

**ШЕЛЕМЕХОВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ «ИДИОПАТИЧЕСКОЙ» ФОРМЫ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИНАМИКИ  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук Баталов Роман Ефимович

**Официальные оппоненты:**

**Давтян Карапет Воваевич** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нарушений ритма и проводимости сердца, руководитель

**Михайлов Евгений Николаевич** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт сердца и сосудов по научной работе, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, заместитель директора, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную форму. В частности, от 2,7 до 6,1 млн. взрослых американцев страдают ФП. В странах Европы число больных ФП превышает 6 млн. человек. Ожидается, что в связи с постарением населения в течение последующих 25 лет эти показатели увеличатся вдвое.

Причины увеличения распространенности ФП не известны. Это может быть объяснено такими факторами как увеличение средней продолжительности жизни, а, следовательно, увеличение количества населения старшей возрастной группы, а также повышением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, известно, что пациенты, у которых обнаружили ФП, имеют большие шансы избежать тяжелого осложнения – ишемического инсульта – если своевременно получают антикоагулянтную терапию. Остальные же пациенты, особенно, которые имеют бессимптомную форму ФП, ежедневно подвергаются огромному риску ишемической цереброваскулярной катастрофы. Выявление аритмии это всего лишь одна проблема, связанная с ФП.

Этиология и патогенез ФП остается не до конца изученными. Аритмия является либо симптомом, либо осложнением основного заболевания. Наиболее распространенными заболеваниями, которые могут привести к возникновению ФП в настоящее время принято считать гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), заболевания щитовидной железы, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, структурные генетические заболевания сердца (гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия), ревматизм.

Помимо вышеуказанных заболеваний, так же имеются факторы риска (ожирение, сахарный диабет, апноэ во сне, хроническая болезнь почек), которые в совокупности могут привести к развитию ФП. У части пациентов с наличием ФП не удается установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется «идиопатическая». Согласно современным рекомендациям, данный термин является условным, так как для выявления возможной причины требуется тщательное обследование пациентов. Немаловажное значение в развитии и поддержании аритмии имеют гистологические изменения в миокарде, в том числе и воспалительного характера. Ряд авторов называют воспаление нераспознанной причиной ФП

Другой, более сложной является проблема ее лечения. За годы изучения патогенеза ФП предложено множество вариантов медикаментозного, хирургического и интервенционного лечения. Такое многообразие методов возможно лишь в том случае, если ни один из этих подходов не обеспечивает стопроцентный успешный исход. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ФП является катетерная абляция. У истоков этой техники был М. Naïssaguerre, предложивший, в качестве устранения триггерного компонента ФП, изоляцию устьев легочных вен.

В дальнейшем изоляция дополнялась и другими радиочастотными воздействиями как в левом, так и правом предсердиях, однако до сих пор нетединого мнения по объему вмешательства у пациентов с ФП и какие факторы влияют на эффективность проводимого оперативного лечения.

В этой связи сохраняются и другие вопросы, которым до сих пор не уделено достаточно внимания, например, недостаточно данных о способах повышения эффективности катетерного лечения и о вкладе в итоговый результат интервенционного вмешательства раннее присутствующих гистологических изменений в миокарде, в том числе и воспалительного характера.

Кроме того, практически не изучался принцип отбора пациентов для проведения катетерного лечения на основании гистологической картины изменений миокарда. Ответам на эти вопросы и посвящено данное исследование.

### **Цель работы**

Оценить эффективность радиочастотной аблации у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий в зависимости от морфологических характеристик миокарда.

### **Задачи исследования**

1. Изучить гистологические изменения в миокарде, выявленных по данным эндомикардиальной биопсии, а также их динамику, у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий.

2. Определить уровни и оценить динамику маркеров воспаления (сердечный миозин-связывающий белок С, интерлейкин-33, стимулирующий фактор роста 2).

3. Изучить эффективность катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» формой ФП в зависимости от выявленных гистологических изменений в миокарде.

### **Научная новизна исследования**

В ходе исследования впервые изучена эффективность катетерной процедуры в лечении «идиопатической» формы фибрилляции у пациентов в зависимости от наличия воспалительных изменений в миокарде и их динамики, выявленных по данным эндомикардиальной биопсии.

Получены новые данные о влиянии воспалительного процесса и наличия вирусных антигенов в миокарде на эффективность катетерного лечения.

Впервые у больных с «идиопатической» формой ФП при эндомикардиальной биопсии обнаружено, что у всех больных имеются фиброзные изменения миокарда и диагностируется наличие вирусной инфекции, у 59,9% пациентов - признаки лимфоцитарной инфильтрации, и в 40,1% случаев - критерии активного лимфоцитарного миокардита.

Впервые показано, что эффективность катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» формой ФП не зависит от формы аритмии, наличия и отсутствия воспаления, фиброза, некроза кардиомиоцитов и вирусной инвазии.

Получены оригинальные данные о роли гиперэкспрессии интерлейкина 33 и растворимого ST2 в качестве предикторов рецидива аритмий после катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» формой ФП.

Результаты работы расширяют представления о распространенности и роли воспаления в миокарде у больных с «идиопатической» фибрилляцией предсердий, что является основанием для разработки новых подходов к лечению этого заболевания.

### **Практическая и теоретическая значимость исследования**

На основании проведенного исследования показано, что катетерное лечение пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий и выявленными по данным эндомикардиальной биопсии воспалительными изменениями в миокарде и вирусными антигенами является оправданным, обладает приемлемой эффективностью и позволяет повысить качество жизни пациентов.

Пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий без выявленного всеми доступными методами основного заболевания необходимо предполагать наличие хронического воспалительного процесса, вероятно, связанного с наличием антигенов кардиотропных вирусов, с целью определения тактики обследования и подготовки пациента к проведению катетерной аблации. Катетерная аблация не противопоказана пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий вне зависимости от наличия хронического лимфоцитарного миокардита и выявленных антигенов кардиотропных вирусов.

Во время проведения интервенционного вмешательства в рамках диагностического поиска основного заболевания целесообразно проводить эндомикардиальную биопсию у больных с «идиопатической» фибрилляцией предсердий с последующим гистологическим и иммуногистохимическими исследованиями.

Обнаружены новые лабораторные прогностические критерии рецидива аритмии при разных формах фибрилляции предсердий после катетерного лечения, что может быть использовано для стратификации пациентов по группам риска. Так, у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий перед выполнением РЧА целесообразно определять интерлейкин 33, а у пациентов с длительно персистирующей формой –

растворимый ST2, уровни которых  $>0,256$  пг/мл и  $>23,8$  нг/мл, соответственно, являются предикторами рецидива аритмии после операции.

#### **Методология и методы исследования**

Достоверность результатов исследования основана на большом количестве предварительно проанализированных больных (1789 пациентов с ФП), из которых были отобраны 114 больных, которые были включены в настоящее исследование. Всем этим пациентам выполнены высокотехнологичные методы обследования и лечения. Выбранные методы статистического анализа удовлетворяют требованиям, предъявляемым к оценке и анализу полученных данных в ходе проведенного исследования. В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были использованы труды отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения фибрилляции предсердий и гистологических изменений в миокарде, в том числе и воспалительного характера. В качестве основных методов исследования использовались: внутрисердечное электрофизиологическое исследование и катетерная абляция с использованием навигационной системы, эндомикардиальная биопсия с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, твердотельный иммуноферментный анализ периферической крови для определения уровней биохимических маркеров воспаления. Для оценки эффективности катетерной абляции применялись стандартные методы послеоперационного наблюдения (ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру через 1, 3, 6 и 12 месяцев).

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Радиочастотная антральная изоляция устьев легочных вен является эффективной процедурой при лечении «идиопатической» формы фибрилляции предсердий у пациентов вне зависимости от характера гистологических изменений, в том числе воспалительного характера.

2. Проведение эндомикардиальной биопсии является оправданным и безопасным методом диагностики гистологических изменений при обследовании и лечении пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий.

3. Динамика воспалительного процесса не влияет на развитие рецидива фибрилляции предсердий после катетерного вмешательства у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий.

4. Оценка уровней отдельных маркеров воспаления, определяемых в периферической крови пациентов, позволяет прогнозировать развитие рецидива аритмии после проведенного катетерного лечения.

#### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на: Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим»; XV Всероссийской конференции по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца; XIII Всероссийском симпозиуме «Диагностика и лечение аритмий у детей»; XI Международном симпозиуме «Электроника в медицине. Мониторинг, диагностика, терапия»; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: Альянсы и потенциал» (Томск, 25-27 апреля 2017); VI Всероссийском симпозиуме по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца (Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2017 г.); Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии Молодых ученых с международным участием (Кемерово, 1-2 июня 2018); Международном Конгрессе EHRA 2019 (Лиссабон, 17-19 марта); в Финале XIX всероссийского научно-практического семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (5 июня 2019 г.); VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 6-8 июня), «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 27-29 февраля, 2020 г.); «Форуме молодых кардиологов» (Самара, 15-17 мая 2020 г.).

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в планировании исследования, непосредственном участии в отборе пациентов, хирургических вмешательствах, заборе материала для гистологического и

иммуногистохимического исследований, иммуноферментного анализа крови, наблюдении и оценке данных обследований за весь период наблюдения, анализе результатов исследования, их обработке, интерпретации, а также подготовке научных публикаций.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработан способ диагностики хронического активного лимфоцитарного миокардита на основании оценки уровней биохимических маркеров воспаления (сердечный миозин-связывающий белок С и стимулирующий фактор роста 2), а также способ прогнозирования развития рецидива аритмии в течение 12 месяцев после катетерного лечения по уровню растворимого ST2. Результаты исследования внедрены в практику отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. По результатам проделанной работы получены два патента (патент № 2739321 С1, патент № 2749552 С1).

#### **Публикации**

По теме опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (3 статьи в журнал, индексируемых в Scopus и одна статья – в Web of Science), получены 2 патента на изобретение (№ 2739321 от 22 декабря 2020 г., № 2749552 от 15.06.2021 г.).

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа содержит 28 таблиц и проиллюстрирована 17 рисунками. Библиографический указатель содержит 86 источников литературы, из них 12 отечественных и 74 зарубежных.

#### **Статистическая обработка**

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилкса, косвенные признаки нормального распределения: коэффициент асимметрии и эксцессов. 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 значимости межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уолиса для нескольких независимых выборок. Для сравнения показателей между группами, измеряемых в бальных и номинальных шкалах, применялся точных критерий Фишера и критерий Хи-квадрат.

