

**Взаимосвязь морфологических изменений в миокарде и эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий**Калемберг Е. Н.<sup>1</sup>, Давтян К. В.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>2</sup>, Коган Е. А.<sup>2</sup>, Топчян А. Г.<sup>1</sup>, Харлап М. С.<sup>1</sup>, Брутян А. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить взаимосвязь между морфологическими изменениями и сопутствующей патологией у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и выявить морфологические предикторы возврата ФП у пациентов с устойчивой изоляцией мышечных муфт легочных вен (ЛВ) после катетерного вмешательства (предикторы не-венозависимой ФП).

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 54 пациента с пароксизмальной и персистирующей формой ФП без грубой структурной патологии сердца, которым проводилась операция криобаллонной абляции устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора электрокардиограммы (Medtronic Reveal XT) и взятием биопсии эндокарда и миокарда из межпредсердной и межжелудочковой перегородок (МЖП). Пациенты наблюдались в течение 12 мес. с графиком визитов 3, 6, 12 мес. Пациенты с установленным рецидивом ФП были направлены на повторную процедуру катетерного лечения ФП, в ходе которого оценивалась устойчивость изоляции мышечных муфт ЛВ. После повторного вмешательства наблюдение продолжалось с прежним графиком. В результате клинического наблюдения пациенты были разделены на две группы: пациенты без рецидива ФП и пациенты с рецидивом ФП после двух катетерных вмешательств.

**Результаты.** В биоптатах из МЖП критерии морфологического диагноза миокардита выявлены у 70% больных (n=34). Те или иные морфологические изменения выявлялись у всех пациентов. Наиболее часто это были гипертрофия кардиомиоцитов — 98,1% (n=52), полосы пересокращения миокарда — 77,4% (n=41), лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция 14-ю и более клетками — 75,5% (n=40). У больных с персистирующей формой ФП достоверно чаще выявлялось набухание эндотелия сосудов (55% vs 45%, p=0,022). Единственным морфологическим параметром, показавшим статистически достоверную ассоциацию с рецидивом ФП (p=0,03), стал отек интерстиция.

**Заключение.** У больных с ФП без грубой структурной патологии сердца отдельные морфологические изменения в миокарде предсердий и желудочков выявляются в 100% случаев. Преобладающим морфологическим диагнозом является миокардит. Выявлен морфологический признак активности воспаления, ассоциированный с развитием не-венозависимой ФП — отек интерстиция. Необходимы дальнейшие исследования дооперационной диагностики для выявления пациентов с не-венозависимой ФП, что позволит увеличить эффективность катетерного лечения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, биопсия миокарда, миокардит, криобаллонная абляция.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** NCT03587181.P. (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Калемберг Е. Н.\* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Давтян К. В. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, руководитель отдела нарушений сердечного ритм и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-1775-3060, Топчян А. Г. — к.м.н., врач-кардиолог, н.с. отдела нарушений сердечного ритм и проводимости, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Харлап М. С. — к.м.н., врач-кардиолог, в.н.с. отдела нарушений сердечного ритм и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Брутян А. А. — врач РХМДЛ, ORCID: 0000-0003-4408-3592.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
elena.n.tsareva@gmail.com

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ЛВ — легочные вены, КБА — криобаллонная абляция, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 11.01.2021

**Рецензия получена** 11.02.2021

**Принята к публикации** 15.02.2021



**Для цитирования:** Калемберг Е. Н., Давтян К. В., Благова О. В., Коган Е. А., Топчян А. Г., Харлап М. С., Брутян А. А. Взаимосвязь морфологических изменений в миокарде и эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4283. doi:10.15829/1560-4071-2021-4283

**Myocardial morphological changes and pulmonary vein catheter ablation efficacy in patients with atrial fibrillation**Kalemberg E. N.<sup>1</sup>, Davtyan K. V.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>2</sup>, Kogan E. A.<sup>2</sup>, Topchyan A. G.<sup>1</sup>, Kharlap M. S.<sup>1</sup>, Brutyan A. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the association between morphological changes and comorbidities and atrial fibrillation (AF) catheter ablation efficacy, and to evaluate morphological predictors of AF recurrence in patients with durable pulmonary vein isolation (PVI) after catheter intervention.

**Material and methods.** Fifty-four patients with paroxysmal/persistent AF without severe structural heart disease were enrolled in this study who underwent primary pulmonary vein cryoballoon ablation (CBA) with simultaneous implantation of an electrocardiogram loop recorder (Medtronic Reveal XT) and interatrial/interventricular septum biopsy. The follow-up duration was 12 months with

scheduled 3, 6 and 12 month visits. Patients with recurrent AF were referred for redo procedure, where the PVI durability was assessed. The follow-up duration after the second procedure was also 12 months. The patients were divided into two groups: patients without recurrent AF and patients with recurrent AF after two catheter interventions.

**Results.** In interatrial septum biopsy samples we found the morphological criteria of myocarditis in 70% of the patients (n=34). Individual morphological changes were detected in all patients. The most common types were cardiomyocyte hypertrophy — 98,1% (n= 52), overcrossing of cardiomyocytes — 77,4% (n=41)

and lymphohistiocytic infiltration of the interstitium by more than 14 cells — 75,5% (n=40). Patients with persistent AF were significantly more likely to have endothelial cell swelling (55% vs 45%, p=0,022). Interstitial tissue edema was the only morphological parameter significantly associated with AF recurrence (p=0,03).

