

Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде

Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Арчаков Е. А., Гусакова А. М., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С.

Существует группа пациентов с так называемой “идиопатической” фибрилляцией предсердий (ФП), у которых причин, способных привести к развитию аритмии, при стандартном обследовании не выявлено.

Цель. Изучить влияние гистологических изменений в миокарде у пациентов с “идиопатической” формой ФП на эффективность катетерного лечения.

Материал и методы. В исследование включен 101 пациент с “идиопатической” ФП. Всем пациентам выполнено катетерное лечение, во время которого взята биопсия миокарда. В зависимости от результатов проведенного интервенционного вмешательства сформировано 3 группы: 1 — отсутствие ФП в течение 12 мес., 2 — развитие рецидива аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения, 3 — развитие рецидива аритмии после 3 мес. наблюдения. Для оценки воспалительных изменений и выраженности фиброза проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов миокарда.

Результаты. Гистологические критерии лимфоцитарного миокардита в группе 1 имели место у 47,5% пациентов, в группе 2 и 3 у 27,3% и 25%, соответственно. Инфильтрация CD3+ лимфоцитами <7 клеток на 1 мм² преобладала в группе 3. Активность воспаления в исследованных группах статистически значимо не различалась. Минимальная выраженность фиброза достоверно реже регистрировалась в группе 1, чем в группе 2 и 3. Отсутствие экспрессии вирусных антигенов в первой группе регистрировалось достоверно реже, чем во второй и третьей группе. При этом сочетание экспрессии энтеровирусного антигена VP1 и антигенов вируса герпеса 6 типа достоверно чаще регистрировалось в первой группе. Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией вирусных антигенов и показателями, характеризующими фиброз эндо- и миокарда.

Заключение. Основным фактором риска развития рецидивов аритмии являлась начальная стадия фиброза, в то время как воспалительные изменения и вирусная инфекция не являются факторами риска развития рецидива аритмии. Наличие вирусных антигенов в миокарде имело опосредованное влияние на клинический результат проведенного лечения.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий, миокардит, эндомикардиальная биопсия, эффективность.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Шелемехов А. Е.* — врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5671-7201, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Усенков С. Ю. — к.м.н., врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9553-9647, Арчаков Е. А. — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Роговская Ю. В. — к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0001-5553-7831, Ребенкова М. С. — м.н.с., лаборатории молекулярной клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-3496-0224.

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

AB — аденовирус, АЛМ — активный лимфоцитарный миокардит, ВПГ 1 — вирус простого герпеса 1 типа, ВПГ 2 — вирус простого герпеса 2 типа, ВПГ 6 — вирус простого герпеса 6 типа, ИГИ — иммуногистохимическое исследование, ПВ В19 — парвовирус, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭВ — вирус Эпштейн-Барра, ЭВ — энтеровирус, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 08.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 06.09.2019



Для цитирования: Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Арчаков Е. А., Гусакова А. М., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3418. doi:10.15829/1560-4071-2020-3418

Clinical efficacy of atrial fibrillation ablation depending on histological changes in the myocardium

Shelemekhov A. E., Batalov R. E., Usenkov S. Yu., Archakov E. A., Gusakova A. M., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S.

There is a group of patients with so-called idiopathic atrial fibrillation (AF) without the causes of arrhythmia established by a standard examination.

Aim. To study the effect of histological changes in the myocardium in patients with idiopathic AF on the effectiveness of ablation.

Material and methods. The study included 101 patients with idiopathic AF. All patients underwent ablation, during which a myocardial biopsy was performed. Depending on the results of intervention, 3 groups were formed: 1 — no AF within 12 months, 2 — recurrent arrhythmia within first 3 months of follow-up, 3 — recurrent arrhythmia after first 3 months of follow-up. To assess inflammatory changes and the severity of fibrosis, histological and immunohistochemical tests of myocardial biopsies were performed.

Results. Histological criteria for lymphocytic myocarditis in group 1 observed in 47,5% of patients, in groups 2 and 3 in 27,3% and 25%, respectively. Infiltration

of less than 7 cells per 1 mm² by CD3+ lymphocytes prevailed in group 3. The activity of inflammation in the studied groups did not significantly differ. The minimum severity of fibrosis was significantly less frequently recorded in group 1 than in group 2 and 3. Nonexpression of viral antigens in the first group was significantly less common than in the second and third groups. Moreover, the combination of expression of enterovirus VP1 and human herpesvirus 6 antigens was significantly more often recorded in the first group. Positive correlation was found between the expression of viral antigens and markers of endo- and myocardial fibrosis.

Conclusion. The primary risk factor for recurrent arrhythmia was the initial stage of fibrosis, while inflammatory changes and viral infection were not risk factors. The presence of viral antigens in the myocardium had an indirect effect on the clinical outcome.

Key words: radiofrequency ablation, atrial fibrillation, myocarditis, endomyocardial biopsy, effectiveness.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shelemekhov A. E.* ORCID: 0000-0001-5671-7201, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Usenkov S. Yu. ORCID: 0000-0001-9553-9647, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025,

Rogovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0001-5553-7831, Rebenkova M. S. ORCID: 0000-0002-3496-0224.

*Corresponding author: SmartSokol@mail.ru

Received: 08.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 06.09.2019

For citation: Shelemekhov A. E., Batalov R. E., Usenkov S. Yu., Archakov E. A., Gusakova A. M., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S. Clinical efficacy of atrial fibrillation ablation depending on histological changes in the myocardium. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3418. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3418

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся предсердных нарушений ритма сердца. ФП в 6 раз увеличивает риск ишемического инсульта, а при наличии факторов риска (ФР) развития внезапной сердечной смерти увеличивает смертность в 2 раза [1].