Статистическая значимость принималась с учетом поправки Бенферони. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Оценку доли пациентов, у которых не произошло событие (рецидив ФП), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Мейера. Для оценки отношения интенсивностей риска в группах в любой момент времени наблюдения рассчитывали отношение шансов и доверительный интервал с помощью регрессионной модели пропорциональности интенсивности Кокса. Выявление предикторов эффективного оперативного лечения осуществляли с помощью анализа ROC кривых. При уровне значимости  $p$  меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

#### **Локальный этический комитет**

Исследование проведено на основании согласия пациентов, полученных лично по установленной в рамках проводимого исследования форме. Получено положительное заключение заседания Комитета по биомедицинской этике НИИ Кардиологии г. Томска № 163 от 08.11.2017 г.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал исследования

Исследование проведено с 2017 по 2020 гг. на базе Научно-исследовательского института кардиологии - филиала Томского НИМЦ (директор – академик РАН С.В. Попов). Исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при НИИ Кардиологии, протокол № 163 от 8 ноября 2017 г. Пациентами, включенными в исследование, подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, наличие «идиопатической» ФП, отсутствие заболеваний, потенциально способных привести к ФП, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, наличие показаний для РЧА ФП. Критерии исключения из исследования: тромбоз полостей сердца, наличие противопоказаний для проведения РЧА ФП, постоянная форма ФП.

Обследовано 4794 пациентов с наличием ФП, которым планировалось проведение интервенционного лечения в объеме РЧЛВ. В исследование было включено 114 пациентов, соответствующих критериям включения. Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составил 44,0 (37,0;49,0) лет. Большую часть составили мужчины – 93 (81,6%). В качестве основного диагноза у всех пациентов установлен «идиопатическая» форма ФП. Длительность анамнеза ФП составила 4,0 (2,0;7,0) года. У всех пациентов ФП была зарегистрирована различными методами такими как: ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. В качестве антиаритмической профилактической терапии 23 (20,2%) пациента использовали амиодарон, 41 (35,9%) - соталол, 48 (42,1%) - пропafenон, 2 (1,8%) - бета-блокаторы. На момент госпитализации антикоагулянтную терапию принимали все пациенты.

В рамках проведенного исследования у 48 пациентов удалось оценить динамику гистологических изменений в миокарде по средством повторно проведенной ЭМБ, гистологического и иммуногистохимического исследований.

### Методы исследования

На первом этапе было выполнено клиническое и параклиническое обследование пациентов с целью определения критериев включения и исключения. Затем было проведено ВСЭФИ и радиочастотная антральная изоляция устьев легочных вен.

ЭМБ проводили по стандартной методике забора биопсийного материала из правого желудочка из трех стандартных позиций: верхушка ПЖ, МЖП и ВОПЖ. В дальнейшем было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования с использованием критериев Cristina Basso и с целью определения характера гистологических изменений и наличия антигенов кардиотропных вирусов.

Для определения уровня, интерлейкина 33 и ST2 проводили забор крови натошак из локтевой вены методом венопункции в стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» с активатором свертывания. Определение концентрации миозин-связывающего белка выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «H Cloud-Clone Corp.» (США). Результаты выражали в нг/мл. Для количественного измерения концентрации стимулирующего фактора роста ST2 в сыворотке крови использовали набор «CriticalDiagnostics» (США). Результаты выражали в нг/мл. Для количественного измерения концентрации интерлейкина 33 в сыворотке крови использовали набор «eBioscience» (США). Результаты выражали в пг/мл.

В дальнейшем проводили динамическое наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев, включающее в себя амбулаторный и стационарный этапы обследования.

### Результаты исследования

#### *Характеристика гистологических изменений в зависимости от формы ФП*

В зависимости от формы ФП, выставленной при поступлении в стационар, пациенты

разделены на 3 группы: в группу 1 вошли пациенты с пароксизмальной формой ФП, в группу 2 - с персистирующей, в группу 3 - с длительно персистирующей. Форма аритмии была установлена согласно существующим рекомендациям. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. Необходимо отметить, что пациенты в группе 2 и 3 были старше, чем пациенты в группе 1. Также по данным Эхокардиографии (ЭхоКГ) в группе 3 полость ЛП (44,0 (40,5;47,0) мл) была достоверно больше, ПЖ (25,0 (23,0;26,0) мл), КСР (32,5 (31,0;37,0) мм) и КСО (44,5 (36,0;55,0) мл), ниже ФВ в В- и М-режимах (61,5 (55,0;66,0) % и 61,5 (55,5;65,0) %). Данные изменения, вероятнее всего, связаны с более тяжелым характером и большей длительностью аритмии в группе 3.

Несмотря на то, что во всех группах показатели ЭхоКГ были в пределах нормы, группа 1 отличалась более благополучно высокими показателями (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов по группам

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пациенты n(%)	43 (37,7)	46 (40,4)	25 (21,9)	
Аритмический анамнез, лет *	3,0 (2,0;7,0)	4,0 (2,0;7,0)	5,0 (1,0;7,0)	$p_1=0,97, p_2=0,91, p_3=0,93$
Пол				
Мужчины, n(%)	34 (79,1)	36 (78,3)	23 (92,0)	$p_1=0,93, p_2=0,16, p_3=0,14$
Женщины, n(%)	9 (20,9)	10 (21,7)	2 (8,0)	$p_1=0,93, p_2=0,16, p_3=0,14$
Возраст, лет*	40,0 (35,0;47,0)	46 (41,0;51,0)	46 (36,0;49,0)	$p_1=0,022, p_2=0,25, p_3=0,49$
Эхокардиография				
ЛП, мм *	40,0 (36,0;43,0)	43,0 (39,0;45,0)	44,0 (40,5;47,0)	$p_1=0,003, p_2=0,003, p_3=0,39$
ПЖ, мм *	23,0 (21,0;25,0)	25,0 (23,0;27,0)	25,0 (23,0;26,0)	$p_1=0,001, p_2=0,003, p_3=0,98$
КДР, мм *	49,0 (48,0;52,0)	49,0 (48,0;52,0)	50,0 (47,5;54,0)	$p_1=0,7, p_2=0,34, p_3=0,45$
КСР, мм *	31,0 (29,0;33,0)	31,5 (30,0;35,0)	32,5 (31,0;37,0)	$p_1=0,14, p_2=0,012, p_3=0,18$
ФВ (М), % *	66,0 (63,0;70,0)	65,5 (58,0;69,0)	61,5 (55,5;65,0)	$p_1=0,22, p_2=0,001, p_3=0,06$
ФВ (В), % *	67,0 (64,0;69,0)	65,0 (59,0;68,0)	61,5 (55,0;66,0)	$p_1=0,04, p_2=0,001, p_3=0,19$
МЖП, мм *	9,5 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;11,0)	10,0 (9,0;11,0)	$p_1=0,08, p_2=0,19, p_3=0,95$
ЗСЛЖ, мм *	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;19,0)	10,0 (9,0;10,0)	$p_1=0,04, p_2=0,23, p_3=0,57$
КДО, мл *	111,0 (101,0;121,0)	114,0 (102,0;125,0)	115,5 (101,5;129,0)	$p_1=0,63, p_2=0,42, p_3=0,61$
КСО, мл *	37,0 (32,0;42,0)	39,0 (34,0;50,0)	44,5 (36,0;55,0)	$p_1=0,17, p_2=0,01, p_3=0,2$
ММ, г *	171,0 (151,0;188,0)	180,0 (162,0;210,0)	184,0 (150,0;196,0)	$p_1=0,06, p_2=0,3, p_3=0,61$
ИММ *	83,0 (72,0;89,0)	84,5 (79,0;95,0)	80,0 (68,5;86,0)	$p_1=0,012, p_2=0,57, p_3=0,07$
УО, мл *	74,0 (65,0;81,0)	70,0 (63,0;79,0)	69,5 (64,0;73,5)	$p_1=0,31, p_2=0,2, p_3=0,52$
СДГЖ, мм.рт.ст. *	26,0 (23,0;28,0)	26,0 (24,0;29,0)	30,0 (27,0;33,0)	$p_1=0,29, p_2=0,006, p_3=0,009$
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3], p – уровень достоверности. Остальные показатели приведены в тексте				

В группе 1 выявлено 13 (30,2%) пациентов с активным лимфоцитарным миокардитом (АЛМ), в группе 2 - 20 (43,5%), в группе 3 - 13 (52,0%). При этом достоверных отличий не выявлено. Независимо от наличия гистологических критериев миокардита, все биоптаты были оценены с учетом показателей активности воспалительного процесса согласно классификации воспалительной кардиомиопатии (Grading).

Во всех группах обнаружена активность воспалительного процесса от 0 до 4 баллов, активность 5 баллов обнаружена только у 2 (4,7%) пациентов в группе 1. Степень воспаления 1 достоверно чаще выявлена в группе 1 (19 (44,2%) пациентов), чем в 2 - у 11 (23,9%) ( $p=0,04$ ). В группе 3 выявлено достоверно большее количество пациентов ( $n=7;28,0%$ ) со степенью активности 2, чем в 1 ( $n=3;6,9%$ ) ( $p=0,02$ ).

Во всех группах у большого числа пациентов встречался очаговый некроз/дегенерация клеток: группа 1 – у 23 (53,5%), 2 - у 18 (39,1%), 3 – у 17 (68,0). У всех пациентов обнаружена

инфильтрация иммунокомпетентными клетками. При этом при сравнении групп 1 и 3 зарегистрирована тенденция к межгрупповому отличию с наличием менее 7 Т клеток/мм<sup>2</sup> (n=30; 69,8%) и 12 (48,0%) пациентов, соответственно (p=0,08).

Достоверно меньшее количество пациентов имели инфильтрацию иммунокомпетентными клетками от 7 до 14 Т клеток/мм<sup>2</sup> в группе 1 (5 (11,6%)), чем в 2 (12 (26,1%)) (p=0,08 и в 3 (10 (40,0%)) (p=0,007) (таблица 2).