**Conclusion.** In patients with AF and no structural heart disease who underwent drug-resistant AF cryoballoon ablation, morphological changes in the myocardium of the atria and ventricles are detected in 100% of cases. The predominant biopsy diagnosis is myocarditis. Morphological signs of the inflammatory process activity, as interstitial tissue edema are associated with the high incidence of non-venous AF. Further preoperative evaluation is needed to identify patients with non-venous atrial fibrillation, which will increase the effectiveness of interventional approach.

**Keywords:** atrial fibrillation, myocardial biopsy, myocarditis, cryoballoon ablation.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** NCT03587181.P. (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Kalemberg E. N.\* ORCID: 0000-0001-7199-0353, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Kogan E. A. ORCID: 0000-0003-1775-3060, Topchyan A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Brutyan A. A. ORCID: 0000-0003-4408-3592.

\*Corresponding author: elena.n.tsareva@gmail.com

**Received:** 11.01.2021 **Revision Received:** 11.02.2021 **Accepted:** 15.02.2021

**For citation:** Kalemberg E. N., Davtyan K. V., Blagova O. V., Kogan E. A., Topchyan A. G., Kharlap M. S., Brutyan A. A. Myocardial morphological changes and pulmonary vein catheter ablation efficacy in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4283. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4283

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и встречается у 1,5% людей в популяции [1]. До настоящего времени генез этой аритмии остается не до конца изученным. По современным представлениям, аритмогенез при ФП является многофакторным. Продолжается разработка новых теорий, объясняющих происхождение высокочастотных эктопических очагов не только в области устьев легочных вен (ЛВ) [2], но и в миокарде предсердий. Объектом изучения одной из теорий аритмогенеза при ФП является воспалительный процесс и его роль в происхождении и поддержании ФП [3, 4].

На сегодняшний день не выявлено каких-либо конкретных лабораторных или инструментальных предикторов, предсказывающих развитие “не-венозависимой ФП” в результате воспалительного процесса, хотя возможность миокардита у больных с ФП в отдельных работах подтверждена морфологически [4-7]. В связи с этим не существует медикаментозных, терапевтических опций, обладающих доказательной базой, для лечения таких пациентов. В то же время существующие данные свидетельствуют о потенциальной роли самой ФП в запуске воспалительного процесса в миокарде предсердия, что может способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу порочного круга “ФП порождает ФП” [8]. Кроме того, ряд сопутствующих заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения и поддержания ФП (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение), в свою очередь, могут косвенно или напрямую участвовать в воспалительной реакции миокарда предсердий.

В нашем исследовании уникальной является оценка нарушений ритма при помощи петлевых регистраторов электрокардиограммы (ЭКГ). Данный метод наблюдения позволил выявить всех пациентов с рецидивами ФП, в т.ч. тех, которые имели асимптомные рецидивы. Этот сегмент пациентов в боль-

шинстве исследований попадает в группу здоровых, что, на наш взгляд, искажает истинную картину. Оценка морфологических изменений и непрерывный мониторинг ЭКГ после криобаллонной абляции (КБА) позволяет провести анализ предикторов для выявления не-венозависимой ФП.

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи между морфологическими изменениями и сопутствующей патологией у пациентов с ФП и выявление морфологических предикторов возврата ФП у пациентов с устойчивой изоляцией мышечных муфт ЛВ после катетерного вмешательства (предикторы не-венозависимой ФП).

## Материал и методы

После прохождения локального этического комитета исследование было зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT03587181.P.

Данная работа является проспективной, наблюдательной. В исследование последовательно включались пациенты с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, которым была показана первичная изоляция мышечных муфт ЛВ согласно клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов (2017г).

В исследование не включались пациенты с некомпенсированной сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нестабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, системные заболевания в фазе обострения и т.д.), а также имеющие грубую структурную патологию сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): левое предсердие >50 мм, тромбоз камер сердца, митральную регургитацию 3 степени и выше, фракцию выброса левого желудочка <40%, гипертрофию миокарда >14 мм.

Начало включения пациентов — 2017г, окончание — 2019г.

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика больных,**  
**включенных в исследование**

Характеристика (переменная)	Средние значения
Возраст, лет	57,19±9,99
Пол мужской, % (n)	56 (30)
Возраст манифестации аритмии, лет	51,70±10,40
Форма ФП — пароксизмальная, % (n)	87% (47)
Длительность анамнеза ФП, лет	5,00 [2,25-7,00]
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы	2,00 [1,00-3,00]
HASBLED, баллы	1,00 [0,00-2,00]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,15±4,89
Ожирение, ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , % (n)	44% (22)
Левое предсердие, мм	40,78±4,12
Фракция выброса левого желудочка, %	64,00 [61,00-67,00]
Конечный диастолический размер, мм	50,21±5,26
Артериальная гипертензия, % (n)	61% (33)
ИБС, % (n)	2% (1)
ОНМК, % (n)	2% (1)
Системные заболевания, % (n)	7% (4)
Сахарный диабет, % (n)	4% (2)

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий.

До включения все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был разработан в соответствии с критериями Хельсинской Декларации и был одобрен Независимым этическим комитетом центра.

**Характеристика больных, включенных в исследование.** Выборка составила 54 пациента (30 мужчин и 24 женщины) с пароксизмальной (n=47) и персистирующей формой (n=7) ФП и средним возрастом 57,2±9,9 лет. Подробная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Методы.** При включении пациентов в исследование проводились рутинные методы обследования для исключения острой патологии на момент планирующегося оперативного вмешательства: общий, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ крови на тиреотропный гормон, гастроскопия, чреспищеводная ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия.

Всем больным первично была выполнена КБА устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора ЭКГ (Medtronic Reveal XT) и взятием биопсии эндокарда и миокарда из межпредсердной (МПП) и межжелудочковой перегородок (МЖП). Биопсия выполнялась до КБА.