Лечение ФП остается сложным вопросом современной кардиологии, т.к. при выборе методов устранения аритмии требуется учитывать различный спектр как клинических, так и патофизиологических особенностей. Наиболее успешными методами лечения ФП являются интервенционные вмешательства — радиочастотная абляция и криоизоляция легочных вен, абляция роторов и низкофракционированных электрограмм в левом предсердии [2].

У части пациентов с наличием ФП не удается установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется “идиопатическая” [3, 4]. Согласно современным рекомендациям, данный термин является условным, т.к. для выявления возможной причины требуется тщательное обследование пациентов. Ряд исследований показал, что у больных с изолированной ФП при исследовании биоптатов миокарда у 70% пациентов выявляется инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками, из них в 80% случаев имеют место критерии активного лимфоцитарного миокардита [5].

Наиболее часто воспалительные изменения были ассоциированы с вирусной инфекцией различной этиологии. Иммуногистохимические исследования (ИГИ) и полимеразная цепная реакция показали, что наиболее часто в миокарде обнаруживаются энтеровирусы (ЭВ), аденовирус (АВ), парвовирус В19 (ПВ В19), вирус простого герпеса 1, 2 и 6-го типов (ВПГ 1, 2 и 6), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ЭБ) [6].

Миокардит имеет большое количество клинических масок, что в свою очередь затрудняет его диагностику и лечение [7]. Воспалительные изменения в миокарде способствуют ремоделированию миокарда (структурному и электрическому), что в свою очередь приводит к развитию аритмий, в частности, ФП, которая, в соответствии с современными рекомендациями, выделяется как один из возможных

вариантов клинического течения воспалительной патологии сердца [8].

Диагностика воспалительных изменений в миокарде является сложным вопросом для практикующего врача. Клинические признаки, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования помогают только заподозрить миокардит [9, 10]. Единственным достоверным способом диагностики является эндомиокардиальная биопсия [8].

Нельзя исключить, что пациенты с “идиопатической” ФП страдают латентным миокардитом, который в свою очередь может снижать ожидаемую эффективность проводимого лечения, поэтому проведение гистологического и ИГИ биоптатов миокарда у данной категории пациентов является целесообразным и может способствовать повышению качества их лечения.

Цель исследования — изучить влияние гистологических изменений в миокарде у пациентов с “идиопатической” формой ФП на эффективность катетерного лечения.

Материал и методы

В исследование включен 101 пациент с “идиопатической” формой ФП. Среди них 81 (80,2%) мужчин (табл. 1). В стационаре пациентам выполнено обследование: ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, коронарография. При использовании стандартных клинических и параклинических методов обследования данных за наличие заболеваний, способных привести к развитию аритмии, не выявлено. В случае выявления патологических изменений по результатам обследования пациент из исследования исключался.

Всем пациентам выполнено интервенционное лечение ФП. Проведена радиочастотная изоляция устьев легочных вен с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (Biosense Webster, США), выполнена биопсия миокарда.

Образцы эндомиокарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов по группам

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пациенты, n (%)	59 (58,4%)	22 (21,8%)	20 (19,8%)	
Аритмический анамнез Me [Q1;Q3], лет	4,0 (2,0;6,0)	4,5 (2,0;10,0)	4,0 (1,0;8,5)	p>0,5
Форма аритмии				
Пароксизмальная, n (%)	21 (35,6%)	6 (27,3%)	9 (45%)	p>0,5
Персистирующая, n (%)	26 (44,1%)	12 (54,5%)	6 (30%)	p>0,5
Длительно персистирующая, n (%)	12 (20,3%)	4 (18,2%)	5 (25%)	p>0,5
Пол				
Мужчины, n (%)	47 (76,7%)	16 (72,7%)	18 (90%)	p>0,5
Женщины, n (%)	12 (20,3%)	6 (27,3%)	2 (10%)	p>0,5
Возраст Me [Q1;Q3]	44,0 (38,0;49,0)	46 (40,0;58,0)	46 (37,5;51,0)	p>0,5
ЭхоКГ Me [Q1;Q3]				
ЛП Me [Q1;Q3]	41,0 (36,0;44,0)	44,0 (39,0;45,0)	41,0 (37,5;44,5)	p>0,5
ПЖ Me [Q1;Q3]	24,0 (21,0;26,0)	24,0 (21,0;26,0)	24,0 (23,0;25,5)	p>0,5
КДР Me [Q1;Q3]	49,0 (48,0;52,0)	50,0 (49,0;52,0)	49,0 (47,0;53,5)	p>0,5
КСР Me [Q1;Q3]	32,0 (30,0;34,0)	31,0 (30,0;35,0)	31,5 (30,0;35,0)	p>0,5
ФВ (М) Me [Q1;Q3]	65,0 (60,0;68,0)	67,0 (61,0;70,0)	64,0 (60,0;67,0)	p>0,5
ФВ (В) Me [Q1;Q3]	65,0 (60,0;68,0)	66,0 (63,0;69,0)	66,0 (60,0;68,0)	p>0,5
МЖП Me [Q1;Q3]	10,0 (9,0;11,0)	10,0 (10,0;11,0)	10,0 (9,0;11,0)	p>0,5
ЗСЛЖ Me [Q1;Q3]	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	9,75 (9,0;10,0)	p>0,5
КДО Me [Q1;Q3]	112,0 (103,0;125,0)	120,0 (110,0;127,0)	108,0 (95,0;123,0)	p>0,5
КСО Me [Q1;Q3]	39,0 (34,0;45,0)	37,0 (34,0;44,0)	39,0 (35,5;45,0)	p>0,5
ММ Me [Q1;Q3]	180,0 (151,0;195,0)	184,0 (173,0;212,0)	167,5 (149,0;193,5)	p>0,5
ИММ Me [Q1;Q3]	83,0 (71,0;93,0)	86,0 (80,0;94,0)	81,5 (75,5;91,0)	p>0,5
УО Me [Q1;Q3]	70,5 (64,0;79,0)	74,0 (70,0;86,0)	65,5 (60,5;74,0)	p=0,01
СДПЖ Me [Q1;Q3]	27,0 (25,0;29,0)	29,0 (23,0;29,0)	25,0 (23,0;30,0)	p>0,5