Вовлечение в воспалительный процесс эндокарда отсутствовало у большего числа пациентов: группа 1 – 3 (81,4%), 2 – 40 (86,9%), 3 – 23 (92,0%) статистических отличий не выявлено (p>0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Проявление воспалительного процесса в миокарде рассматриваемых групп пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p-уровень
Наличие критериев лимфоцитарного миокардита, n(%)	13 (30,2)	20 (43,5)	13 (52,0)	p <sub>1</sub> =0,19, p <sub>2</sub> =0,08, p <sub>3</sub> =0,49
Активность воспалительного процесса в баллах (Grading)				
0, n(%)	9 (20,9)	11 (23,9)	2 (8,0)	p <sub>1</sub> =0,74, p <sub>2</sub> =0,16, p <sub>3</sub> =0,09
1, n(%)	19 (44,2)	11 (23,9)	10 (40,0)	p <sub>1</sub> =0,04, p <sub>2</sub> =0,73, p <sub>3</sub> =0,16
2, n(%)	3 (6,9)	8 (17,4)	7 (28,0)	p <sub>1</sub> =0,14, p <sub>2</sub> =0,02, p <sub>3</sub> =0,29
3, n(%)	5 (11,6)	8 (17,4)	5 (20,0)	p <sub>1</sub> =0,44, p <sub>2</sub> =0,35, p <sub>3</sub> =0,79
4, n(%)	5 (11,6)	8 (17,4)	1 (4,0)	p <sub>1</sub> =0,44, p <sub>2</sub> =0,29, p <sub>3</sub> =0,11
5, n(%)	2 (4,7)	-	-	p <sub>1</sub> =0,14, p <sub>3</sub> =0,27
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствует, n(%)	11 (25,6)	12 (26,1)	5 (20,0)	p <sub>1</sub> =0,96, p <sub>2</sub> =0,6, p <sub>3</sub> =0,57
Очаговый, n(%)	23 (53,5)	18 (39,1)	17 (68,0)	p <sub>1</sub> =0,12, p <sub>2</sub> =0,24, p <sub>3</sub> =0,02
Мультифокальный, n(%)	9 (20,9)	16 (34,8)	3 (12,0)	p <sub>1</sub> =0,15, p <sub>2</sub> =0,35, p <sub>3</sub> =0,04
Интерстициальное воспаление				
до 7 Т кл/мм <sup>2</sup> , n(%)	30 (69,8)	26 (56,5)	12 (48,0)	p <sub>1</sub> =0,19, p <sub>2</sub> =0,08, p <sub>3</sub> =0,49
от 7 до 14 Т кл/мм <sup>2</sup> , n(%)	5 (11,6)	12 (26,1)	10 (40,0)	p <sub>1</sub> =0,08, p <sub>2</sub> =0,007, p <sub>3</sub> =0,23
более 14 Т кл/мм <sup>2</sup> , n(%)	8 (18,6)	8 (17,4)	3 (12,0)	p <sub>1</sub> =0,88, p <sub>2</sub> =0,48, p <sub>3</sub> =0,43
Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)				
Отсутствие, n(%)	35 (81,4)	40 (86,9)	23 (92,0)	p <sub>1</sub> =0,47, p <sub>2</sub> =0,23, p <sub>3</sub> =0,52
Наличие, n(%)	8 (18,6)	6 (13,1)	2 (8,0)	p <sub>1</sub> =0,47, p <sub>2</sub> =0,23, p <sub>3</sub> =0,52
*Примечание: p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> и p <sub>3</sub> - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

У всех пациентов выявлен фиброз миокарда различной степени выраженности. В группах 1 и 2 большее количество пациентов имели выраженность фиброза 3 степени (17 (39,5%) и 17 (36,9%), соответственно), в группе 3 наиболее часто зарегистрирована 4 степень фиброза – у 10 (40,0%) больных. При межгрупповом сравнении отмечено что, чем тяжелее форма аритмии, тем большее число пациентов имели фиброз более высокой градации.

Достоверных различий между группами по частоте встречаемости фиброза, выраженность которого оценена от 1 до 5 баллов, выявлено не было (p>0,05).

Наибольшее количество пациентов имели заместительный фиброз от 10 до 20% и от 20 до 40% площади среза. При этом в группе 3 заместительный фиброз был более выражен (от 20 до 40% площади среза) у 13 (52,0%) пациентов, а в группах 1 и 2 менее выражен (от 10 до 20% площади среза) у 19 (44,2%) и 23 (50,0%) пациентов, соответственно. В группе 3 заместительный фиброз был более выражен (от 20 до 40% площади среза) - у 13 (52,0%) пациентов, а в группах 1 и 2 менее выражен (от 10 до 20% площади среза) - у 19 (44,2%) и 23 (50,0%) пациентов, соответственно. Статистически значимые различия отсутствовали и при сравнении групп по отдельным критериям оценки степени фиброзирования (таблица 3).

Таблица 3 – Проявление фиброзных изменений в миокарде рассматриваемых групп пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P-уровень
Выраженность фиброза в баллах (Staging)				
1, n(%)	3 (6,9)	4 (8,7)	1 (4,0)	$p_1=0,76, p_2=0,62, p_3=0,46$
2, n(%)	7 (16,3)	7 (15,2)	4 (16,0)	$p_1=0,89, p_2=0,98, p_3=0,93$
3, n(%)	17 (39,5)	17 (36,9)	7 (28,0)	$p_1=0,8, p_2=0,46, p_3=0,59$
4, n(%)	11 (25,6)	14 (30,4)	10 (40,0)	$p_1=0,61, p_2=0,22, p_3=0,42$
5, n(%)	5 (11,6)	4 (8,7)	3 (12,0)	$P_1=0,65, p_2=0,94, p_3=0,66$
Интерстициальный/заместительный фиброз				
Отсутствует	2 (4,7)	-	1 (4,0)	$p_1=0,14, p_2=0,9, p_3=0,17$
от 10 до 20 %, n(%)	19 (44,2)	23 (50,0)	8 (32,0)	$p_1=0,58, p_2=0,32, p_3=0,16$
от 20 до 40 %, n(%)	16 (37,2)	19 (41,3)	13 (52,0)	$p_1=0,69, p_2=0,24, p_3=0,37$
более 40 %, n(%)	6 (13,9)	4 (8,7)	3 (12,0)	$p_1=0,43, p_2=0,82, p_3=0,66$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствует, n(%)	9 (20,9)	10 (21,7)	5 (20,0)	$p_1=0,93, p_2=0,93, p_3=0,86$
Наличие, n(%)	34 (79,1)	36 (78,3)	20 (80,0)	$p_1=0,93, p_2=0,93, p_3=0,86$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n(%)	9 (20,9)	11 (23,9)	3 (12,0)	$p_1=0,74, p_2=0,35, p_3=0,23$
Наличие, n(%)	34 (79,1)	35 (76,1)	22 (88,0)	$p_1=0,74, p_2=0,35, p_3=0,23$
*Примечание: $p_1, 2$ и $3$ - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

Согласно данным ИГХ у большинства пациентов была выявлена экспрессия антигенов одного или нескольких кардиотропных вирусов (таблица 4). Экспрессия антигенов вирусов отсутствовала у небольшого количества пациентов: группа 1 – у 5 (11,6%), 2 – у 8 (17,4%), 3 – у 4 (16,0%) ( $p>0,05$ ).

Наиболее часто встречаемыми оказались ЭВ и ВПГ 6. Моноэкспрессия антигенов ЭВ достоверно чаще зарегистрирована в группе 3 у 7 (28,0%) пациентов в сравнении с группой 1 – у 4 (9,3%) ( $p=0,04$ ) и группой 2 – у 4 (8,7%) ( $p=0,03$ ).

Сочетание экспрессии антигенов двух вышеупомянутых вирусов достоверно чаще регистрировалось в группе 1 – у 24 (55,8%) пациента в сравнении с группой 2 – у 22 (47,8%) пациентов и группой 3 – у 9 (36,0%) пациентов, но статистически группы между собой не отличались. В отношении экспрессии остальных вирусных антигенов и их комбинаций достоверных различий не выявлено (таблица 4).

Согласно данным, полученным в данном разделе, выявлено, что у пациентов с «идиопатической» ФП в 40,4% определяются критерии АЛМ, у остальных же имеются признаки лимфоцитарной инфильтрации.

У всех пациентов, вне зависимости от клинической формы, определяются ФИ различной степени выраженности. При этом гистологические изменения, обнаруженные в миокарде, ассоциированы с экспрессией антигенов различных кардиотропных вирусов.

Данные исследования показывают, что тяжесть клинической формы ФП коррелирует с характером и степенью выраженности гистологических изменений в миокарде. У пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами чаще определяются воспалительные изменения в миокарде высокой градации, наличие очагового и многоочагового некроза. Наличие длительно персистирующей формы ФП достоверно чаще ассоциировалось с моноэкспрессией антигенов ЭВ.

#### ***Анализ эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий***

По результатам наблюдения и оценки эффективности катетерного лечения все группы были разделены на 3 подгруппы: А – отсутствие ФП в течение 12 месяцев наблюдения, Б – зарегистрированы ранние рецидивы аритмии в течение первых 3 месяцев наблюдения, В – наличие позднего рецидива аритмии после 3 месяцев наблюдения.

Таблица 4 – Проявление экспрессии антигенов кардиотропных вирусов в миокарде рассматриваемых групп пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p-уровень
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	5 (11,6)	8 (17,4)	4 (16,0)	$p_1=0,44, p_2=0,61, p_3=0,88$
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ, 2 n (%)	1 (2,3)	-	-	$p_1=0,29, p_2=0,44$
ВПГ, 6 n (%)	1 (2,3)	3 (6,5)	2 (8,0)	$p_1=0,34, p_2=0,27, p_3=0,82$
ЭВ, n (%)	4 (9,3)	4 (8,7)	7 (28,0)	$p_1=0,92, p_2=0,04, p_3=0,03$
ВЭБ, n (%)	1 (2,3)	-	-	$p_1=0,29, p_2=0,44$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ВЭБ+ЭВ, n (%)	1 (2,3)	-	1 (4,0)	$p_1=0,29, p_2=0,69, p_3=0,17$
ВЭБ+ВПГ, 2 n (%)	-	-	1 (4,0)	$p_1=0,19, p_3=0,17$
ВПГ 1+ВПГ, 2 n (%)	1 (2,3)	1 (2,2)	-	$p_1=0,96, p_2=0,44, p_3=0,46$
ВПГ 2+ВПГ, 6 n (%)	-	1 (2,2)	-	$p_1=0,33, p_3=0,46$
ЭВ+ВПГ, 2 n (%)	-	1 (2,2)	1 (4,0)	$p_1=0,33, p_2=0,19, p_3=0,66$
ЭВ+ВПГ, 6 n (%)	24 (55,8)	22 (47,8)	9 (36,0)	$p_1=0,45, p_2=0,12, p_3=0,34$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ+ВПГ 2+ВЭБ, n (%)	-	2 (4,3)	-	$p_1=0,17, p_3=0,29$
ЭВ+ВПГ 6+ВЭБ, n (%)	4 (9,3)	3 (6,5)	-	$p_1=0,63, p_2=0,12, p_3=0,19$
ЭВ+ВПГ 2+ВПГ 6, n (%)	1 (2,3)	1 (2,2)	-	$p_1=0,96, p_2=0,44, p_3=0,46$
Примечание – ВПГ 1, 2 и 6 - вирус герпеса 1, 2 и 6го типов, ЭВ – энтеровирус, ВЭБ – вирус Эбштейн-Барра, $p_{1,2}$ и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3 соответственно				

В группе 1 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,5% (рисунок 1).

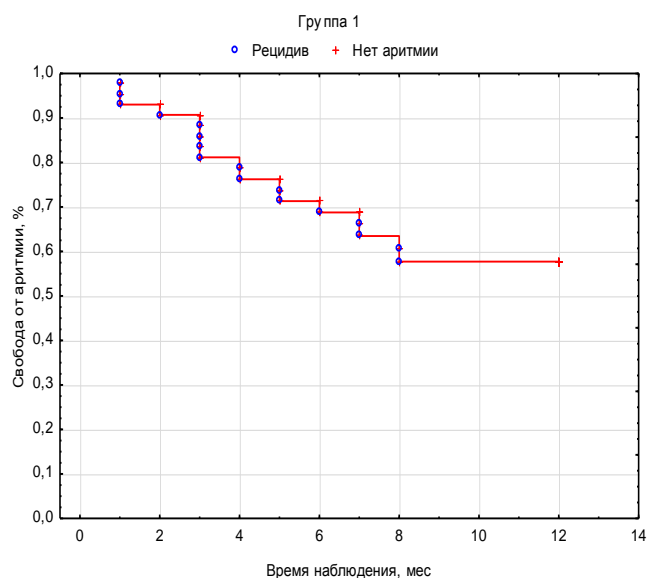


Рисунок 1 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

Критерии АЛМ в группе 1.А выявлены у 10 (38,6%) пациентов, в 1.В – у 6 (66,7%). Остальные пациенты имели признаки лимфоцитарной инфильтрации. В группе 1.Б все пациенты имели только признаки лимфоцитарной инфильтрации иммунокомпетентными клетками. Так же все пациенты имели ФИ различной степени выраженности. Во всех группах выявлена экспрессия антигенов кардиотропных вирусов (ВПГ 1,6, ВЭБ и ЭВ), кроме группы 2 (7,7%) пациентов в группе 1.А и 3 (37,5%) в 1.Б.