**Протокол выполнения биопсии из МПП.** Через систему доставки (SJM FastCath SR0 8,5 Fr) в полость правого предсердия проведены биопсийные щипцы Cordis Biopsy Forceps 7F 104 cm. Под ультразвуковым контролем (Siemens ACUSON AcuNav 10 Fr) из

верхней мышечной части МПП выполнен забор биопсийного материала.

**Протокол выполнения биопсии из МЖП.** Через систему доставки SJM FastCath SR0 8,5 Fr по проводнику 0,035in (PTFE) в правый желудочек вводился гид катетер Cordis MPA1 8F, через который проводились биопсийные щипцы Cordis Biopsy Forceps 7F 104 cm. Под рентген-контролем (RAO 30°, LAO 40°) производился забор биопсийного материала из нижней трети МЖП (1-2 участка).

Между выполнением забора биопсийного материала из МПП и МЖП производилась промывка биопсийных щипцов физиологическим раствором с визуальным контролем отсутствия остатков тканей.

Полученный материал помещался в забуференный формалин с последующей окраской гематоксилин-эозином по Ван Гизону и проведением морфологического исследования. Протокол анализа данных биопсии включал как описание отдельных морфологические изменения в эндо-, миокарде и строме (дистрофии, гипертрофии и некроза/лизиса кардиомиоцитов, полос сокращения миокарда, лимфогистиоцитарной инфильтрации, периваскулярного и перимускулярного склероза, отека интерстиция и др.), так и постановку морфологического диагноза (миокардит, эндокардит, липоматоз, постмиокардитический кардиосклероз и пр.). Диагноз активного и пограничного миокардита устанавливался в соответствии с Далласскими критериями. Все морфологические данные сопоставлялись с клиническими.

**Проспективное наблюдение.** После операции за пациентами продолжалось клиническое наблюдение в течение 1 года с графиком визитов через 3, 6 и 12 мес. с отслеживанием рецидивирования ФП по данным петлевого регистратора ЭКГ. Пациенты с выявленным рецидивированием ФП были направлены на повторное катетерное лечение с выполнением электрофизиологического исследования и верификации достигнутой изоляции ЛВ в ходе первой операции. Восемь больных отказались от повторного вмешательства по разным причинам и выбыли из исследования на этом этапе. Остальным пациентам при выявлении прорывов в ЛВ выполнялась сегментарная радиочастотная абляция в местах несостоятельности изоляции (при наличии прорыва из ЛВ воздействий вне ЛВ не проводилось). С момента повторного вмешательства наблюдение вновь продолжалось в течение 1 года с графиком визитов 3, 6 и 12 мес.

В дальнейшем для выявления потенциальных предикторов не-венозависимой ФП по результатам клинического наблюдения больные были разделены на 2 группы: без рецидивов ФП (после 1 или 2 вмешательств) — 41 пациент, с рецидивами ФП после 2 вмешательств, либо с рецидивами ФП после 1 вмешательства с верифицированной в ходе второй процедуры изоляцией устья ЛВ — 5 пациентов.