Сокращения: p — уровень достоверности, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ФВ (М) — фракция выброса в М-режиме, ФВ (В) — фракция выброса в В-режиме, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, УО — ударный объем, СДПЖ — среднее давление в правом желудочке.

желудочка фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине не более 24 ч. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толлуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Проводилось ИГИ для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Использовали следующие антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3, к ВПГ 2, моноклональные мышьиные антитела к CD45, к CD68, к VP-1 протеину ЭВ, к АВ, к раннему ядерному протеину ЦМВ, поликлональные мышьиные антитела к ПВ В19, кроличьи моноклональные к ВПГ 1, к ВПГ 6, к вирусу ЭБ. При проведении исследования с антителами к CD3, CD68, ПВ В19, АВ, ЦМВ, ВПГ 1, 2 и 6, LMP антигену вируса ЭБ использовали высокотемпературную демаскировку антигенов.

Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP DAB (Spring BioScience). Гистологические препараты

исследовались на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическая верификация миокардита проводилась в соответствии с Марбургским соглашением 1997г [11]. Степень активности воспаления (grading) и выраженности фиброза (staging) оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии (табл. 2) [12].

В течение 3 мес. после проведенного оперативного лечения все пациенты принимали антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. Эффективность лечения оценивалась через 12 мес.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилкса. Так как распределение данных не согласовывалось с нормальным законом распределения, вычислялась медиана (Me) и верхний и нижний квартиль (Q1;Q3) для описания полученных данных. Для оценки зна-

Таблица 2

Классификация воспалительной кардиомиопатии

	Параметр	0 (балл)	1 (балл)	2 (балл)	3 (балл)
Grading (максимальное количество баллов 5)	Повреждение миоцитов	Нет	Очаговое	Много очаговое	
	Интерстициальное воспаление	<7 Т-Лф (клеток/мм ²)	7 ≤ 14 Т-Лф (клеток/мм ²)	>14 Т-Лф (клеток/мм ²)	
Staging (максимальное количество баллов 5)	Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)	нет	есть		
	Интерстициальный/заместительный фиброз	нет	10-<20% площади среза	20-≤40% площади среза	>40% площади среза
	Субэндокардиальный фиброз	нет	есть		
	Фиброзластоз эндокарда	нет	есть		

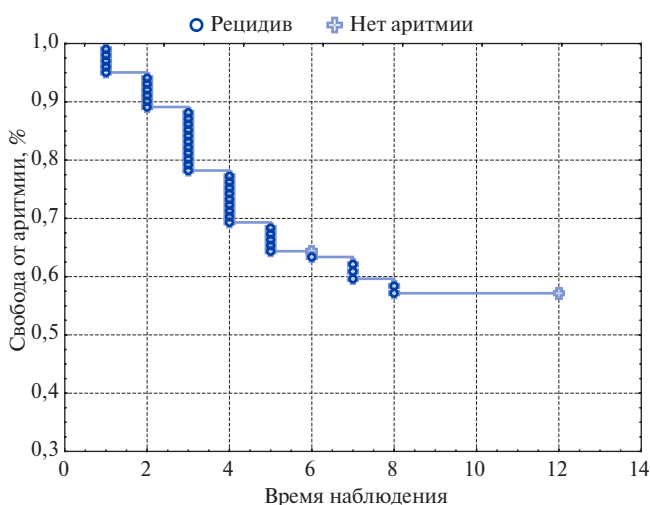


Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии.

чимости межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уолиса для нескольких независимых выборок. Для сравнения показателей между группами, измеряемых в балльных и номинальных шкалах, применялся точный критерий Фишера и критерий Хи-квадрат. Статистическая значимость принималась с учетом поправки Бонферони. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для определения и графического отображения полученной эффективности от проведенного интервенционного лечения построены кривые выживаемости Каплана-Майера.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Результаты

По итогам наблюдения в течение 12 мес. общая эффективность катетерного лечения составила 58,4%

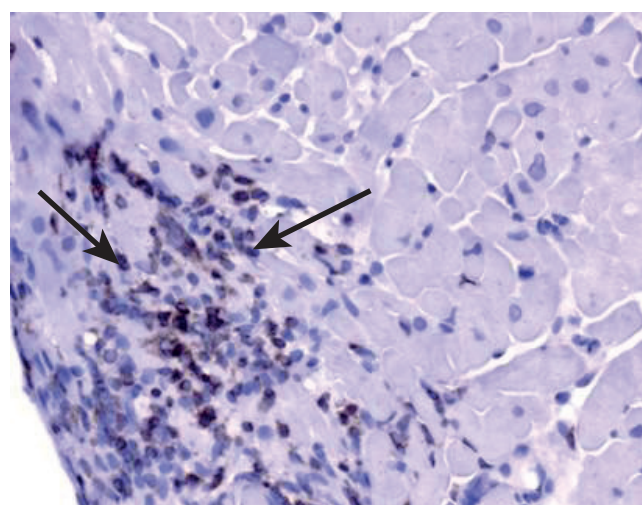


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования. Активный лимфоцитарный миокардит. Инфильтрация миокарда CD3+ клетками (указано стрелками). x400.