В группе 2 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,9% (рисунок 2).

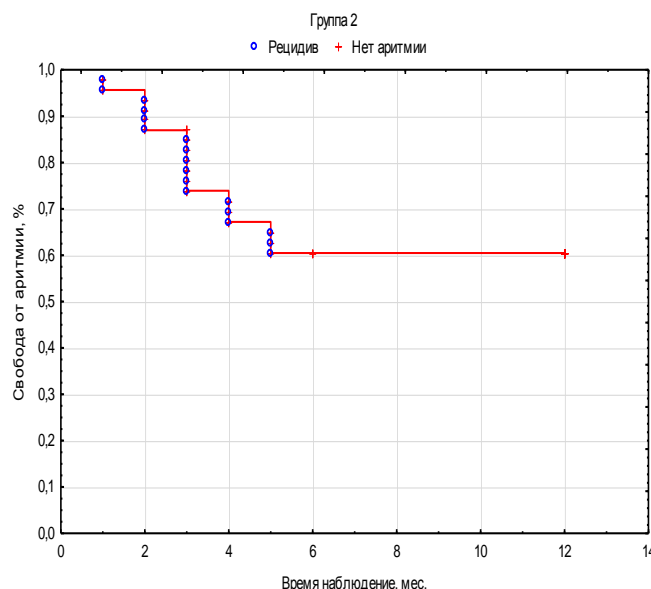


Рисунок 2 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

Согласно данным гистологического исследования критерии АЛМ в группе 2.А выявлены у 14 (50,0%) пациентов, в группе 2.Б – у 5 (41,7%), в группе 2.В – только у 1 (16,7%). Во всех остальных случаях определена ЛИ. ФИ выявлены у всех пациентов группы 2. В группе 2.А преобладал интерстициальный фиброз от 10 до 20% у 15 (53,6%) пациентов, у 10 (35,7%) обнаружено замещение фиброзом от 20 до 40%, у 3 (10,7%) – более 40% от массы миокарда. У большего числа пациентов в группе 2.Б обнаружен заместительный фиброз миокарда от 20 до 40% у 6 (50,0%) пациентов, от 10 до 20% – у 5 (41,7%), более 40% – у 1 (8,3%). Экспрессия антигенов кардиотропных вирусов отсутствовала у 1 (3,6%) пациента в группе 2.А, у 2 (16,7%) в группе 2.Б и у 2 (33,3%) в группе 2.В. В группе 2.А моноэкспрессия антигенов ВПГ6 выявлена у 3 (10,7%), у 2 (7,1%) – ЭВ и у 1 (3,6%) – ВПГ1. В группе 2.Б определена моноэкспрессия только антигенов ВПГ6 у 1 (8,3%) пациента и 2 (16,7%) – ЭВ. В группе 2.В пациентов с моноэкспрессией антигенов вирусов не обнаружено. В большинстве случаев во всех группах выявлена сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ6: 2.А – у 14 (50,0%) пациентов, 2.Б – у 5 (41,7%), 2.В – у 3 (50,0%). Так же в группе 2.А выявлено по 1 (3,6%) пациенту с сочетанной экспрессией ВПГ1+ВПГ2 и ВПГ2+ВПГ6, а в группе 2.В у 1 (16,7%) – ЭВ и ВПГ2. Группы статистически не отличались между собой ( $p>0,05$ ).

В группе 3 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,0% (рисунок 3).

Согласно данным гистологического исследования, критерии АЛМ в группе 3.А выявлены у 10 (66,7%) пациентов, 3.Б – у 2 (40,0%), 3.В – только у 1 (20,0%). У всех остальных пациентов во всех группах определена ЛИ.

В группе 3.А преобладал интерстициальный фиброз от 20 до 40% у 8 (53,3%) пациентов, у 4 (26,7%) пациентов обнаружено замещение фиброзом от 10 до 20%, у 2 (13,3%) – более 40% от массы миокарда. У большего числа пациентов в группе 3.Б обнаружен заместительный фиброз миокарда от 20 до 40% у 3 (60,0%) пациентов, от 10 до 20% – у 2 (40,0%). В группе 3.В выявлено по 2 (40,0%) пациента с наличием заместительного фиброза от 10 до 20% и от 20 до 40%, у 1 (20,0%) более 40% массы миокарда. Группы достоверно не отличались по исследованному признаку. Наличие субэндокардиального фиброза и фиброэластоза эндокарда обнаружено у большего числа пациентов во всех группах: группа 3.А – у 14 (93,3%) и 15 (100,0%) пациентов, 3.Б – у 3 (60,0%) и 4 (80,0%), 3.В – 3 (60,0%) и 3 (60,0%) соответственно. Группы были однородны по изученным признакам ( $p>0,05$ ) (таблица 5). Экспрессия антигенов кардиотропных вирусов отсутствовала у 1 (6,7%) пациента в группе 3.А, у 1 (20,0%) в 3.Б и у 2 (40,0%) в 3.В. В группе 3.А моноэкспрессия антигенов ВПГ6 выявлена у 1 (6,7%) пациента, у 5 (33,3%) – ЭВ. В группе 3.Б определена моноэкспрессия антигенов ВПГ6 у 1 (20,0%) пациента и

1 (20,0%) – ЭВ. В группе 3.В моноэкспрессия антигенов ЭВ выявлена у 1 (20,0%) больного. В большинстве случаев во всех группах выявлена сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ6: группа 3.А – у 6 (40,0%) пациентов, 3.Б – у 1 (20,0%), 3.В – у 2 (40,0%). В группе 3.А выявлено по 1 (6,7%) пациенту с сочетанной экспрессией ЭВ+ВПГ2 и ЭВ+ВПГ2, а в группе 2.Б у 1 (20,0%) – ЭВ и ЭБ. Группы статистически не отличались между собой ( $p>0,05$ ) (таблица 5). Следовательно, наличие вирусных антигенов, их сочетание, а также степень выраженности не влияет на развитие рецидива ФП в течение 12 месяцев наблюдения.

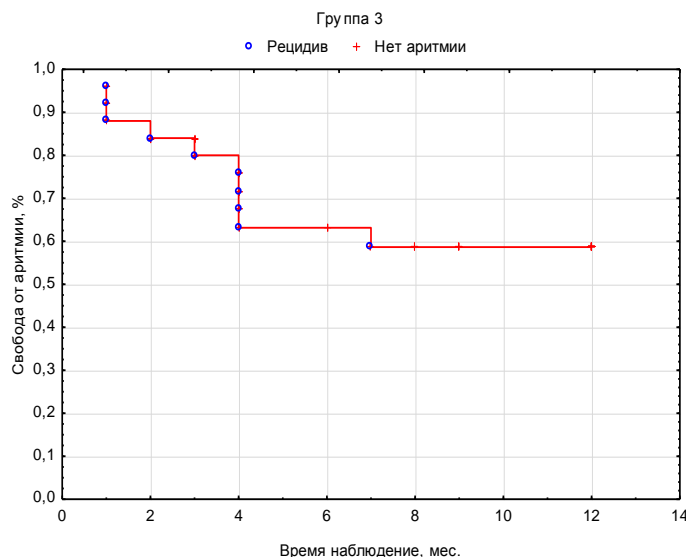


Рисунок 3 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии группе 3

Для выявления предикторов рецидива РЧА «идиопатической» формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 5).

Таблица 5 – Модель пропорциональных рисков Кокса в оценке рецидивов у пациентов с «идиопатической» формой ФП

Показатель	HR	95%CI	P
Возраст, лет	0,989	0,947-1,034	0,64
Пол	1,048	0,320-3,429	0,93
Анамнез ФП, лет	1,019	0,937-1,109	0,65
Форма ФП	1,108	0,610-2,010	0,73
Активность воспалительного процесса	0,845	0,006-115,513	0,94
Наличие миокардита	0,085	0,006-1,123	0,06
Уровень фиброза	0,684	0,310-1,510	0,34
Интерстициальный фиброз	1,183	0,443-3,161	0,73
Степень экспрессии антигенов ВПГ 6	0,861	0,542-1,367	0,52
Степень экспрессии антигенов ЭВ	0,914	0,622-1,344	0,65
Сочетанная экспрессия антигенов вирусов ВПГ 6 и ЭВ	0,490	0,175-1,372	0,17
Фиброэластоз эндокарда	0,884	0,267-2,920	0,84
Вовлечение эндокарда	1,341	0,010-171,525	0,90
ЛП, мм *	1,091	0,991-1,201	0,07
ПЖ, мм *	0,883	0,735-1,061	0,18
КДР, мм *	0,555	0,383-0,802	0,15
КСР, мм *	2,479	1,532-4,010	0,75
ФВ (М), % *	1,374	1,120-1,685	0,08
ФВ (В), % *	1,181	0,935-1,493	0,16
МЖП, мм *	0,962	0,511-1,811	0,90
ЗСЛЖ, мм *	0,555	0,258-1,192	0,13

Продолжение таблицы 5			
КДО, мл *	0,981	0,835-1,152	0,81
КСО, мл *	1,078	0,884-1,315	0,45
ММ, г *	1,021	0,978-1,065	0,33
ИММ *	1,013	0,950-1,081	0,67
УО, мл *	0,988	0,825-1,182	0,89
СДГЖ, мм.рт.ст. *	1,015	0,931-1,108	0,72
*Примечание: HR – отношение рисков, 95%CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, остальные показатели описаны в тексте			

Многофакторный анализ также показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов с различными гистологическими изменениями не выявлено.

Из 114 включенных в исследование пациентов 48 через 6 месяцев проведена повторная госпитализация с целью контрольного обследования и проведения повторной ЭМБ. Медиана возраста пациентов составила 39,0 (33,5;48,0) лет, среди них 42 (87,5%) мужчины. Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила 4,0 (2,0;7,0) лет. В зависимости от клинической формы ФП пациенты разделены на 3 группы: группа 1 – пароксизмальная (21 (43,7%) пациентов), группа 2 – персистирующая (13 (27,1%) пациентов), группа 3 – длительно персистирующая (14 (29,2%) пациентов) ФП.

В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия и характера рецидива ФП: А – отсутствие аритмии, Б – ранний рецидив, В – поздний. В группе 1 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 66,7% (рисунок 4).

