

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Шелемехов Алексей Евгеньевич

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

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Баталов Роман Ефимович

Томск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Механизмы развития фибрилляции предсердий	12
1.2 Роль воспалительного процесса в развитии фибрилляции предсердий.....	17
1.3 Лечение фибрилляции предсердий	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Общая структура клинического материала	29
2.2 Электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция фибрилляции предсердий.....	32
2.3 Методика проведения эндомиокардиальной биопсии	34
2.4 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования	35
2.5 Методика определения уровней биохимических маркеров воспаления.....	36
2.6 Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	43
3.1 Характеристика гистологических изменений в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	43
3.2 Анализ эффективности радиочастотной абляции фибрилляции предсердий.....	49
3.4 Анализ эффективности радиочастотной абляции фибрилляции предсердий в зависимости от динамики биохимических маркеров воспаления	79
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) остается широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную формы. 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 со старением населения в течение последующих 25 лет эти показатели увеличатся вдвое [1, 59].

Причины увеличения распространенности ФП неизвестны. 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 [27].

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 [27].

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 [27]. Но, к сожалению, у части

пациентов с наличием ФП не удастся установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется «идиопатическая» [53]. 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 [9].

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. Haissaguerre, 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 нет единого мнения по объему вмешательства у пациентов с ФП и какие факторы влияют на эффективность проводимого оперативного лечения.

Кроме того, 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 наше исследование.

Цель исследования

Оценить эффективность радиочастотной абляции 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.

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. 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.

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 диссертационного 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, эндомиокардиальная 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 эндомиокардиальной 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.

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).

Апробация работы

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»; VI Всероссийском симпозиуме по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца (Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2017 г.); Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: Альянсы и потенциал» (Томск, 25-27 апреля 2017); 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.).

Публикации

По теме опубликовано 15 научных работы, 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, получены 2 патента на изобретение (№ 2739321 от 22 декабря 2020 г., № 2749552 от 15.06.2021 г.).

Структура и объем 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, их них 12 отечественных и 74 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая аритмия, которая характеризуется высокочастотными (400-600 в минуту), нерегулярными и нескоординированными сокращениями предсердий. ФП – одна из самых распространенных аритмий, которая регистрируется у 1,5% населения [85]. Исследования Framingham Heart Study и Cardiovascular Heart Study показали, что количество пациентов с ФП в возрасте до 64 лет составляет 3,1 среди мужчин и 1,9 случаев – среди женщин на 1000 человек в год, резко увеличиваясь с возрастом пациентов, и достигает 31,4 – 38,0 промилле у 80-летних пациентов [47]. Более того, наличие ФП приводит к увеличению риска смертности среди кардиологических пациентов в два раза, внезапной смерти в 1,3 раза, развитию тромбоэмболических осложнений, в частности, инсульта, в 5 раз, сердечной недостаточности в 3,4 раза [14].

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму. Достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений [4].

Для практикующего врача немаловажна классификация заболевания, так как от выбранного варианта течения аритмии будет зависеть тактика ведения и лечения пациента. В настоящий момент применяется общепризнанная классификация ФП, которая основана на клинических аспектах.

Многие исследователи пытались внести свою лепту в классификацию ФП, чтобы отделить один вариант течения от другого. Для этого в разные времена предлагалась своя теоретическая база, основанная на различных подходах в понимании патогенеза аритмии. Таким образом, Р. Coumel в 1990 году предложил деление ФП на вагусную и адренергическую, в зависимости от того, какой компонент вегетативной нервной системы (ВНС) оказывает ведущее влияние на возникновение и течение мерцательной аритмии [31]. По его мнению,

адренергическая или вагусная стимуляция по-разному влияет на проводимость и рефрактерные периоды предсердного миокарда, и от этого, в свою очередь, будет зависеть тактика купирования и лечения пациентов с ФП. Исходя из этого, автор предположил, что для купирования приступа аритмии необходимо использовать антиаритмические препараты, способные в первую очередь влиять на ведущий фактор развития приступа. Так, в работе С.Г. Канорского и соавт. (1998) показано, что наибольшей купирующей способностью в отношении симпатической формы ФП обладают бета-блокаторы и препараты IC класса, а в отношении вегетативной формы – препараты III класса, способные к тому же корректировать дисбаланс ВНС. Но также в этой работе показано, что не всегда можно выделить конкретный вариант ФП, и у 1/3 пациентов имеется смешанная форма аритмии, к тому же для оценки вклада того или иного компонента ВНС необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы в течение некоторого времени перед началом приступа [3]. Но, так как подобная классификация в подавляющем большинстве может быть использована только в отношении пароксизмальной ФП, использование такого варианта классификации в повседневной практике затруднительно.