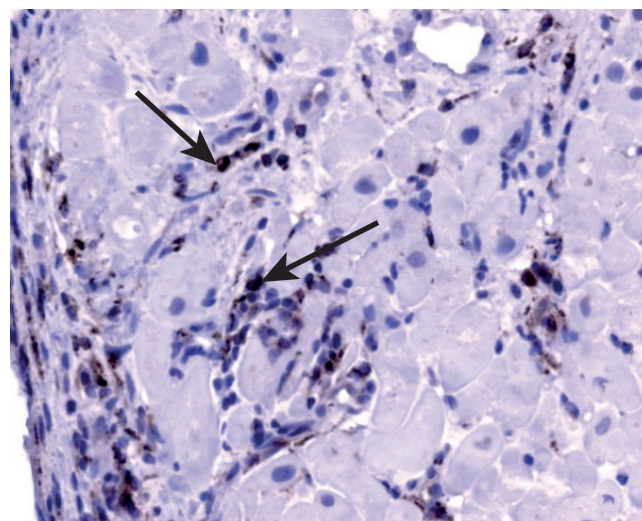


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования. Инфильтрация миокарда CD68+ клетками. x400 (указано стрелками). x400.

(рис. 1). В зависимости от результатов эффективности радиочастотной абляции пациенты были разделены на 3 группы: 1 — отсутствие ФП в течение 12 мес., 2 — развитие рецидива аритмии в течение пер-

Характеристика гистологических изменений

Показатели	Группа 1 n=59 (58,4%)	Группа 2 n=22 (21,8%)	Группа 3 n=20 (46,7%)	P-уровень (p ₁ , p ₂ , p ₃)
Наличие критериев лимфоцитарного миокардита, n (%)	28 (47,5%)	6 (27,3%)	5 (25%)	p ₁ =0,1, p ₂ =0,07, p ₃ =0,86
Активность воспалительного процесса в баллах (Grading)				
0, n (%)	15 (25,4%)	6 (27,3%)	8 (40,0%)	p ₁ =0,86, p ₂ =0,22, p ₃ =0,38
1, n (%)	15 (25,4%)	6 (27,3%)	7 (35,0%)	p ₁ =0,86, p ₂ =0,4, p ₃ =0,58
2, n (%)	11 (18,6%)	5 (22,7%)	2 (10,0%)	p ₁ =0,68, p ₂ =0,36, p ₃ =0,26
3, n (%)	12 (20,3%)	3 (13,6%)	1 (5,0%)	p ₁ =0,48, p ₂ =0,1, p ₃ =0,34
4, n (%)	6 (10,2%)	2 (9,1%)	1 (5,0%)	p ₁ =0,88, p ₂ =0,48, p ₃ =0,6
5, n (%)	-	-	1 (5,0%)	p ₁ =0,08, p ₂ =0,28
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	18 (30,5%)	4 (18,2%)	4 (20%)	p ₁ =0,26, p ₂ =0,36, p ₃ =0,88
Очаговый, n (%)	25 (42,4%)	11 (50,0%)	12 (60%)	p ₁ =0,53, p ₂ =0,17, p ₃ =0,24
Многоочаговый, n (%)	16 (27,1%)	7 (31,8%)	4 (20%)	p ₁ =0,94, p ₂ =0,29, p ₃ =0,38
Интерстициальное воспаление				
<7 Т клеток/мм ² , n (%)	31 (52,5%)	16 (72,7%)	15 (75,0%)	p ₁ =0,1, p ₂ =0,07, p ₃ =0,86
7 <14 Т 14 клеток/мм ² , n (%)	18 (30,5%)	3 (13,6%)	3 (15,0%)	p ₁ =0,12, p ₂ =0,17, p ₃ =0,89
>14 Т клеток/мм ² , n (%)	10 (16,9%)	3 (13,6%)	2 (10,0%)	p ₁ =0,71, p ₂ =0,45, p ₃ =0,72
Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)				
Отсутствие, n (%)	50 (84,7%)	20 (90,9%)	17 (85,0%)	p ₁ =0,47, p ₂ =0,97, p ₃ =0,55
Наличие, n (%)	9 (15,3%)	2 (9,1%)	3 (15,0%)	p ₁ =0,47, p ₂ =0,97, p ₃ =0,55
Инфильтрация иммунокомпетентными клетками				
CD3 Me [Q1;Q3]	4,0 [2,0;7,0]	2,0 [0,0;8,0]	1,0 [0,0;6,0]	p ₁ =0,47, p ₂ =0,25, p ₃ =1,0
CD45 Me [Q1;Q3]	14,0 [8,0;21,0]	11,0 [3,0;17,0]	9,5 [3,0;15,0]	p ₁ =0,39, p ₂ =0,08, p ₃ =0,34
CD68 Me [Q1;Q3]	10,0 [8,0;15,0]	18,0 [1,0;15,0]	7,5 [1,5;20,0]	p ₁ =0,36, p ₂ =0,13, p ₃ =1,0

Примечания: CD3 — Т-клетки, CD45 — активированные Т-клетки, CD68 — макрофаги; p₁ — уровень различий между группой 1 и группой 2, p₂ — уровень различий между группой 1 и группой 3, p₃ — уровень различий между группой 2 и группой 3.