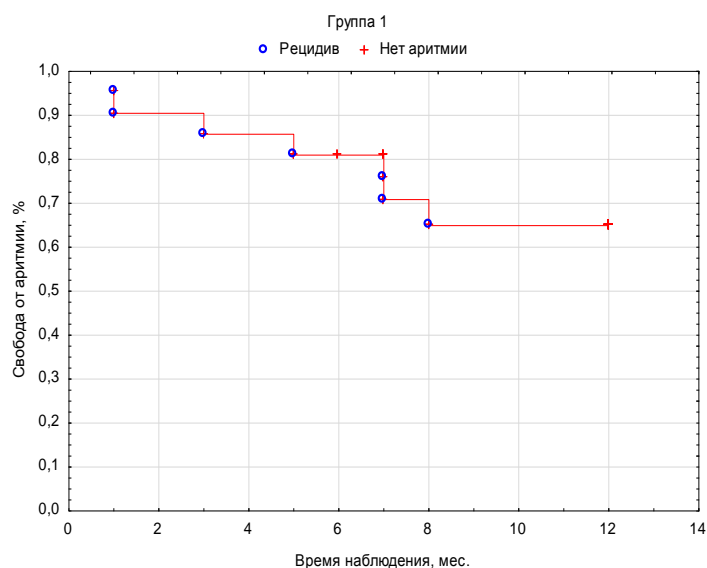


Рисунок 4 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

Согласно данным гистологического исследования критерии АЛМ в группе 1.А выявлены у 5 (35,7%) пациентов, в группе 1.В – у 2 (50,0%). В группе 1.Б критериев активного воспалительного процесса не выявлено. У остальных во всех подгруппах обнаружены признаки инфильтрации миокарда: 1.А – 9 (64,3%) пациентов, 1.Б – 3 (100,0%), 1.В – 2 (50,0%). Через 6 месяцев по данным повторной ЭМБ в подгруппе 1.А количество пациентов с АЛМ увеличилось до 6 (42,9%), в 1.Б у 1 (33,3%), в подгруппе 1.В не изменилось. Инфильтрация миокарда при отсутствии критериев миокардита регистрировалась у 8 (57,1%), 2 (66,7%) и 5 (50,0%) пациентов, соответственно.

ФИ миокарда обнаружены у всех пациентов группы 1. Степень фиброза (Staging) не имела отличий между подгруппами ( $p > 0,05$ ). Через 6 месяцев во всех подгруппах степень выраженности фиброза существенно не отличалась от исходной. По результатам ИГХ почти у всех пациентов в группе 1 выявлена экспрессия антигенов кардиотропных вирусов,

преимущественно ЭВ и ВПГ6. Через 6 месяцев в группе 1.А увеличилось количество пациентов с моноэкспрессией антигенов ЭВ – с 1 (7,1%) до 2 (14,3%) пациентов и ВПГ6 – до 2 (14,3%), а с сочетанной экспрессией антигенов ЭВ и ВПГ6 уменьшилось с 13 (92,9%) до 8 (57,1%).

В группе 2 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 61,5% (рисунок 5).

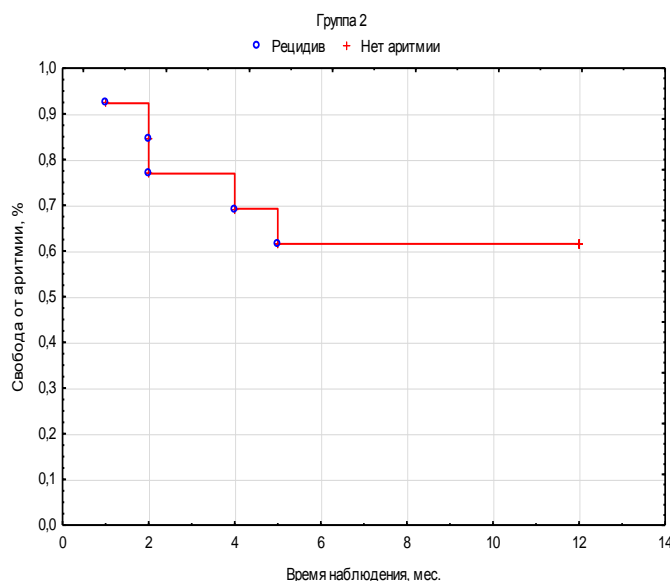


Рисунок 5 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

АЛМ в группе 2.А выявлен у 6 (75,0%) пациентов, в 2.Б – у 2 (66,7%). В группе 2.В критерии АЛМ в биоптатахэндомиокарда не обнаружены. У остальных пациентов во всех подгруппах обнаружена лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Через 6 месяцев в группе 2.А количество пациентов с АЛМ уменьшилось с 6 (75,0%) до 2 (25,0%) ( $p=0,04$ ), в группе 2.Б с 2 (66,7%) до 1 (33,3%). В группе 2.В у 1 (50,0%) пациента впервые выявлены признаки АЛМ. В группе 2.А выявлено достоверное снижение активности воспалительного процесса с 3,0 (2,0;4,0) до 1,0 (0,5;1,5) ( $p<0,05$ ), в других подгруппах подобная динамика отсутствовала. ФИ миокарда в группе 2 обнаружены во всех подгруппах. По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов в группе 2 выявлена экспрессия ЭВ, ВПГ2 и ВПГ6.

В группе 3 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 71,4% (рисунок 6).

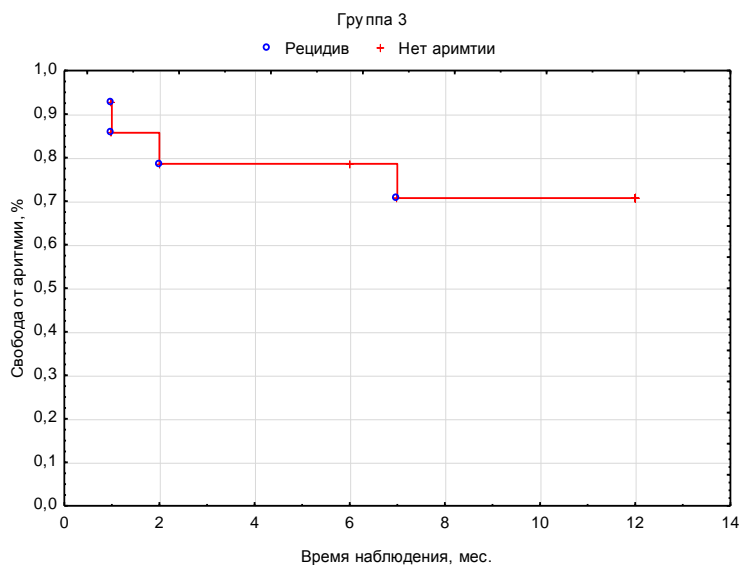


Рисунок 6 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 3

В группе 3.А критерии АЛМ выявлены у 7 (70,0%) пациентов, в 3.Б – у 2 (66,7%), в 3.В – у 1 (100,0%), у остальных пациентов регистрировалась лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Группы не имели статистических отличий по степени активности воспаления ( $p>0,05$ ). Через 6 месяцев в группах 3.А и 3.В количество пациентов с АЛМ не изменилось, в 3.Б критерии АЛМ обнаружены только у 1 (33,3%) пациента, у всех остальных определялась лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Во всех подгруппах выявлен выраженный фиброз эндомиокарда, при этом подгруппы были однородны ( $p>0,05$ ). По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов в группе 3 выявлена экспрессия ЭВ, ЭБ и ВПГ6. Через 6 месяцев наблюдения существенной динамики не получено.

Для выявления предикторов рецидива РЧА «идиопатической» формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 6).

Таблица 6 – Модель пропорциональных рисков Кокса в оценке рецидивов у пациентов с «идиопатической» формой ФП

Показатель	HR	95%CI	P
Наличие миокардита	1,007	0,137-7,405	0,99
Активность воспалительного процесса	0,909	0,397-2,077	0,91
Изменение активности воспалительного процесса	0,828	0,412-1,662	0,59
Выраженность фиброза	1,347	0,783-2,320	0,28
Изменение выраженности фиброза	1,167	0,492-2,767	0,73
Степень экспрессии антигенов ВПГ 6	1,113	0,455-2,725	0,06
Изменение степени экспрессии антигенов ВПГ 6	1,640	0,922-2,916	0,09
Степень экспрессии антигенов ЭВ	0,837	0,408-1,713	0,63
Изменение степени экспрессии антигенов ЭВ	1,089	0,388-3,053	0,87
Интерстициальный фиброз	1,183	-0,813 – 1,150	0,73
Сочетанная экспрессия антигенов вирусов ВПГ 6 и ЭВ	0,559	0,116-2,693	0,47
*Примечание: HR – отношение рисков, 95%CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, ВПГ 6 - вирус простого герпеса 6 типа, ЭВ – энтеровирус			

Многофакторный анализ для показателей определённых по данным ЭМБ через 6 месяцев также показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов с различными гистологическими изменениями не выявлено. Пациенты с идиопатической фибрилляцией предсердий имеют воспалительные изменения миокарда, причем 48,7 % из них соответствуют критериям миокардита. У всех пациентов обнаружена экспрессия вирусных антигенов и развитие фиброза, соответствующих критериям поствоспалительных изменений. Повторное исследование через 6 мес. показало отсутствие существенной динамики воспалительных и фиброзных изменений. Несмотря на воспалительные изменения миокарда эффективность катетерного лечения составила не менее 60 % вне зависимости от формы аритмии.

***Анализ эффективности радиочастотной абляции фибрилляции предсердий в зависимости от динамики биохимических маркеров воспаления***

В раздел исследования вошли 59 пациентов, в том числе 52 мужчин (88,1%), медиана возраст 40,0 (34,0; 48,0) лет. Медиана продолжительность аритмического анамнеза составила 4,0 (2,0;7,0) лет. В зависимости от формы аритмии все пациенты разделены на 3 группы: группа 1 - пароксизмальная форма ФП, группа 2 - персистирующая, группа 3 - длительно персистирующая ФП. Наблюдение за пациентами продолжалось до 12 месяцев. По результатам наблюдения и оценки эффективности катетерного лечения все группы были разделены на 2 подгруппы: А - отсутствие ФП в течение 12 месяцев наблюдения, Б – зарегистрированы ранние рецидивы аритмии в течение первых 3 месяцев наблюдения и более.

Всем пациентам взят анализ крови из кубитальной вены для исследования уровней биохимических маркеров воспаления методом ИФА. Через 6 месяцев при прохождении повторной госпитализации анализ был выполнен повторно. ИФА крови проводили по методике, описанной выше.