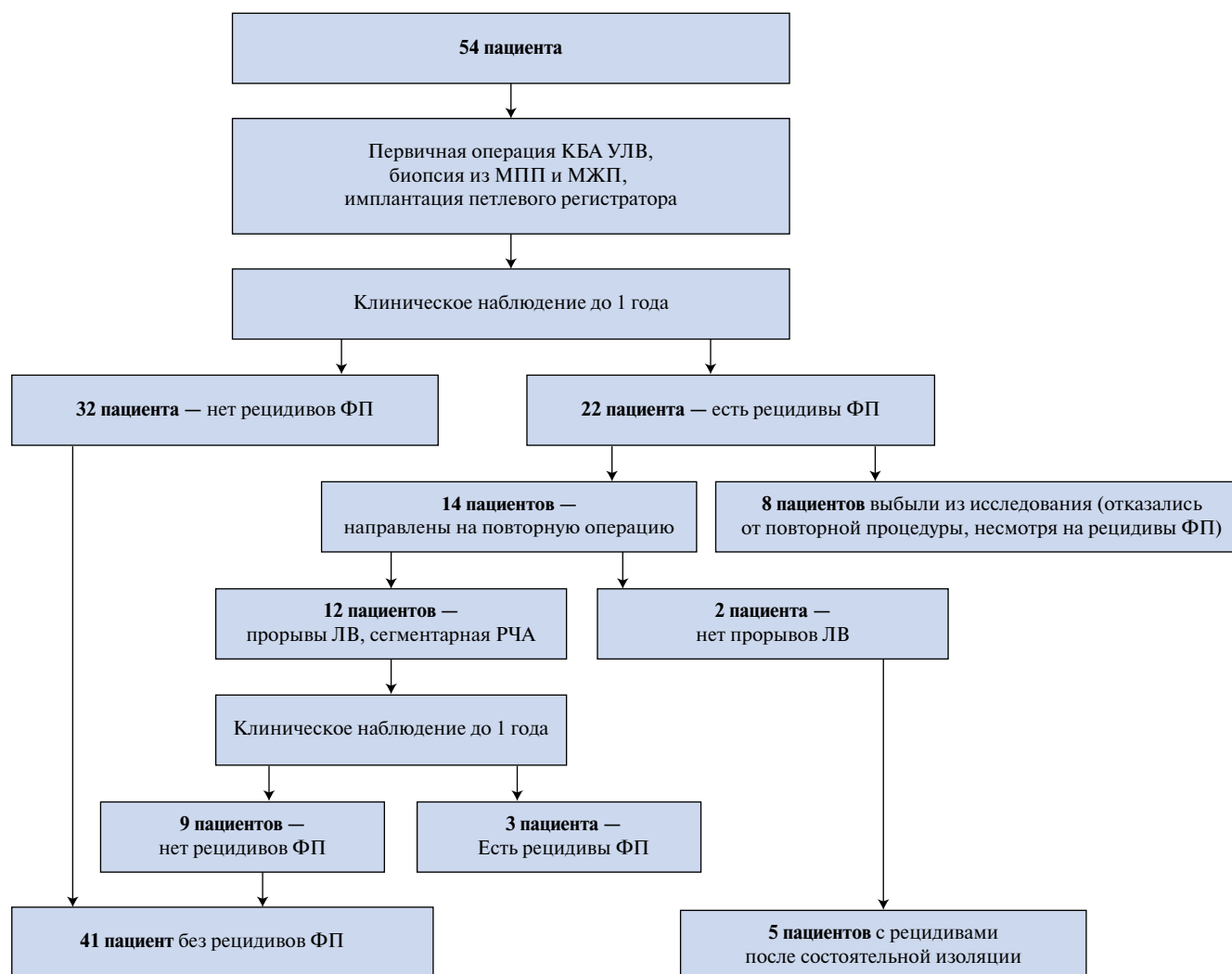


Рис. 1. Графическое отображение дизайна исследования.

**Сокращения:** КБА УЛВ — криобаллонная абляция устьев легочных вен, ЛВ — легочные вены, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Моментом окончания наблюдения считались наступление 12 мес. периода наблюдения без рецидивирования ФП после 1 либо 2 вмешательств, рецидивирование ФП с верификацией изоляции ЛВ на повторной процедуре, рецидивирование ФП после второй процедуры не менее чем через 3 мес. после операции (после слепого периода). Графический дизайн исследования отображен на рисунке 1.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с помощью программы R v. 3.6.1.

Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение, стандартное отклонение или медиана с межквартильным размахом, а для их сравнения применялись t критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), для их сравнения

использовался  $\chi^2$ -критерий Пирсона, точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между морфологическими изменениями и клиническими характеристиками рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Однофакторный регрессионный анализ был использован для выявления предикторов рецидивирования ФП у пациентов с устойчивой изоляцией ЛВ (т.е. предикторов невеннозависимой ФП). Для оценки влияния морфологических показателей на рецидив ФП были построены кривые Каплана-Мейера и выполнялся лог-ранг тест для их сравнения. Различия считались статистически значимыми при значении двухстороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

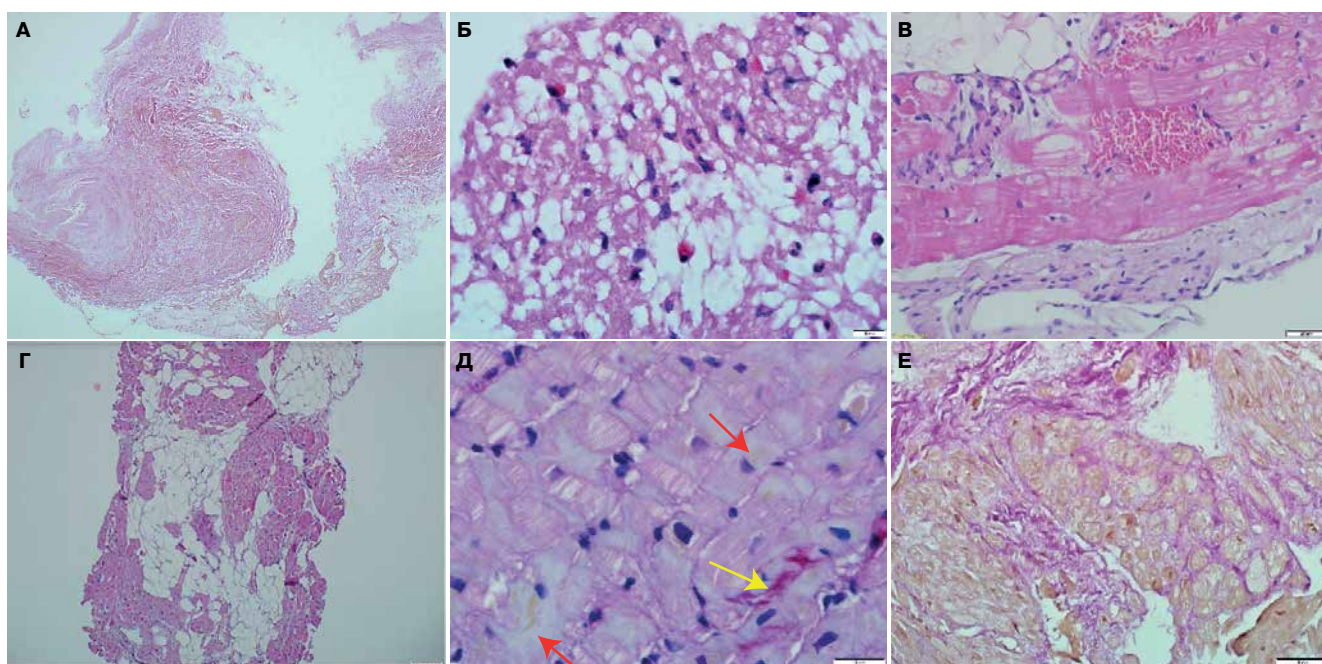
### Биопсия МПП

При анализе биоптатов МПП мы столкнулись с проблемой непрезентативности материала, т.к.