вых 3 мес. наблюдения, 3 — развитие рецидива аритмии после 3 мес. наблюдения.

Гистологические критерии активного лимфоцитарного миокардита (АЛМ) (рис. 2, 3) в группе 1 выявлены у 47,5% пациентов, тогда как в группе 2 и 3 у 27,3% и 25%, соответственно (табл. 3). Независимо от наличия гистологических критериев миокардита все биоптаты были оценены с учетом показателей активности воспалительного процесса согласно классификации воспалительной кардиомиопатии (grading). При межгрупповом сравнении оказалось, что статистически значимых различий по частоте встречаемости каждого из учитываемых признаков нет, за исключением инфильтрации CD3+ лимфоцитами <7 клеток на 1 мм². По данному показателю регистрировалась тенденция к преобладанию в группе 3, по сравнению с группой 1 (табл. 3). Количество пациентов с активностью воспаления от 0 до 4 баллов в исследованных группах статистически значимо не различалось. Активность 5 баллов обнаружена только у одного пациента группы 3.

У всех пациентов выявлен фиброз миокарда различной степени выраженности (рис. 4). Минимальная выраженность фиброза (1 балл) достоверно реже

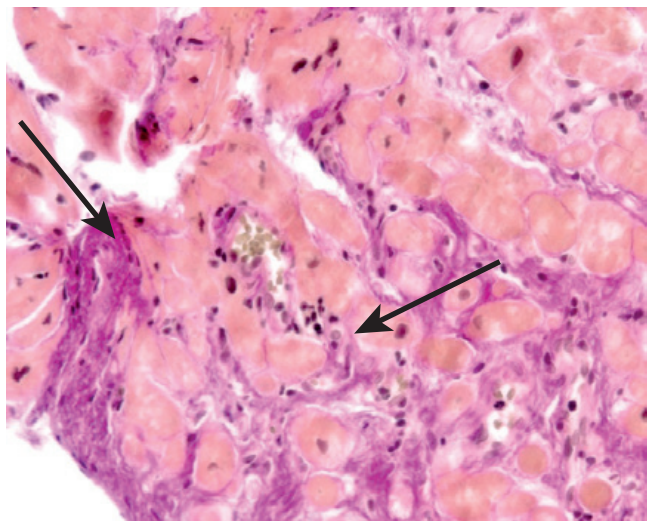


Рис. 4. Результаты гистологического исследования. Распространённый фиброз миокарда (>60% от общей массы миокарда). Окраска по Ван-Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани.

регистрировалась в группе 1 (3,4%), чем в группе 2 (22,7%; p=0,006) и группе 3 (35%; p=0,0001), при этом группы 2 и 3 статистически значимо не отличались (табл. 4). Достоверных различий между группами

Таблица 4

Характеристика гистологических изменений

Показатели	Группа 1, n=59 (58,4%)	Группа 2, n=22 (21,8%)	Группа 3, n=20 (46,7%)	P-уровень (p ₁ , p ₂ , p ₃)
Выраженность фиброза в баллах (Staging)				
1, n (%)	2 (3,4%)	5 (22,7%)	7 (35,0%)	p ₁ =0,006, p ₂ =0,0001, p ₃ =0,388
2, n (%)	16 (27,1%)	6 (27,3%)	4 (20,0%)	p ₁ =0,99, p ₂ =0,53, p ₃ =0,58
3, n (%)	22 (37,3%)	8 (36,4%)	4 (20,0%)	p ₁ =0,93, p ₂ =0,16, p ₃ =0,24
4, n (%)	15 (25,4%)	3 (13,6%)	4 (20,0%)	p ₁ =0,25, p ₂ =0,62, p ₃ =0,58
5, n (%)	4 (6,8%)	-	1 (5,0%)	p ₁ =0,03, p ₂ =0,78, p ₃ =0,28
Интерстициальный/заместительный фиброз				
Отсутствие	2 (3,4%)	1 (4,5%)	-	p ₁ =0,8, p ₂ =0,4, p ₃ =0,33
от 10 до <20%, n (%)	26 (44,1%)	10 (45,5%)	9 (45,0%)	p ₁ =0,91, p ₂ =0,94, p ₃ =0,9
от 20 до <40%, n (%)	24 (40,7%)	10 (45,5%)	10 (50,0%)	p ₁ =0,69, p ₂ =0,46, p ₃ =0,76
от 40%, n (%)	7 (11,8%)	1 (4,5%)	1 (5,0%)	p ₁ =0,32, p ₂ =0,37, p ₃ =0,94
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	12 (20,3%)	6 (27,3%)	5 (25,0%)	p ₁ =0,5, p ₂ =0,66, p ₃ =0,86
Наличие, n (%)	47 (79,7%)	16 (72,7%)	15 (75,0%)	p ₁ =0,5, p ₂ =0,66, p ₃ =0,86
Фиброзластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	11 (18,6%)	5 (22,7%)	7 (35,0%)	p ₁ =0,68, p ₂ =0,13, p ₃ =0,37
Наличие, n (%)	48 (81,4%)	17 (77,3%)	13 (65,0%)	p ₁ =0,68, p ₂ =0,13, p ₃ =0,37

Примечание: p₁ — уровень различий между группой 1 и группой 2, p₂ — уровень различий между группой 1 и группой 3, p₃ — уровень различий между группой 2 и группой 3.