Согласно данным проведенного исследования наиболее высокий уровень ST2 выявлен в группе 2 в сравнении с группами 1 и 3. Достоверных различий между группами не выявлено. Уровень МУВРС3 был одинаковым во всех группах, при этом группы были сопоставимы между собой ( $p>0,05$ ). Наиболее высокий уровень IL 33 имели пациенты из группы 1, наименьший – в группе 2. Группы были статистически однородны по данному показателю ( $p>0,05$ ). Через 6 месяцев по результатам повторно проведенного ИФА крови у пациентов с «идиопатической» формой ФП получены следующие результаты: наиболее высокие уровни ST2 снова зарегистрированы в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3. Уровень МУВРС3 был выше в группе 1, в группах 2 и 3 документированы более низкие показатели ( $p>0,05$ ). По уровню IL 33 группы также не различались. Результат представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Уровни биохимических маркеров воспаления по группам

Показатель	Группа 1 27 (45,8)	Группа 2 16 (27,1)	Группа 3 16 (27,1)	p-уровень
Исходные значения				
ST2, нг/мл	27,9(21,1;34,9)	30,6(22,6;41,1)	24,1(22,1;28,8)	$p_1=0,44, p_2=0,37, p_3=0,18$
МУВРС3, нг/мл	0,38(0,28;0,52)	0,38(0,28;0,47)	0,39(0,30;1,16)	$p_1=0,83, p_2=0,38, p_3=0,51$
IL33, пг/мл	0,44(0,29;0,52)	0,33(0,25;0,50)	0,38(0,27;0,55)	$p_1=0,25, p_2=0,41, p_3=0,61$
6 месяцев				
ST2, нг/мл	28,1(22,2;35,9)	28,4(19,2;38,3)	22,8(21,3;28,1)	$p_1=0,83, p_2=0,14, p_3=0,45$
МУВРС3, нг/мл	0,32(0,22;0,46)	0,30(0,21;0,49)	0,29(0,25;0,70)	$p_1=0,88, p_2=0,66, p_3=0,86$
IL33, пг/мл	0,37(0,28;0,46)	0,32(0,25;0,44)	0,32(0,23;0,42)	$p_1=0,59, p_2=0,45, p_3=0,66$
*Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, $p_{1,2}$ и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

При оценке динамики в группе 1 документировано достоверное снижение уровня IL33 – с 0,44 (0,29;0,52) до 0,37 (0,28;0,46) пг/мл ( $p=0,009$ ). Уровень ST2 незначительно повысился с 27,9 (21,1;34,9) до 28,1 (22,2;35,9) нг/мл, а МУВРС3 в свою очередь снизился с 0,38 (0,28;0,52) до 0,32 (0,22;0,46) нг/мл, но статистически значимого изменения не выявлено ( $p>0,05$ ). В группе 2 уровень ST2 снизился с 30,6 (22,6;41,1) нг/мл до 28,4 (19,2;38,3) нг/мл ( $p=0,0008$ ). Отмечено незначительное снижение показателей: МУВРС3 – с 0,38 (0,28;0,47) до 0,30 (0,21;0,49) нг/мл и IL33 - с 0,33 (0,25;0,50) пг/мл до 0,32 (0,25;0,44) пг/мл ( $p>0,05$ ). В группе 3 документировано снижение уровня ST2 с 24,1 (22,1;28,8) нг/мл до 22,8 (21,3;28,1) нг/мл, МУВРС3 с 0,39(0,30;1,16) до 0,29 (0,25;0,70) нг/мл и IL33 с 0,38 (0,27;0,55) до 0,32 (0,23;0,42) пг/мл. Статистически значимых изменений не выявлено ( $p>0,05$ ) (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика биохимических маркеров воспаления в группе 1

Показатель	Исходно	6 месяцев	p-уровень
Группа 1			
ST2, нг/мл	27,9(21,1;34,9)	28,1(22,2;35,9)	0,29
МУВРС3, нг/мл	0,38(0,28;0,52)	0,32(0,22;0,46)	0,12
IL33, пг/мл	0,44(0,29;0,52)	0,37(0,28;0,46)	0,009
Группа 2			
ST2, нг/мл	30,6(22,6;41,1)	28,4(19,2;38,3)	0,0008
МУВРС3, нг/мл	0,38(0,28;0,47)	0,30(0,21;0,49)	0,26
IL33, пг/мл	0,33(0,25;0,50)	0,32(0,25;0,44)	0,73
Группа 3			
ST2, нг/мл	24,1(22,1;28,8)	22,8(21,3;28,1)	0,18
МУВРС3, нг/мл	0,39(0,30;1,16)	0,29(0,25;0,70)	0,08
IL33, пг/мл	0,38(0,27;0,55)	0,32(0,23;0,42)	0,24
*Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, $p_{1,2}$ и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

Согласно данным корреляционного анализа между показателями ЭМБ и уровнями биохимических маркеров воспаления в группе 1 выявлено, что характер некроза положительно коррелирует с уровнем ST2 (SpearmanRank= 0,39, p=0,04). Уровень MYBPC3 имеет положительную корреляцию со степенью интерстициального воспаления (SpearmanRank= 0,41, p=0,03), а уровень IL 33 – отрицательно со степенью экспрессии антигенов ВПГ 6 (SpearmanRank=-0,49, p=0,008). Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отсутствие корреляций между уровнями биохимических маркеров воспаления и показателями ЭМБ.

Согласно данным корреляционного анализа между показателями ЭМБ и уровнями биохимических маркеров воспаления в группе 2 выявлено, что наличие вовлечения эндокарда в патологический процесс отрицательно коррелирует с уровнем MYBPC3 (SpearmanRank= -0,65, p=0,005), а уровень IL 33 – отрицательно со степенью экспрессии антигенов ВПГ 6 (SpearmanRank=-0,62, p=0,01). Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отсутствие корреляций между уровнями биохимических маркеров воспаления и показателями ЭМБ.

Согласно данным корреляционного анализа между показателями ЭМБ и уровнями биохимических маркеров воспаления в группе 3 выявлено, что наличие вовлечения эндокарда в патологический процесс положительно коррелирует с уровнем IL 33 (SpearmanRank= 0,49, p=0,05). Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отрицательную корреляцию между уровнем MYBPC3 и степенью экспрессии ВПГ 6 (SpearmanRank= -0,63, p=0,03).

В группе 1 эффективность оперативного лечения составила 66,7% (рисунок 7). Шесть (22,2%) пациентов имели поздние рецидивы, 3 (11,1%) – ранние.

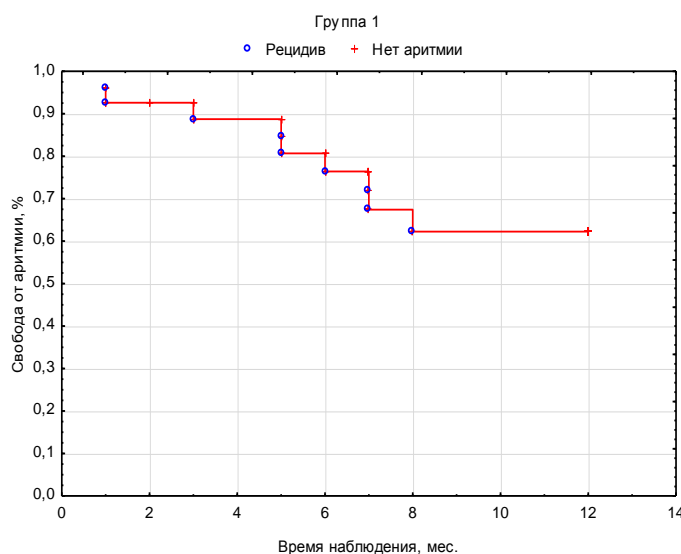


Рисунок 7 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

В группе 1.А уровни биохимических маркеров воспаления ST2 и IL33 были ниже на 21,9 и 16,7 %, соответственно, чем в группе 1.Б. В группе 1.А по сравнению с группой 1.Б определены уровень MYBPC3 был выше на 7,7 %. При этом достоверных различий между группами не выявлено (p>0,05) (таблица 9).

Через 6 месяцев в группе 1.Б все биохимические маркеры имели более высокий уровень в сравнении с группой 1.А: ST2 – 17,3 %, MYBPC3 – 3,1 %, IL33 – 33,3 %. При этом достоверных различий между группами не выявлено (p>0,05) (таблица 9).

В группе 1.А уровень ST2 увеличился на 10,4 % - с 24,1(20,9;34,8) нг/мл до 26,6(20,3;35,9) нг/мл, но изменения были не значимы. Уровень MYBPC3 снизился на 16,1 % - с 0,39(0,28;0,49) нг/мл (p=0,07), IL33 на 3,8 % – с 0,42(0,29;0,49) пг/мл до 0,32(0,20;0,40) нг/мл и 0,33(0,28;0,42) пг/мл (p=0,02) (таблица 9). В группе 1.Б так же выявлена тенденция к снижению уровней MYBPC3 - с 0,36(0,31;0,53) нг/мл до 0,33(0,25;0,64) нг/мл (3,0%) и IL33 - с

0,49(0,32;0,59) пг/мл до 0,44(0,29;0,52) пг/мл (10,2%).

Таблица 9 – Уровень биохимических маркеров воспаления в подгруппах в группе 1

Показатель	Группа 1.A 18 (66,7)	Группа 1.Б 9 (33,3)	р-уровень
Исходно			
ST2, нг/мл	24,1(20,9;34,8)	29,4(27,9;34,9)	p=0,25
МУВРС3, нг/мл	0,39(0,28;0,49)	0,36(0,31;0,53)	p=0,94
IL33, пг/мл	0,42(0,29;0,49)	0,49(0,32;0,59)	p=0,84
6 месяцев			
ST2, нг/мл	26,6(20,3;35,9)	31,2(26,8;35,8)	p=0,29
МУВРС3, нг/мл	0,32(0,20;0,40)	0,33(0,25;0,64)	p=0,38
IL33, пг/мл	0,33(0,28;0,42)	0,44(0,29;0,52)	p=0,18
Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

Уровень ST2 так же как в группе 1.A имел тенденцию к увеличению на 6,1% (с 29,4(27,9;34,9) нг/мл до 31,2(26,8;35,8) нг/мл). Все изменения были статистически не значимы (p>0,05) (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика биохимических маркеров воспаления в подгруппах в группе 1

Показатель	Исходно	6 месяцев	р-уровень
Группа 1.A			
ST2, нг/мл	24,1(20,9;34,8)	26,6(20,3;35,9)	0,36
МУВРС3, нг/мл	0,39(0,28;0,49)	0,32(0,20;0,40)	0,07
IL33, пг/мл	0,42(0,29;0,49)	0,33(0,28;0,42)	0,02
Группа 1.Б			
ST2, нг/мл	29,4(27,9;34,9)	31,2(26,8;35,8)	0,57
МУВРС3, нг/мл	0,36(0,31;0,53)	0,33(0,25;0,64)	0,89
IL33, пг/мл	0,49(0,32;0,59)	0,44(0,29;0,52)	0,26
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

В группе 2 эффективность оперативного лечения составила 62,5% (рисунок 8). В структуре рецидивов преобладали ранние рецидивы – 4 (25,0%) пациента, поздние рецидивы выявлены у 2 (12,5%) пациентов.

