсердия оказались связаны с количеством предсердного жира, причем эти изменения оказались наиболее выраженными в задней стенке левого предсердия, то есть там, где локализуется основная часть предсердного жира.

Результаты ранее проведенного экспериментального исследования позволяют считать, что причиной

локального проаритмического действия эпикардиального жира служит жировая инфильтрация миокарда предсердий [41], ведущая к его электрической неоднородности [44, 45] и развитию фиброза. Связь жировой инфильтрации предсердий с фиброзом миокарда и ФП демонстрирует работа P. Naemers et al. [46], в которой изучались биоптаты субэпикардиальной ткани предсердий у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. Оказалось, что фиброзно-жировая инфильтрация у больных персистирующей ФП отмечается чаще, чем у больных пароксизмальной ФП, а у последних чаще, чем у лиц без аритмии: $64 \pm 23\%$, $50 \pm 21\%$ и $37 \pm 24\%$, соответственно ($p < 0,001$). Анализируя результаты исследования, авторы делают вывод, что жировая инфильтрация субэпикардиального слоя миокарда предсердий, будучи физиологическим компонентом его гистологической структуры, при различных состояниях, в частности, при ожирении и метаболических нарушениях, увеличивается и подвергается трансформации с развитием выраженного фиброза, лежащего в основе структурного ремоделирования, нарушений проводимости и электрической гетерогенности предсердий.

В развитии фиброза может играть роль и паракринное воздействие на миокард предсердий адипокинов — биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами [4]. В экспериментальном исследовании показано, что секрет из человеческого эпикардиального жира оказывает заметное профиброзирующее действие на миокард предсердия крысы, в то время как секрет из подкожной жировой ткани такого действия не оказывает [40]. Получены данные, что в развитии фиброза предсердий могут играть роль металлопротеиназы второго и седьмого типа, а также трансформирующий фактор роста (TGF) бета-1 [4].

Продуцируемые эпикардиальным жиром интерлейкины (IL-6, IL-8, IL-1b) и фактор некроза опухоли альфа, также могут играть роль в генезе ФП, оказывая местное провоспалительное действие на миокард предсердий [47, 48]. Возможным механизмом аритмогенеза считается оксидативный стресс, поскольку выработка активных форм кислорода в эпикардиальном жире человека выше, чем в подкожной жировой ткани [49].

Предсердный эпикардиальный жир может участвовать в аритмогенезе и через воздействие на заключенные в нем вегетативные нервные сплетения [50–52], активация которых ведет к укорочению потенциала действия, ускорению транспорта кальция в миоциты предсердий [53, 54] и, по данным экспериментальных исследований, предшествует началу ФП [55]. Связь пароксизмальной ФП с изменением свойств эпикардиального жира, локализуемого в области нервных сплетений, демонстрируют результаты исследования T. Kusayama et al. [21], в котором проведено сравнение плотности жировой ткани, окружающей левой предсердие, в группе больных пароксизмальной ФП ($n=32$) и в контрольной группе ($n=32$), сформированной методом подбора пар из лиц без ФП. При КТ определялась плотность предсердного жира в 5 зонах, соответствующих локализации вегетативных нервных сплетений, а также плотность подкожной жировой ткани. Сравнимые группы не различались по плотности подкожного жира, однако средняя плот-

ность предсердного жира у больных ФП была существенно выше, чем в контрольной группе: $-108,1 \pm 6,7$ против $-111,5 \pm 5,5$ единиц Хаунсфилда ($p=0,02$). Наиболее выраженными оказались различия плотности эпикардиального жира в области Маршалловой связки ($-105,0 \pm 10,4$ против $-112,2 \pm 7,1$ HU, $p < 0,01$) и переднего правого вегетативного ганглия ($-107,7 \pm 7,4$ против $-111,8 \pm 5,8$ HU, $p=0,045$). Учитывая данные литературы о возрастании плотности эпикардиального жира при его воспалении [56], авторы делают вывод, что воспаление эпикардиального жира вокруг левого предсердия связано с наличием пароксизмальной ФП.

Все рассмотренные выше механизмы аритмогенного действия эпикардиального жира могут участвовать не только в процессах ремоделирования миокарда предсердий, но и в активации триггеров ФП, то есть локализированных в области легочных вен источников эктопической активности, способных инициировать и поддерживать ФП [57–59].