**Рис. 2.** Частота распространности отдельных морфологических изменений в биоптатах МЖП у больных с ФП.



**Рис. 3.** Морфологические изменения в миокарде МПП и МЖП у больных с ФП.

**Примечание:** окраска гематоксилин-эозином (Б, В, Г, Д) и по Ван Гизону (А, Е). Увеличение 10 мкм. **А** — биоптат межпредсердной перегородки с массивным фиброзом (миокард не представлен). **Б-Е** — биоптаты межжелудочковой перегородки. **Б** — набухание эндотелия, инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами (эозинофильный эндокардит); **В** — лизис ядер в отдельных кардиомиоцитах, инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами >14 клеток на 1 мм<sup>2</sup> (активный лимфоцитарный миоэндокардит); **Г** — фиброзно-жировое замещение миокарда с площадью интрамиокардиальной жира ~50% биоптата, единичные лимфогистиоцитарные инфильтраты (картина АДПЖ с пограничным миокардитом); **Д** — отек интерстиция, исчезновение поперечной исчерченности и липофусцин в кардиомиоцитах (красные стрелки), нежный перимускулярный склероз (желтая стрелка), единичные лимфогистиоцитарные элементы (пограничный лимфоцитарный миокардит), **Е** — перимускулярный и периваскулярный склероз (постмиокардитический кардиосклероз). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

у многих пациентов биоптат включал только кусочек фиброзной (мембранозной) части МПП. У 33 пациентов (61,1%) в биопсийном кусочке ткани полностью отсутствовал миокард, у 26 пациентов

(44,4%) — интерстиция, у 13 пациентов (24,1%) — эндокард и у 44 пациентов (81,5%) — микрососуды.

У оставшихся пациентов в миокарде наиболее часто встречались следующие изменения. Дистрофия,



Рис. 4. Частота морфологических диагнозов, поставленных по данным биопсии МЖП.

Сокращение: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка.

участки пересокращения и гипертрофия были выявлены у 14 (60,9%), 13 (56,5%) и 11 (47,8%) пациентов, соответственно. Некроз, миолиз и/или апоптоз отмечались у 7 пациентов (30,4%), еще у 7 пациентов было выявлено исчезновение ядер. Частота перинуклеарного цитолиза составила 19% (n=4). Наиболее частые изменения в эндокарде были склероз и субэндокардиальный фиброз, которые были выявлены у 11 и 8 пациентов, соответственно. Перимускулярный (n=14) и периваскулярный склероз, инфильтрация интерстиция 10-14 клетками (n=9), фиброз (n=8) были наиболее частыми находками в интерстиции. Анализ взаимосвязи между морфологическими изменениями МПП и рецидивов не-венозависимой ФП не выполнялся ввиду отсутствия должного количества репрезентативных биоптатов МПП (в основном в биоптат попадала фиброзная часть МПП).

#### Биопсия МЖП

*Общая характеристика морфологических изменений МЖП у больных с ФП.* Те или иные морфологические изменения в миокарде МЖП были выявлены у всех обследованных больных. Частота распространенности отдельных морфологических признаков представлена на рисунке 2, примеры морфологических изменений — на рисунке 3.

Из отдельных морфологических изменений в МЖП наиболее часто встречалась гипертрофия кардиомиоцитов (n=52, 98,1%). У 19 больных (35,2%) имелись признаки анабиоза кардиомиоцитов (некроз, миолиз, апоптоз) (рис. 3 В). Полосы пересокращения выявлены у 77,4% больных (n=41) (рис. 3 Д). Один из ключевых критериев воспалительного процесса — лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерсти-

ции >14 клеток на 1 мм<sup>2</sup> — выявлен в 75,5% случаев (n=40) (рис. 3 Б-Д). В 64,8% случаев (n=35) встречался перимускулярный склероз интерстиция (рис. 3 Е), в 58,5% случаев (n=33) — периваскулярный. В 62,3% (n=33) выявлен склероз эндокарда. У 23 пациентов (43,4%) в кардиомиоцитах обнаружен липофусцин (рис. 3 Д). У 9 больных (17%) выявлялся отек интерстиция. У 36 пациентов (67%) в биоптатах выявлена 1-я степень фиброза, у 18 (33%) — 2-я степень фиброза.

Результаты морфологической диагностики представлены на рисунке 4. При анализе биоптатов МЖП у 38 из 54 пациентов (70%) были выявлены морфологические критерии миокардита: у 18 больных он был активным лимфоцитарным (рис. 3 Б), у 19 — пограничным лимфоцитарным (рис. 3 Д), у 1 — активным эозинофильным (морфологические данные позволили предполагать эндомиокардит Леффлера) (рис. 3 Б). Еще у 5 пациентов миокардит сочетался с эозинофильным эндокардитом. У 2 больных морфологическая картина соответствовала критериям аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) в сочетании с пограничным лимфоцитарным миокардитом (3,7%) (рис. 3 Г). В одном случае была выявлена картина ревмокардита (1,8%). Еще в 3 случаях (5,5%) обнаруженные изменения (в частности, перимускулярный и периваскулярный склероз, дистрофия кардиомиоцитов) позволили говорить о постмиокардитическом кардиосклерозе без признаков активного воспаления (рис. 3 Е). Не так редко обнаруживались фибролипоматоз (7,4%, n=4), либо изолированный липоматоз (3,7%, n=2), которые не укладывались в критерии АДПЖ (были выраже-

Таблица 2

## Корреляция между формой ФП и некоторыми морфологическими параметрами

Морфологический параметр	Абсолютное число больных с пароксизмальной ФП	Абсолютное число больных с персистирующей ФП	P value
Набухание эндотелия сосудов	19	6	0,023
Липофусцин в кардиомиоцитах	18	5	0,074
Перимускулярный склероз интерстиция	29	6	0,085