Таблица 5

Характеристика гистологических изменений

Показатели	Группа 1, n=59 (58,4%)	Группа 2, n=22 (21,8%)	Группа 3, n=20 (46,7%)	P-уровень (p ₁ , p ₂ , p ₃)
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	4 (6,8%)	6 (27,3%)	5 (25%)	p ₁ =0,01, p ₂ =0,03, p ₃ =0,87
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	4 (6,8%)	2 (9,1%)	-	p ₁ =0,73, p ₂ =0,23, p ₃ =0,17
ЭВ, n (%)	6 (10,2%)	3 (13,6%)	2 (10%)	p ₁ =0,66, p ₂ =0,98, p ₃ =0,71
Экспрессия антигенов двух вируса				
ЭБ+ЭВ, n (%)	1 (1,7%)	1 (4,5%)	-	p ₁ =0,46, p ₂ =0,56, p ₃ =0,33
ЭБ+ВПГ 2, n (%)	1 (1,7%)	-	-	p ₁ =0,54, p ₂ =0,56
ВПГ 1 + ВПГ 2, n (%)	1 (1,7%)	-	1 (5%)	p ₁ =0,54, p ₂ =0,56
ВПГ 2 + ВПГ 6, n (%)	1 (1,7%)	-	-	p ₁ =0,36, p ₂ =0,13, p ₃ =1,0
ЭВ + ВПГ 2, n (%)	1 (1,7%)	-	1 (5%)	p ₁ =0,54, p ₂ =0,29
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	33 (55,9%)	7 (31,8%)	10 (50%)	p ₁ =0,04, p ₂ =0,55, p ₃ =0,23
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ + ВПГ 2 + ЭБ, n (%)	1 (1,7%)	1 (4,5%)	-	p ₁ =0,46, p ₂ =0,56, p ₃ =0,33
ЭВ + ВПГ 6 + ЭБ, n (%)	4 (6,8%)	1 (4,5%)	1 (5%)	p ₁ =0,71, p ₂ =0,78, p ₃ =0,94
ЭВ + ВПГ 2 + ВПГ 6, n (%)	1 (1,7%)	-	-	p ₁ =0,38, p ₂ =0,4

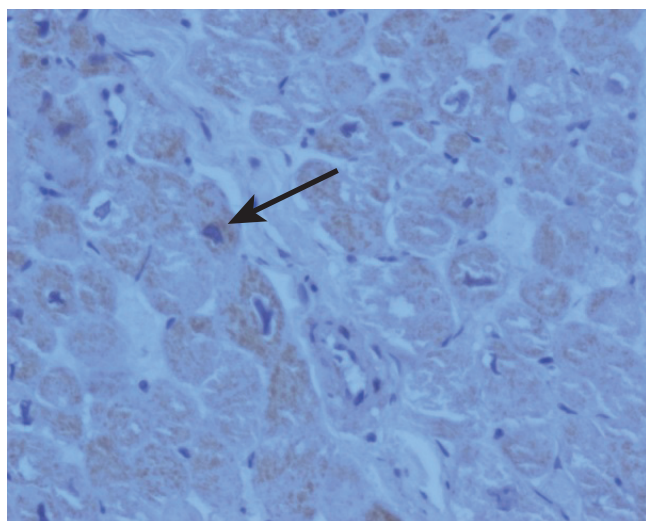
Примечание: p₁ — уровень различий между группой 1 и группой 2, p₂ — уровень различий между группой 1 и группой 3, p₃ — уровень различий между группой 2 и группой 3.

Сокращения: ВПГ 1, 2 и 6 — вирус простого герпеса 1, 2 и 6 типов, ЭВ — энтеровирус, ЭБ — вирус Эпштейн-Барра.

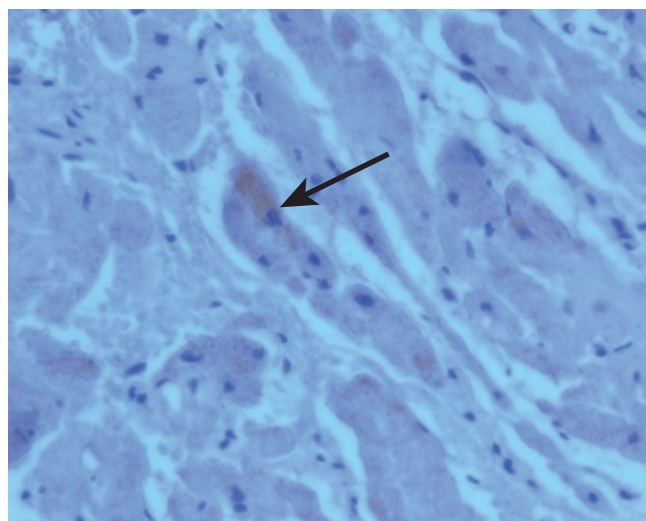
по частоте встречаемости фиброза, выраженность которого оценена от 2 до 5 баллов, выявлено не было. Статистически значимые различия отсутствовали и при сравнении групп по отдельным критериям оценки степени фиброзирования (табл. 4).