Таким образом, спектр механизмов, потенциально способных реализовать аритмогенное действие эпикардиального жира, достаточно широк, причем многие из этих механизмов предполагают наличие непосредственного контакта между эпикардиальным жиром и миокардом предсердий. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что именно периатриальный жир может играть ведущую роль в генезе ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования, проведенные с использованием МРТ и КТ, показали, что эпикардиальное ожирение ассоциируется с повышением риска развития ФП и увеличением числа рецидивов аритмии после процедуры катетерной аблации. В ряде работ показано, что эпикардиальный жир, непосредственно прилежащий к миокарду предсердий, обладает более выраженным проаритмическим действием, чем эпикардиальный жир в целом. Локальное проаритмическое действие избытка предсердного жира может быть связано с жировой инфильтрацией миокарда предсердий, создающей предпосылки для развития его электрической неоднородности, служащей электрофизиологической основой ФП.

Имеются данные и о негативном влиянии избытка предсердного эпикардиального жира на исходы кардиоверсии и риск развития кардиоэмболического инсульта у больных ФП. Однако эти вопросы представляются значительно менее изученными, нежели взаимосвязь между эпикардиальным ожирением и исходами катетерной аблации. Возможно, это связано с тем, что МРТ или КТ входят в число исследований, проводимых при подготовке к катетерной аблации, но не являются методами выбора при подозрении на предсердное тромбообразование. С этой целью широко используется чреспищеводная ЭхоКГ, позволяющая, среди прочего, с высокой точностью измерять МПП и кумадинов гребень, размеры которых зависят от количества депонированного в них жира и могут служить характеристикой эпикардиального ожирения. Возможно, использование этого метода позволит расширить наши знания о роли эпикардиального ожирения в развитии тромбоэмболических осложнений при ФП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Е.С. Мазур — концепция статьи, интерпретация результатов, окончательная правка рукописи; В.В. Мазур — получение и анализ данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись суще-

ственной правки; Н.Д. Баженов — получение данных, написание статьи; С.В. Колбасников — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки; О.В. Нилова — получение данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 23. – №4. – С.7-13. [Shlyakhto E V, Nedogoda S V, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;23(4):7-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>
2. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2018.76.2>
3. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016;9(12):28-36. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004378>
4. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2016;9(12):ehw045. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
5. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012.e15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023>
6. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.147. – №7. – С.178-184. [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;26(7):178-184. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>
7. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-2372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
8. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13825>
9. Leo L, Paiocchi V, Schlossbauer S, et al. The Intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(2):45. doi: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_22_19
10. Skrabal C, Czaja J, Honz K, et al. Adiponectin - Its Potential to Predict and Prevent Coronary Artery Disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(04):201-206. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250211>
11. Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2011;39(2):228-232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.05.006>
12. Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Salgado Somoza A, Gonzalez-Juanatey JR. Baseline epicardial adipose tissue adiponectin levels predict cardiovascular outcomes: A long-term follow-up study. *Cytokine*. 2012;60(3):674-680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.012>
13. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, et al. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2011;301(4):H1425-H1437. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>
14. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
15. Tsao H-M, Hu W-C, Wu M-H, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1498-1503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.027>
16. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sanchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(3):356-362. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm606>
17. López-Candales A, Grewal H, Katz W. The Importance of Increased Interatrial Septal Thickness in Patients with Atrial Fibrillation: A Transesophageal Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2005;22(5):408-414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2005.04088.x>
18. Lim HE, Na JO, Im S II, et al. Interatrial septal thickness as a marker of structural and functional remodeling of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Korean J Intern Med*. 2015;30(6):808-820. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.808>
19. Park YM, Park HC, Ban J-E, et al. Interatrial septal thickness is associated with the extent of left atrial complex fractionated atrial electrograms and acute procedural outcome in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2015;30(6):808-820. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euu403>
20. Lai Y-H, Yun C-H, Su C-H, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract*. 2016;3(1):5-15. doi: <https://doi.org/10.1530/ERP-15-0031>
21. Kusayama T, Furusho H, Kashiwagi H, et al. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(5):406-411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.11.005>
22. Mahajan R, Kuklik P, Grover S, et al. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3 dimensional pericardial adipose tissue model. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-73>
23. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):73. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008232>
24. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-310. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.45>
25. Parisi V, Petraglia L, Formisano R, et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(1):99-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.007>
26. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-892. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6>
27. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>

28. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-383. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>
29. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144. – №4. – С. 81-87. [Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;17(4):81-87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>
30. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Eur*. 2017;19(5):747-752. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw398>
31. Iacobellis G, Zaki M, Garcia D, Willens H. Epicardial Fat in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Horm Metab Res*. 2014;46(08):587-590. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367078>
32. Sepehri Shamloo A, Dagnes N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc*. 2019;22(08):132-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.003>
33. Chao T-F, Hung C-L, Tsao H-M, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Ablation Outcome of Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2013;8(9):e74926. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074926>
34. Özer S, Şahin M, Kutlu M. Relationship Between Epicardial Fat Thickness and Cardioversion Success in Patients with Atrial Fibrillation / Atrial Fibrilasyon Hastalarında Epikardiyal Yağ Kalınlığı ile Kardiyoversiyon Başarısı Arasındaki İlişki. *Sak Med J*. 2019;9(1):125-130. doi: <https://doi.org/10.31832/smj.486781>
35. Cosansu K, Yilmaz S. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104900>
36. Tsao H-M, Hu W-C, Tsai P-H, et al. The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3260. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003260>
37. Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, et al. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1529-1540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
38. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(5):E771-E780. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1610968114>
39. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv625>
40. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
41. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
43. Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., и др. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 118-125. [Sapelnikov OV, Kulikov AA, Cherkashin DI, et al. Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2020;16(1):118-125. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-15>
44. Wong CX, John B, Brooks AG, et al. Direction-dependent conduction abnormalities in the chronically stretched atria. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1954-1961. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv428>
45. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):954-961. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000477>
46. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv625>
47. Maan A, Mansour M, Ruskin J, et al. Role of Epicardial Fat in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Clinical Implications. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2013;4:1077-1082. doi: <https://doi.org/10.19102/icrm.2013.040104>
48. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of Proinflammatory Activity of Epicardial Adipose Tissue to the Occurrence of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1505-1508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.005>
49. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2010;299(11):H202-H209. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00120.2010>
50. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772>
51. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):172-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>
52. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, et al. The Role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.01.005>
53. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12):S26-S34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.029>
54. Lin Y-K, Chen Y-J, Chen S-A. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses*. 2010;74(6):1026-1029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.01.004>
55. Choi E-K, Shen MJ, Han S, et al. Intrinsic Cardiac Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia in Ambulatory Dogs. *Circulation*. 2010;121(24):2615-2623. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919829>
56. Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, et al. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):649-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.007>
57. Munger TM, Dong Y-X, Masaki M, et al. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated With Obesity in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):851-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.042>
58. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does Location of Epicardial Adipose Tissue Correspond to Endocardial High Dominant Frequency or Complex Fractionated Atrial Electrogram Sites During Atrial Fibrillation? *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(4):676-683. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971200>
59. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, et al. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: Its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1343-1351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.040>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мазур Евгений Станиславович**, д.м.н., профессор [**Evgeniy S. Mazur**, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4 [address: 4 Sovetskaya street, 170100 Tver, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>; eLibrary SPIN: 3898-6719. e-mail: mazur-tver@mail.ru

Мазур Вера Вячеславовна, д.м.н. [Vera V. Mazur, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>; eLibrary SPIN: 9798-0540; e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Баженов Николай Дмитриевич, к.м.н. [Nikolay D. Bazhenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>; eLibrary SPIN: 1053-3892; e-mail: bazhenovnd@mail.ru

Колбасников Сергей Васильевич, д.м.н., профессор [Sergey V. Kolbasnicov, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-455X>; eLibrary SPIN: 2127-3801; e-mail: kabinet208@mail.ru

Нилова Оксана Владимировна, к.м.н. [Oksana V. Nilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0648-5358>; eLibrary SPIN: 1881-9917; e-mail: tevirp69@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 316–325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Kolbasnicov SV, Nilova OV. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316–325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>