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

## Взаимосвязь между отдельными морфологическими изменениями, наличием миокардита и сопутствующими заболеваниями

Морфологические показатели/диагнозы, % (n)	ГБ есть	ГБ нет	Значение р	Ожирение есть	Ожирение нет	Значение р
Гипертрофия КМЦ	Да 96% (24)	100% (1)	1	94% (16)	100% (24)	1
	Нет 4% (1)	0 (0)		6% (1)	0% (0)	
Полосы пересокращения в КМЦ	Да 72% (18)	75% (15)	1	82% (14)	62% (15)	1
	Нет 28% (7)	25% (5)		18% (3)	38% (9)	
Лимфогистиоцитарная инфильтрация (14 и более клеток)	Да 64% (16)	85% (17)	1	71% (12)	79% (19)	1
	Нет 36% (9)	15% (3)		29% (5)	21% (5)	
Дистрофия КМЦ	Да 60% (15)	70% (14)	1	47% (8)	71% (17)	1
	Нет 40% (10)	30% (6)		53% (9)	29% (7)	
Перимускулярный склероз интерстиция	Да 64% (16)	60% (12)	1	65% (11)	62% (15)	1
	Нет 36% (9)	40% (8)		35% (6)	38% (9)	
Склероз эндокарда	Да 56% (14)	65% (13)	1	65% (11)	58% (14)	1
	Нет 44% (11)	7% (35)		35% (6)	42% (10)	
Исчезновение/лизис ядер КМЦ	Да 52% (13)	70% (14)	1	59% (10)	58% (14)	1
	Нет 48% (12)	30% (6)		41% (7)	42% (10)	
Периваскулярный склероз интерстиция	Да 56% (14)	60% (12)	1	53% (9)	62% (15)	1
	Нет 44% (11)	40% (8)		47% (8)	38% (9)	
Набухание эндотелия сосудов	Да 52% (11)	53% (10)	1	40% (6)	59% (13)	1
	Нет 48% (10)	47% (9)		60% (9)	41% (9)	
Отек интерстиция	Да 16% (4)	10% (2)	1	12% (2)	21% (5)	1
	Нет 84% (21)	90% (18)		88% (15)	79% (19)	
Липофусцин в КМЦ	Да 48% (12)	30% (6)	1	47% (8)	29% (7)	1
	Нет 25% (13)	70% (14)		53% (9)	71% (17)	
Миокардит	Да 58% (15)	90% (18)	0,65	72% (13)	75% (18)	1
	Нет 42% (11)	10% (2)		28% (28)	25% (6)	

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, КМЦ — кардиомиоциты.

ны в меньшей степени) и также позволяли предполагать перенесенный миокардит. На диаграмме они представлены как отдельная нозология, поскольку не укладываются в рамки других заболеваний, однако, по сути, таковой не являются. Наконец, у единичных больных (по 1,8%) выявлены признаки алкогольной, постлучевой кардиомиопатии, реактивного воспаления, “стареющего сердца”.

**Клинические характеристики пациентов и данные биопсии.** При анализе взаимосвязи между клиническими показателями и отдельными морфологическими признаками установлено, что набухание эндотелия сосудов у больных с персистирующей формой ФП встречается достоверно чаще, чем с пароксизмальной ФП (55% vs 45%,  $p=0,022$ , таблица 2).

Из сопутствующих заболеваний ассоциация с морфологическими изменениями анализировалась только для гипертонии и ожирения, с учетом их высокой распространенности у включенных в исследование пациентов. Статистически достоверных взаимосвязей между этими заболеваниями, отдельными морфологическими параметрами и наличием миокардита не выявлено. Результаты представлены в таблице 3.

Сопоставление поставленного при биопсии морфологического диагноза (в первую очередь наличия или отсутствия миокардита) с особенностями течения ФП показало, что возраст больных с миокардитом оказался достоверно меньше, чем возраст пациентов с иной этиологией ФП ( $55,0 \pm 10,4$  vs  $62,3 \pm 6,7$ ,  $p<0,05$ ), при этом сама аритмия также начиналась

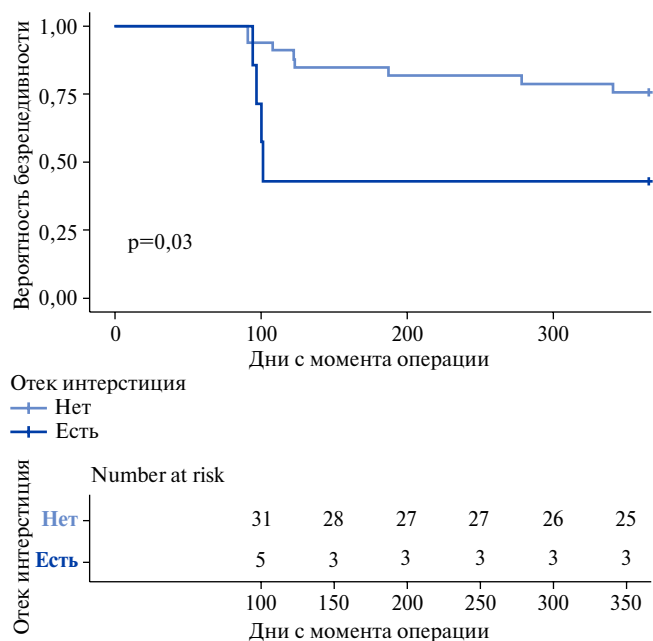


Рис. 5. Оценка влияния морфологического параметра “отек интерстиция” на вероятность отсутствия рецидива ФП у пациентов после изоляции ЛВ.