Согласно данным ИГИ у большинства пациентов была выявлена экспрессия антигенов одного или нескольких кардиотропных вирусов (табл. 5). Наибо-

лее часто встречаемыми оказались ЭВ (рис. 5) и антигены ВПГ 6 (рис. 6). Сочетание экспрессии антигенов двух вышеупомянутых вирусов достоверно чаще регистрировалось в группе 1 (55,9%), чем группе 2 (31,8%; p=0,04). В отношении экспрессии остальных вирусных антигенов и их комбинаций достоверных различий не выявлено (табл. 5). Однако отсутствие экспрессии вирусных антигенов в группе 1 (6,8%)

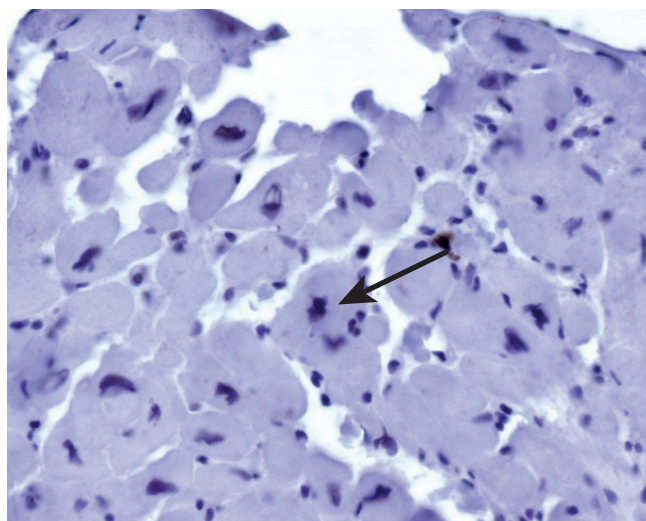


А

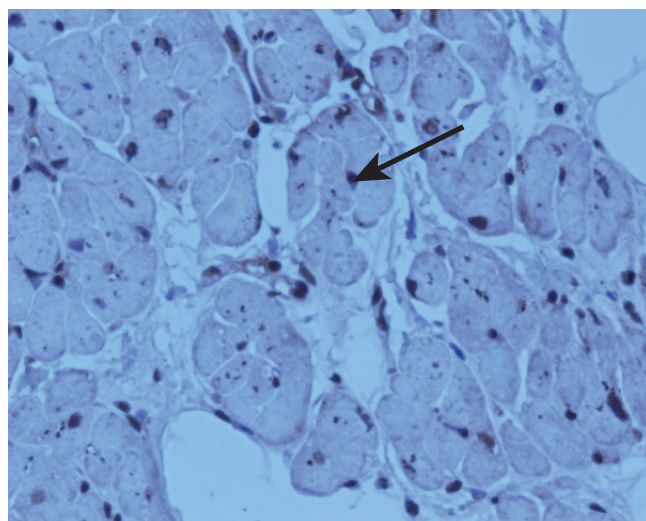


Б

Рис. 5. Результаты иммуногистохимического исследования. А, Б — экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в миокарде. ИГХ исследование, моноклональные мышинные антитела, х400.



А



Б

Рис. 6. Результаты иммуногистохимического исследования. А, Б — экспрессия антигенов вируса герпеса 6 типа в миокарде. ИГХ исследование, моноклональные кроличьи антитела, х400.

регистрировалось достоверно реже, чем в группе 2 (27,3%; $p=0,005$) и группе 3 (25%; $p=0,01$).

Согласно анализу средних рангов Крускала-Уолиса выраженность экспрессии антигенов ВПГ 6 в группе 1 была выше ($MR=56,9$), чем в группе 2 ($MR=40,3$) и группе 3 ($MR=45,4$) с достоверной разницей ($p=0,035$). При этом при сравнении межгрупповых различий между группой 1 и группой 2 выявлена тенденция к различию ($p=0,069$). В отношении остальных вирусов значимых статистических различий не получено (табл. 5).

В группе 1 выраженность некроза/дегенерации миоцитов коррелировала с экспрессией ЭВ (Spearman Rank =0,30, $P=0,02$), выраженность интерстициального воспаления коррелировала с экспрессией антигенов вируса ЭВ (Spearman Rank =0,36, $P=0,004$),

а наличие поражения эндокарда — с выраженностью экспрессии антигена ВПГ 6 (Spearman Rank =0,29, $P=0,02$). В группе 2 наличие субэндокардиального фиброза коррелировало с экспрессией антигенов ВПГ 6 (Spearman Rank =0,53, $P=0,01$). В группе 3 выраженность некроза/дегенерации миоцитов коррелирует с наличием субэндокардиального фиброза (Spearman Rank =0,55, $P=0,01$) и с экспрессией ЭВ антигена VP1 (Spearman Rank =0,49, $P=0,02$). Наличие субэндокардиального фиброза коррелировало с выраженностью экспрессии антигенов ВПГ 6 (Spearman Rank =0,59, $P=0,006$) и ЭВ (Spearman Rank =0,48, $P=0,03$). Кроме того, с выраженностью экспрессии антигенов ВПГ 6 (Spearman Rank =0,73, $P=0,0002$) и ЭВ (Spearman Rank =0,57, $P=0,009$) коррелировала степень выраженности фиброза (Staging).