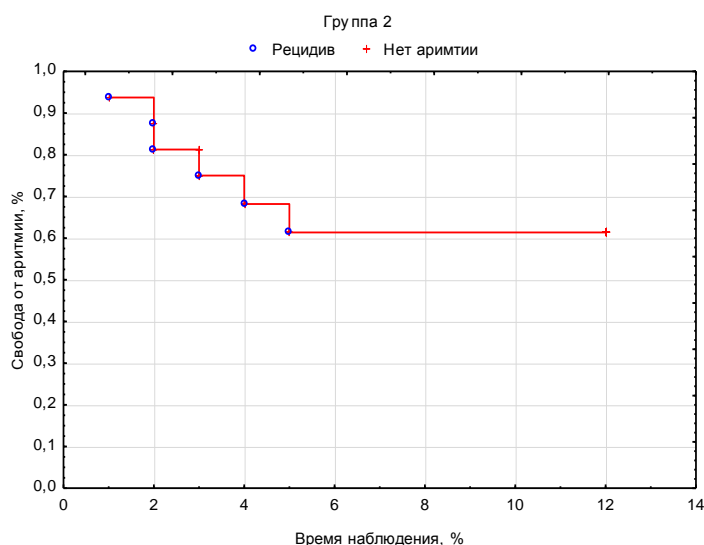


Рисунок 8 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

В группе 2.А уровень ST2 и МУВРС3 были несколько выше по сравнению с группой 2.Б – 24,3 и 21,4 %, соответственно ( $p>0,05$ ). Уровень IL33 был ниже в группе 2.А на 46,4% в сравнении с группой 2.Б ( $p>0,05$ ) (таблица 11).

Через 6 месяцев сохранился схожий профиль биохимических маркеров. Уровень ST2 и МУВРС3 были несколько выше по сравнению с группой 2.Б (12,3 и 37,2 %, соответственно).

Уровень IL33 были ниже на 22,6 % в группе 2.А в сравнении с группой 2.Б. Отличия были не достоверны ( $p>0,05$ ) (таблица 12). В группе 2.А произошло достоверное снижение уровня ST2 с 34,8 (23,2;41,0) нг/мл до 29,2 (19,2;38,3) нг/мл на 16,1 % ( $p=0,007$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Уровень биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 2

Показатель	Группа А n=10 (62,5)	Группа Б n=6 (37,5)	p-уровень
Исходно			
ST2, нг/мл	34,8(23,2;41,0)	26,4(20,8;51,8)	0,78
МУВРС3, нг/мл	0,42(0,27;0,59)	0,33(0,29;0,37)	0,30
IL33, пг/мл	0,28(0,23;0,44)	0,41(0,31;0,59)	0,12
6 месяцев			
ST2, нг/мл	29,2(19,2;38,3)	25,6(20,9;35,4)	0,77
МУВРС3, нг/мл	0,43(0,24;0,49)	0,27(0,17;0,38)	0,52
IL33, пг/мл	0,31(0,26;0,39)	0,38(0,31;0,47)	0,14
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

Уровни МУВРС3 и IL 33 незначительно повысились на 2,4 % с 0,42 (0,27;0,59) нг/мл до 0,43(0,24;0,49) нг/мл и с 0,28 (0,23;0,44) пг/мл до 0,31 (0,26;0,39) пг/мл (10,7 %) ( $p>0,05$ ) (таблица 12).

В группе 2.Б обнаружено снижение уровней всех показателей: ST2 на 3% - с 26,4 (20,8;51,8) нг/мл до 25,6 (20,9;35,4) нг/мл ( $p=0,04$ ), МУВРС3 на 18,2 % – с 0,33 (0,29;0,37) нг/мл до 0,27 (0,17;0,38) нг/мл ( $p>0,05$ ), IL33 на 7,3 % - с 0,41 (0,31;0,59) пг/мл до 0,38 (0,31;0,47) пг/мл ( $p>0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 2

Показатель	Исходно	6 месяцев	p-уровень
Группа 2.А			
ST2, нг/мл	34,8(23,2;41,0)	29,2(19,2;38,3)	0,007
МУВРС3, нг/мл	0,42(0,27;0,59)	0,43(0,24;0,49)	0,37
IL33, пг/мл	0,28(0,23;0,44)	0,31(0,26;0,39)	0,68
Группа 2.Б			
ST2, нг/мл	26,4(20,8;51,8)	25,6(20,9;35,4)	0,04
МУВРС3, нг/мл	0,33(0,29;0,37)	0,27(0,17;0,38)	0,46
IL33, пг/мл	0,41(0,31;0,59)	0,38(0,31;0,47)	0,92
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

В группе 3 эффективность оперативного лечения составила 68,7% (рисунок 9). В структуре рецидивов преобладали ранние рецидивы – у 3 (18,8%) пациентов, поздние рецидивы выявлены у 2 (12,5%) пациента.

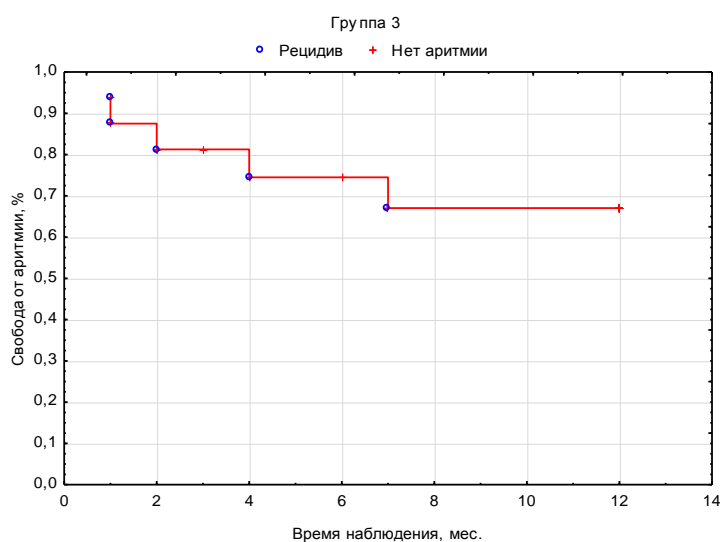


Рисунок 9 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 3

В группе 3.А маркеры все маркеры имели более низкий уровень в сравнении с группой 3.Б: ST2 – 18,3 %, МУВРС3 – на 10,8 %, IL33 – на 34,4%. При этом уровень ST2 в группе 3.Б был достоверно выше в сравнении с группой 3.А ( $p=0,05$ ). В отношении остальных показателей достоверных отличий не получено ( $p>0,05$ ) (таблица 13).

Через 6 месяцев в группе 3.А все маркеры так же имели более низкий уровень в сравнении с группой 3.Б: ST2 – ниже на 45,6 %, МУВРС3 – ниже на 14,3%, IL 33- ниже на 44,8 %. В отношении показателей достоверных отличий не получено ( $p>0,05$ ) (таблица 13).

Таблица 13 – Уровень биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 3

Показатель	Группа 3.А 11 (68,8)	Группа 3.Б 5 (31,2)	р-уровень
Исходно			
ST2, нг/мл	23,5(21,2;28,2)	27,8(25,6;32,7)	0,05
МУВРС3, нг/мл	0,37(0,27;3,34)	0,41(0,33;0,57)	0,65
IL33, пг/мл	0,32(0,27;0,58)	0,43(0,39;0,52)	0,49
6 месяцев			
ST2, нг/мл	22,6(20,9;26,3)	32,9(21,8;65,3)	0,14
МУВРС3, нг/мл	0,28(0,26;0,38)	0,32(0,22;1,07)	1,0
IL33, пг/мл	0,29(0,26;0,38)	0,42(0,19;0,55)	0,46
*Примечание данные представлены в виде Ме [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, р1,2 и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

При оценке динамики показателей через 6 месяцев документированы более низкие уровни показателей в группе 3.А. Уровень ST2 снизился на 3,8 % с 23,5(21,2;28,2) нг/мл до 22,6(20,9;26,3) нг/мл, МУВРС3 на 24,3 % – с 0,37(0,27;3,34) нг/мл до 0,28(0,26;0,38) нг/мл, при этом данное изменение было статистически значимым ( $p=0,03$ ), IL 33 на 9,4 % – с 0,32(0,27;0,58) пг/мл до 0,29(0,26;0,38) пг/мл. (таблица 14).

Через 6 месяцев в группе 3.Б при оценке уровней биохимических маркеров документировано увеличение ST2 на 6,1% с 27,8 (25,6;32,7) нг/мл до 32,9 (21,8;65,3) нг/мл ( $p=0,59$ ). В отношении МУВРС3 документировано снижение показателя на 21,9% с 0,41 (0,33;0,57) нг/мл до 0,32 (0,22;1,07) нг/мл ( $p=0,59$ ). Уровень IL 33 так же снизился на 2,3% с 0,43 (0,39;0,52) пг/мл до 0,42 (0,19;0,55) пг/мл (таблица 14).

Для оценки прогноза исследуемых факторов на развитие рецидивов ФП был проведен анализ ROC-кривых показателей ST2, МУВРС3 и IL 33, исходных значений и через 6 месяцев наблюдения. Полученные данные анализа ROC-кривых в группе 1 представлены в таблице 15.

Таблица 14 – Динамика биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 3

Показатель	0 месяцев	6 месяцев	р-уровень
Группа 3А			
ST2, нг/мл	23,5(21,2;28,2)	22,6(20,9;26,3)	0,07
МУВРС3, нг/мл	0,37(0,27;3,34)	0,28(0,26;0,38)	0,03
IL33, пг/мл	0,32(0,27;0,58)	0,29(0,26;0,38)	0,26
Группа 3Б			
ST2, нг/мл	27,8(25,6;32,7)	32,9(21,8;65,3)	0,59
МУВРС3, нг/мл	0,41(0,33;0,57)	0,32(0,22;1,07)	0,59
IL33, пг/мл	0,43(0,39;0,52)	0,42(0,19;0,55)	1,0
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, р1,2 и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

Таблица 15 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после абляции в группе 1

Показатель	AUC	р-уровень	Чувствительность	Специфичность
Исходно				
ST2	0,642	0,21	88,89	55,56
МУВРС3	0,512	0,92	44,4	38,9
IL33	0,528	0,82	55,6	66,7
6 месяцев				
ST2	0,642	0,23	87,5	46,7
МУВРС3	0,617	0,38	37,5	93,3
IL33	0,679	0,21	50,0	93,3
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок С, IL33 – интерлейкин 33, р1,2 и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

В группе 2 согласно полученным данным исходный IL 33 в группе показал высокую значимость как предиктор неэффективного оперативного лечения. Как показано на ROC-кривой (рисунок 10) при уровне маркера более 0,256 нг/мл с чувствительностью 100,0% и специфичностью 50,0% можно прогнозировать отрицательный результат катетерного лечения в течение 12 месяцев.