в более молодом возрасте ( $49,6 \pm 10,3$  vs  $56,6 \pm 9,1$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверной корреляции с определенной формой ФП (пароксизмальной или персистирующей) выявлено не было.

**Предикторы не-венозависимой ФП.** Единственным морфологическим параметром, который был достоверно ассоциирован с рецидивом ФП ( $p = 0,03$ ) у пациентов с устойчиво изолированными мышечными муфтами ЛВ, оказался отек интерстиция (рис. 5). Учитывая малый объем группы с рецидивом ФП в условиях устойчивой изоляции устьев ЛВ, проведение многофакторного анализа не представлялось целесообразным. Остальные морфологические параметры не показали прогностической значимости в отношении возврата ФП у пациентов с достигнутой изоляцией ЛВ.

В то же время частота рецидивирования ФП в “слепой” период составила 39,5% у больных с морфологически диагностированным миокардитом и лишь 18,8% у больных без миокардита. Эти различия в данном исследовании не достигли степени достоверности, однако они могут указывать на патогенетическую роль миокардита не только в развитии ФП в более раннем возрасте, но и в ее резистентности к лечению у больных без грубой структурно-функциональной патологии сердца как одного из механизмов развития ФП у этой группы пациентов.

### Обсуждение

Основной целью настоящей работы было проверить гипотезу о предполагаемой роли воспалительных и фиброзных процессов в миокарде (в первую

очередь, в рамках латентного хронического миокардита) в развитии и поддержании рецидивирующей ФП, а также верифицировать прогностическое влияние морфологических изменений на сохранение у пациентов ФП, несмотря на достижение изоляции устьев ЛВ. Другими словами, проводился поиск морфологических предикторов безуспешности одной лишь изоляции ЛВ в катетерном лечении ФП.

Потребность изучения данных гипотез сформировалась ввиду наличия значительного количества данных о влиянии воспалительных процессов на возникновение и поддержание ФП. В качестве ключевого механизма необратимости ФП рассматривается фиброзное замещение кардиомиоцитов предсердий [4]. В то же время у больных без грубых структурных изменений сердца неоднократно выявляли и сохраняющее активность воспаление: лимфоноуклеарные инфильтраты и очаги некроза в миокарде предсердий, которых не было у лиц без аритмии [5].

В эталонном исследовании Frustaci A, et al. у больных с идиопатической устойчивой к лечению ФП был изучен предсердный субстрат ФП в сопоставлении с изменениями в биоптатах правого и левого желудочков: во всех биоптатах предсердий выявлены отклонения от нормы, которые у 66% больных соответствовали диагнозу миокардита [5]. Показано также соответствие признаков активного миокардита в биоптатах предсердий и желудочков, что позволяет опираться на данные биопсии желудочков, более доступной в клинической практике. По мнению авторов, воспалительный процесс в предсердном миокарде с высокой степенью вероятности являлся главной причиной предсердной тахикардии и ФП, что показали и результаты иммуносупрессивной терапии: у больных с выявленным и пролеченным миокардитом удалось добиться полного подавления аритмии [5].

В более позднем отечественном клинко-морфологическом исследовании у больных с так называемыми идиопатическими аритмиями (преимущественно ФП) частота выявления признаков различных форм миокардита составила 78,9%, что было обусловлено соответствующим отбором на процедуру пациентов с клинической вероятностью воспаления [6, 7]. Впервые было также проведено исследование вирусного генома в миокарде у подобных больных, частота его обнаружения оказалась невысокой (15%) в сравнении с более тяжелыми формами миокардита, результаты иммунологического обследования свидетельствовали о преимущественно иммунных механизмах воспаления. Это позволило в том или ином объеме провести иммуносупрессивную терапию, которая не дала полного антиаритмического эффекта, но позволила уменьшить бремя ФП, повысить эффект как медикаментозного, так и интервенционного лечения.



Как и в ранее проведенных исследованиях, в нашей работе выявлены различные морфологические изменения, указывающие в т.ч. на активный или пограничный миокардит у пациентов с ФП без грубых структурно-функциональных изменений сердца. Следует отметить, что в отличие от пациентов А. Frustaci, наши больные не могли быть в строгом смысле отнесены к категории пациентов с так называемой идиопатической ФП. У многих из них имелись те заболевания, которые в клинической практике считаются достаточными для появления ФП (гипертония, ожирение и пр.), однако не могут объяснить различий в течении ФП у клинически сходных больных — в частности, развитие рецидивов ФП при достигнутой изоляции устьев ЛВ. Миокардит клинически можно было подозревать лишь у отдельных пациентов, однако частота его обнаружения при биопсии многократно превзошла ожидания. Это совпадает с работой Баталова Р. Е. и др., которые также столкнулись с высокой частотой миокардита там, где ожидали увидеть скорее фиброз [9], в т.ч. у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и пр.

Затруднительным стало выделение четких корреляций морфологического диагноза и характера течения аритмии. Этот результат во многом представляется нам закономерным. По сути, и клинически, и морфологически исследованная когорта больных оказалась весьма однородной по наиболее важным для исследования признакам — характеру морфологических изменений (в тех или иных сочетаниях выявлены практически у 100% больных) и характеру течения аритмии, которая исходно отличалась высокой резистентностью к медикаментозному лечению (что и стало показанием к проведению КБА). Однако и внутри исследованной довольно однородной группы различия также имелись — у 5 пациентов возник рецидив ФП после КБА, который не мог быть объяснен отсутствием изоляции устьев ЛВ. Исходное морфологическое исследование позволило отчасти ответить на вопрос о причине неэффективности КБА — нами выявлена ее достоверная корреляция с наличием отека интерстиция, а также более высокая частота диагноза “миокардит” у больных с рецидивами ФВ в “слепом” периоде.