Обсуждение

Согласно данным литературы, частота встречаемости воспалительных заболеваний варьирует в зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [13]. Из-за большого многообразия вариантов течения, стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов, распространённость миокардита серьезно недооценивается. Также достоверно известно, что частота возникновения миокардитов составляет от 20 до 30% от всех некоронарогенных заболеваний сердца, а у лиц, умерших до 35 лет от неустановленных причин, при аутопсии миокардит обнаруживается в 42% случаев [14]. В нашем исследовании из 101 пациента с единственным признаком заболевания сердца в виде ФП, гистологические критерии АЛМ выявлены у 39 человек (38,6%). Стоит отметить, что почти у всех пациентов воспалительные изменения были ассоциированы с наличием вирусных антигенов в миокарде. Причин развития воспалительных изменений миокарда может быть множество, но согласно изученной литературе, вирусы являются наиболее частой [7]. У остальных пациентов выявлена инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками, количество которых было недостаточно для постановки диагноза миокардита, что может являться признаками утихающего воспалительного процесса. С другой стороны, не исключено, что ФП может индуцировать воспаление в миокарде. Ряд работ показал, что ФП ассоциирована с маркерами системного воспаления [15]. Тем не менее, все авторы сходятся в одном: воспаление является ФР развития ФП, а также снижения эффективности проводимого оперативного лечения [16].

Согласно полученным данным, наличие АЛМ и вирусной инфекции различного характера не влияло на развитие рецидивов в течение 12 мес. Общая эффективность при этом составила 58,4%. Также получены данные, что воспалительный процесс и наличие вирусных антигенов в миокарде, особенно, ВПГ б и ЭВ, положительно коррелируют с выраженностью фиброзных изменений, в большинстве случаев приводили к развитию распространённого фиброза миокарда. Воспалительные изменения, протекающие в предсердиях, с одной стороны, менее опасны и не могут являться первичной причиной внезапной кардиальной смерти или сердечной недостаточности, а, с другой стороны, возможности их диагностики ограничены. В то же время предсердия в сравнении с желудочками более уязвимы в отношении фиброза и разрастания соединительной ткани, ввиду меньшей массы миокарда, что в итоге приводит

к анизотропности распространения возбуждения и появления предсердных тахикардий [17].

Известно, что фиброз миокарда является независимым ФР развития рецидива ФП и прогрессирования течения заболевания, т.к. приводит к структурному ремоделированию миокарда, и как следствие развитию и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после проведенного интервенционного лечения. К развитию фиброза приводят любые структурные заболевания сердца, а также воспалительные процессы, в т.ч. аутоиммунного характера [17]. Как и в нашем исследовании, с фиброзом ассоциируется неэффективность катетерного лечения, а его наличие, в свою очередь, имеет корреляции с наличием воспалительного процесса и вирусных антигенов в миокарде.

Несмотря на то, что у большинства пациентов критерии миокардита не были обнаружены, в миокарде присутствовали иммунокомпетентные клетки, имеющие иммунофенотип CD45+ и CD68+, влияние которых на эффективность катетерного лечения до конца не ясно. Известно, что макрофаги (CD68+ клетки), являясь основными эффекторными клетками системы врожденного иммунитета, регулируют развитие воспалительного ответа и фиброза, могут поддерживать хроническое субклиническое воспаление, участвуют в развитии аутоиммунных реакций. Ввиду этого имеется смысл продолжить изучение влияния CD68+ и других иммунокомпетентных клеток на развитие фиброза миокарда у пациентов с ФП и клинический результат проводимого лечения. Поскольку все процессы в живом организме способны изменяться с течением времени и под воздействием различных факторов, необходимо исследовать влияние динамики гистологических изменений на эффективность катетерного лечения.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что сами по себе воспалительные изменения и вирусная инфекция не являются ФР развития рецидива аритмии. Основным ФР являлась начальная стадия фиброза. В то же время нами выявлены положительные корреляционные связи между выраженностью фиброзных, воспалительных изменений и наличием вирусных антигенов, что может свидетельствовать о существенном вкладе воспаления в развитие фиброза у пациентов с ФП.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT/Eur. *Heart J.* 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw313.
2. Ardasev AV, Zhelyakov EG, Dolgushina EA, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation by pulmonary vein isolation and anatomical modification of the arrhythmia substrate. *Kardiologija.* 2008;12:41-8. (In Russ.) Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А. и др. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. *Кардиология.* 2008;12:41-8.
3. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1715-23. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
4. Calkins P, Reynolds M, Spector P. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation. Arrhythmias Electrophysiology.* 2009;2:349-61. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789.
5. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-4. doi:10.1161/01.cir.96.4.1180.
6. Rogovskaya Y, Botalov R, Ryabov V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis. *Advanced Materials Research.* 2015;1085:447-52. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447.
7. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur. Heart J.* 2011;32:897-903. doi:10.1093/eurheartj/ehq493.
8. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(5):13-22. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал.* 2014;(5):13-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.
9. Tereshchenko SN, Arutyunov GP, Gilyarevskiy RS, et al. Myocarditis: clinical guidelines. Moscow. 2016; p. 57. (In Russ.) Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р. и др. Миокардиты: клинические рекомендации. Москва. 2016; 57 с.
10. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eurasian Heart Journal.* 2013;34:2636-48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
11. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol.* 1996;12:935-43.
12. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Failure Reviews.* 2013;18(6):673-81. doi:10.1007/s10741-012-9355-6.
13. Kyto V, Sipila J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart.* 2013;99(22):1681-4. doi:10.1136/heartjnl-2013-304449.
14. Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: M. Sekiguchi, E. G. Olsen (eds). *Cardiomyopathy: clinical, pathological and theoretical aspects.* Baltimore, USA: University Park Press. 1988;217-25. doi:10.1093/eurheartj/ehm456.
15. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2005;95:567-764. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
16. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006-10. doi:10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
17. Batalov RE, Rogovskaya YuV, Ryabov VV, et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;12:116. (In Russ.) Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В. и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;12:116. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.