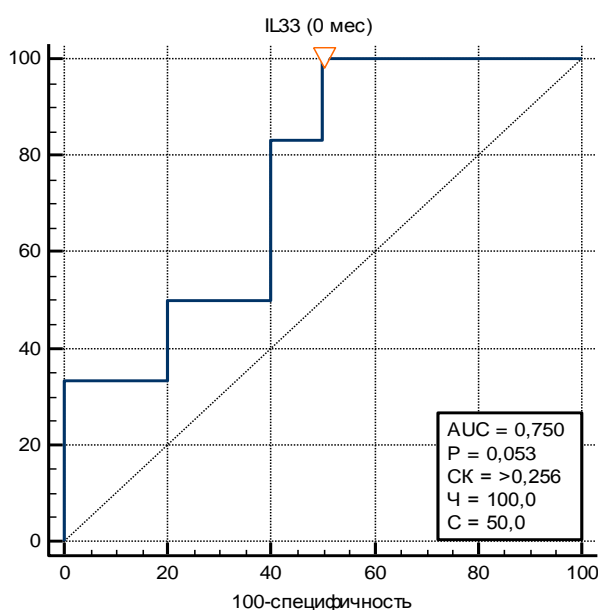


Рисунок 10 – ROC-кривая исходного уровня интерлейкина-33

В группе 3, согласно полученным данным, исходные значения ST2 показали высокую значимость как предиктор неэффективного оперативного лечения.

Как показано на ROC-кривой (рисунок 11) при уровне маркера более 23,8 нг/мл с чувствительностью 100,0% и специфичностью 72,7% можно прогнозировать отрицательный результат катетерного лечения в течение 12 месяцев наблюдения. Остальные маркеры не имели предикторной способности в данной группе пациентов.

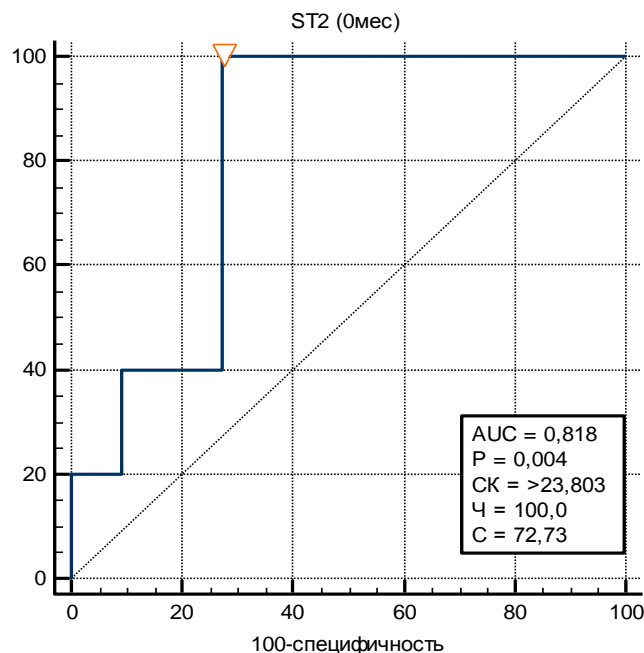


Рисунок 11 – ROC-кривая исходного уровня растворимого ST2

Для выявления предикторов рецидива РЧА персистирующей формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 18).

Таблица 18 – Модель пропорциональных рисков Кокса в оценке рецидивов у пациентов с «идиопатической» формой ФП

Показатель	HR	95%CI	P
ST2	1,068	0,931-1,200	0,34
МУВРС3	0,305	0,025-3,700	0,35
IL33	0,497	0,002-109,8	0,79
Через 6 месяцев			
ST2	0,941	0,801-1,100	0,46
МУВРС3	2,281	0,181-28,700	0,52
IL33	44,251	0,010-184217,3	0,37
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1;Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок C, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3			

Многофакторный анализ также показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов после однократной процедуры катетерной аблации не выявлено.

## ВЫВОДЫ

1. Эффективность катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» формой ФП составляет не менее 60% вне зависимости от формы аритмии, наличия и отсутствия воспаления, фиброза, некроза кардиомиоцитов и вирусной инвазии.

2. У пациентов 40,1% с «идиопатической» ФП обнаружены критерии активного лимфоцитарного миокардита, у остальных 59,9% выявлены признаки лимфоцитарной инфильтрации. Признаки фиброзных изменений миокарда и наличие вирусной инфекции

диагностированы у всех пациентов.

3. Характер гистологических изменений, а также их динамика не взаимосвязаны с возникновением ранних и поздних рецидивов у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий. Увеличение активности воспалительного процесса у пациентов с персистирующей формой аритмии связано с возникновением поздних рецидивов.

4. Повышение уровня маркера воспаления ST2 более 23,8 нг/мл у пациентов длительно персистирующей формой ФП является предиктором развития рецидива аритмии в течение 12 месяцев наблюдения, а на основании повышения IL33 более 0,256 пг/мл возможно прогнозировать наличие аритмии у пациентов с персистирующей формой аритмии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий без выявленного всеми доступными способами и методами основного заболевания необходимо предполагать наличие хронического воспалительного процесса, вероятно ассоциированного с наличием антигенов кардиотропных вирусов, с целью определения тактики обследования и подготовки пациента к проведению катетерной абляции.

2. Катетерная абляция не противопоказана пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий вне зависимости от наличия хронического лимфоцитарного миокардита и выявленных антигенов кардиотропных вирусов.

3. Во время проведения интервенционного вмешательства в рамках диагностического поиска основного заболевания целесообразно проводить эндомиокардиальную биопсию у больных с «идиопатической» фибрилляцией предсердий с последующим гистологическим и иммуногистохимическими исследованиями.

4. С целью прогнозирования возникновения рецидива аритмии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий целесообразно проводить анализ уровня интерлейкина 33, а у пациентов с длительно персистирующей формой – растворимого ST2.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### ***Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК***

1. **Шелемехов А.Е.**, Применение Speckle-tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен / А.В. Сморгон, Д.И. Лебедев, С.Ю. Усенков, А.А. Дубанаев, Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, А.Е. Шелемехов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 147, № 7. – С. 117-120. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-117-120

2. **Шелемехов А.Е.**, Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков Е.А. Арчаков, А.М. Гусакова, Ю.В. Роговская, М.С. Ребенкова// Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 19-27. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3418

3. **Шелемехов А.Е.**, Катетерное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и воспалением миокарда / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, Ю.В. Роговская, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, А.М. Гусакова, Ю.В. Роговская, М.С. Ребенкова// Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 102-110. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n891

4. **Шелемехов А. Е.**, Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде по результатам эндомиокардиальной биопсии правого желудочка / А. Е. Шелемехов, Р. Е. Баталов, Ю. В. Роговская, С. Ю. Усенков, У. А. Арчаков, А. М. Гусакова, М. С. Ребенкова// Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 90-106. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-90-106

#### ***Материалы конференций***

1. **Shelemehov A.E.**, Features of the expression of fibroblast growth factor in patients with idiopathic atrial fibrillation and verified myocarditis / А.М. Gusakova, Т.Е. Suslova, А.Е.

Shelemehov, Y.V. Rogovskaya, R.E. Batalov. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.0484 // European Heart Journal. – 2021. – 42, Suppl. 1.

2. **Шелемехов А.Е.**, Анализ эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с различными гистологическими проявлениями / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, Ю.Н. Илюшенкова, Ю.В. Роговская // XIII Международный конгресс «Кардиостим-2018»: сборник тезисов (Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018 г.). – Санкт-Петербург, 2018. – С. 116.

3. **Shelemehov A.E.**, The effectiveness of catheter treatment of "idiopathic" form of atrial fibrillation depending on the histological changes in the myocardium / A.E. Shelemehov, R.E. Batalov, S.U. Usenkov, E.A. Archakov, A.M. Gusakova, U.V. Rogovskaya, M.S. Rebenkova, M.S. Khlynin. – DOI: 10.1093/eurpace/euz095 // EP Europace – 2019. – Vol. 21, N 2. – P. 251-531.

4. **Шелемехов А.Е.**, Диагностика воспалительных изменений миокарда у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, А.М. Гусакова, Ю.В. Роговская // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии: материалы XIX Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых (Томск, 5 июня 2019 г.). – Томск, 2019. – С. 21-26.

5. **Шелемехов А.Е.**, Гистологические изменения в миокарде при различных формах фибрилляции предсердий / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, Ю.В. Роговская // XIV Международный конгресс «Кардиостим-2020»: сб. тезисов (Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г.). – Санкт-Петербург, 2020. – С. 29.

6. **Шелемехов А.Е.**, Зависимость клинической эффективности катетерного лечения «идиопатической» формы фибрилляции предсердий от уровней биохимических маркеров воспаления / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, Ю.В. Роговская // XIV Международный конгресс «Кардиостим-2020»: сборник тезисов (Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г.). – Санкт-Петербург, 2020. – С. 29.

7. **Шелемехов А.Е.**, Исследование биомаркеров актин-миозинового взаимодействия у пациентов с фибрилляцией предсердий / А.М. Гусакова, А.Е. Шелемехов, Ю.В. Роговская, Т.Е. Сулова, Р.Е. Баталов // XIV Международный конгресс «Кардиостим-2020»: сб. тезисов (Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г.). – Санкт-Петербург, 2020. – С. 118.

8. Шелемехов А.Е., Применение Speckle-Tracking эхокардиографии в диагностике воспалительных изменений миокарда у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий / А.В. Сморгон, **А.Е. Шелемехов**, С. Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов // XIV Международный конгресс «Кардиостим-2020» (Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г.): сб. тезисов. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 25.

9. Shelemehov A., Association of actin-myosin interaction biomarkers and fibrosis with myocardial inflammatory changes in patients with idiopathic atrial fibrillation / A. Gusakova, R. Batalov, **A. Shelemehov**, Y. Rogovskaya, T. Suslova // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, Suppl.2. – DOI:1093/ehjci/ehaa946.0541.

#### **Патенты на изобретение Российской Федерации**

1. **Шелемехов А. Е.**, Патент № 2739321 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики хронического активного лимфоцитарного миокарда у пациентов с "идиопатической" формой фибрилляции предсердий : № 2020106565: заявл. 11.02.2020 : опубл. 22.12.2020 / А А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, А.М. Гусакова, Ю.В. Роговская, С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, С.В. Попов; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ).

2. **Шелемехов А. Е.**, Патент № 2749552 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ отбора пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий на проведение эффективного катетерного лечения: № 2020126162: заявл. 03.08.2020: опубл. 15.06.2021 / А А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, А.М. Гусакова, С.Ю. Усенков., Е.А. Арчаков, С.В. Попов, М.С. Хлынин; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ААП – антиаритмические препараты  
АВ – аденовирус  
АЛМ – активный лимфоцитарный миокардит  
ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка  
ВПГ 1, 2 и 6 – вирус простого герпеса 1, 2 и 6 типов  
ВПЖ - верхушка правого желудочка  
ВЭБ – вирус Эбштейн-Барра  
ИГХ – иммуногистохимическое исследование  
ИЛ – интервенционное лечение  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЛВ – легочная вены  
ЛИ – лимфоцитарная инфильтрация  
ЛП – левое предсердие  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МПП – межпредсердная перегородка  
ПВ – парвовирус  
ПЖ – правый желудочек  
РЧиЛВ – радиочастотная изоляция устьев легочных вен  
ФИ – фиброзные изменения  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЭВ – энтеровирус  
ЭКВ - электрическая кардиоверсия  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия  
ЭхоКГ – эхокардиография

**Шелемехов Алексей Евгеньевич**

**Эффективность катетерного лечения «идиопатической» формы фибрилляции предсердий  
в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 13.12.2023. Формат 60×90/16.  
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ № \_\_.