Отек интерстиция является одним из наиболее ярких признаков активного воспаления. В руководстве по патологической анатомии А. И. Струкова и В. В. Серова выделяется воспалительно-инфильтративный тип миокардита как один из основных вариантов миокардита, который “представлен серозным отеком и инфильтрацией стромы миокарда разнообразными клетками — нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками” [10] и во многих случаях рассматривается как синоним острого миокардита. Признаки отека могут

быть выявлены не только при магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением, но и при ЭхоКГ. В последнем случае изменения носят, как правило, диффузный характер, и в клинической картине преобладают признаки сердечной недостаточности. В то же время магнитно-резонансная томография как гораздо более чувствительный метод (в последнее время с этой целью начато применение позитронно-эмиссионной томографии) нередко выявляет именно локальные признаки отека, в т.ч. отека миокарда предсердий у больных с иммунными формами миокардита [11].

В нашем случае отек был выявлен у больных без грубых структурно-функциональных изменений сердца, что делает биопсию практически единственным методом постановки диагноза. Можно ожидать, что при увеличении количества либо некотором изменении контингента больных (возраст, процент вирус-положительных форм, характер сопутствующей патологии и пр.) свою прогностическую значимость покажут и другие признаки активности воспаления, а также собственно миокардит.

Главным практическим вопросом, на решение которого было направлено наше исследование, был вопрос “кого можно вылечить от ФП одной лишь изоляцией ЛВ?”. Очевидно, что устойчивость ФП сама по себе должна стать поводом для постановки вопроса о латентном миокардите. Несомненно, такой диагноз труден для клинической диагностики (по мнению авторов европейских рекомендаций по диагностике и лечению миокардитов, принципиально невозможен без выполнения эндомикардиальной биопсии). Второй практический вывод из представленных данных состоит в том, что обнаружение признаков активного миокардита (который частично или полностью обратим), в нашем случае — отека интерстиция, должно ставить вопрос о проведении терапии миокардита с целью повышения эффективности как медикаментозного, так и интервенционного антиаритмического лечения. Эта тема должна стать предметом дальнейших клинических исследований.

**Ограничения исследования.** Это одноцентровое исследование с небольшим размером выборки. Ввиду изначально небольшого объема выборки после завершения наблюдения сформировались разные по численности группы (41 vs 5). Отсутствие единого рекомендованного протокола эндомикардиальной биопсии МПП, техники по забору морфологического материала в связи с малым мировым опытом проведения также является ограничением исследования.

### Заключение

У больных без грубых структурно-функциональных изменений сердца, которым выполнялась КБА по поводу резистентной к медикаментозно-

му лечению ФП, те или иные морфологические изменения в миокарде предсердий и желудочков являются в 100% случаев. Преобладающим диагнозом по результатам биопсии является миокардит. Морфологические признаки активности воспаления (отек интерстиция) ассоциированы с развитием невеннозависимой ФП, что позволяет говорить о воспалении как об одной из значимых и потенциально курабельных причин недостаточной эффективности КБА у пациентов с ФП. У больных с морфологически верифицированным миокардитом ФП возникала в достоверно более молодом возрасте, недо-

но чаще отмечены рецидивы ФП в “слепой” период в сравнении с больными без миокардита (39,5% vs 18,8%). Проведение противовоспалительной (этиотропной и патогенетической) терапии у больных с воспалительным генезом ФП является перспективным путем повышения эффективности комплексного (в т.ч. интервенционного) лечения и требует продолжения исследований.

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

### Литература/References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;8:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
3. Morozova MP, Lukoshkova EV, Gavrilova SA. Some aspects of heart rate variability estimation in rats. *Russian Journal of Physiology*. 2015;3:291-307. (In Russ.) Морозова М.П., Лукошкова Е.В., Гаврилова С.А. Особенности оценки вариабельности ритма сердца у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;3:291-307.
4. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation; Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest*. 1991;100(2):303-6. doi:10.1378/chest.100.2.303.
5. Chimenti C, Russi M, Frustaci A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2010;64(3):177-83. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.017.
6. Blagova OV, Nedostup AV, Sulimov VA, et al. Idiopathic arrhythmias: possibilities of complex nosological diagnosis, and differentiated treatment. *Kardiologiya*. 2013;53(11):21-30. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Сулимов В.А. и др. Возможности биопсии миокарда в верификации диагноза миокардита у больных с “идиопатическими” аритмиями. *Кардиология*. 2013;53(11):21-30.
7. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Myocardial biopsy in “idiopathic” atrial fibrillation and other arrhythmias: nosological diagnosis, clinical and morphological parallels, and treatment. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2017;9(1):1414. doi:10.4022/jafib.1414.
8. Tsai F-C, Chang G-J, Hsu Y-J, et al. Proinflammatory gene expression in patients undergoing mitral valve surgery and maze ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1673-82.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.003.
9. 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 аблации. *Российский кардиологический журнал*. 2014;12:116. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
10. Strukov AI, Serov VV. Pathological anatomy. *Geotar-Media*, 2015, p. 362. (In Russ.) Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. ГЭОТАР-Медиа, 2015, 362 с. ISBN: 978-59704-3260-0.
11. Safiullina AA, Uskach TM, Zhirov IV, et al. Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis. *Ter archiv*. 2019;91(6):103-9. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Жиров И.В. и др. Миокард предсердий у пациентки с артериитом Такаюсу. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):103-9. doi:10.26442/00403660.2019.06.000047.