В современных рекомендациях предлагается классифицировать ФП с учетом течения и длительности аритмии на 5 типов: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная. В большинстве случаев ФП с течением времени переходит из одной формы в другую, чаще в сторону ухудшения, но иногда возникает обратная ситуация, когда пациент с персистирующей или длительно персистирующей формами переходит в разряд пароксизмальной формы ФП. К сожалению, подобная классификация не отражает электрофизиологических аспектов аритмии, а также сложно на ее основании выбрать рациональный подход к лечению [4].

Также в этих же рекомендациях предлагается выделять этиопатогенетические типы ФП, основанные на определении основного заболевания или состояния и ведущего механизма, способного привести к развитию и поддержанию аритмии. Подобная классификация подразумевает

разделение ФП на такие как, ФП на фоне структурной патологии, эктопическую, полигенную (наследственную), послеоперационную ФП и т.д. [4].

Несмотря на то, что описанные классификации в той или иной мере способны отражать как клиническую картину, так и этиопатогенетические аспекты ФП, они в то же время не способны описать картину, происходящую непосредственно в миокарде на клеточном уровне. Изменения, присутствующие в миокарде у пациентов с ФП, являются непосредственными участниками и источниками возникновения и поддержания аритмии. Таковыми могут быть фиброзные изменения (ФИ), признаки воспалительной кардиомиопатии и наличие экспрессии антигенов различных кардиотропных вирусов. Ряд авторов полагают, что воспалительный процесс может быть нераспознанной причиной ФП [9].

1.1 Механизмы развития фибрилляции предсердий

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 [27]. Но, к сожалению, у части пациентов с наличием ФП не удастся установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется «идиопатическая» [53]. Согласно современным рекомендациям, данный термин является условным, так как для выявления возможной причины требуется тщательное обследование пациентов.

В современной литературе выделяют два основных фактора, необходимых

для возникновения ФП. Первым из них является триггер или пусковой механизм, а вторым – субстрат, которым является изменённым под действием фиброза, воспаления или амилоидоз участка предсердного миокарда, который способен поддерживать аритмию. Чаще всего определить, что является триггером у конкретного пациента и с помощью каких механизмов поддерживается аритмия в рутинной практике весьма затруднительно. Более того, стандартные методы обследования не позволяют в достаточной степени оценить состояние предсердного миокарда, в котором развивается и поддерживается фибрилляция.

Пароксизмальная ФП у большинства пациентов появляется в результате возникновения частой предсердной эктопической активности. В исследовании С. Kolb с соавт. во время проведения длительного мониторирования ЭКГ с использованием двенадцатиканального регистратора было установлено, что в 93% случаев пароксизмы ФП индуцировались частой наджелудочковой экстрасистолией, а у 6,4% пациентов этому предшествовало типичное трепетание предсердий (ТП) [55].

Чаще всего (80-94%) эктопические очаги определяются в левом предсердии (ЛП), в устьях легочных вен (ЛВ) [15], на 2-4 см внутрь основной ЛВ или одной из ее проксимальных ветвей [73]. Возможным источником развития патологической активности в ЛВ некоторые авторы называют интерстициальные клетки Кахаля (Interstitial cell of Cajal, ICC), которые способны выступать в качестве пейсмейкеров.

Так, в небольшом исследовании у трех из восьми пациентов в устьях ЛВ был обнаружен данный тип клеток, причем у пациентов с ФП средняя плотность распределения была гораздо выше (0,6 ICC/3 мм² у пациентов без ФП против 14,6 ICC/3 мм² у пациентов с аритмией) [45]. К тому же анатомия ЛВ и их устьев имеет важное значение в развитии патологической импульсации. Экспериментальные исследования показали, что антральная часть ЛВ имеет сложную архитектуру, которая заключается в поперечной исчерченности мышечными пучками миокарда ЛП муфты вен, в результате чего формируется сеть из круговых, продольно и косо ориентированных волокон. Такая структура

может облегчить развитие микро риентри и в дальнейшем привести к возникновению аритмии [36]. Электрофизиологические и структурные особенности способствуют развитию быстрых наджелудочковых тахикардий, вызывают электрическое ремоделирование предсердий и создают субстрат для развития ФП.

Термин «электрическое ремоделирование» относится к снижению экспрессии генов ионных каналов, что приводит к изменению электрофизиологических свойств в виде укорочения эффективного рефрактерного периода и потере скорости адаптации в ответ даже на краткий эпизод быстрой предсердной тахикардии, способствуя тем самым появлению множества волн риентри и повышению вероятности возникновения и поддержания ФП. Но одно лишь электрическое ремоделирование не может в достаточном объеме объяснить развитие устойчивой формы ФП.

Вторым не менее важным моментом является понимание метаморфоз, происходящих в предсердном миокарде (субстрате) как до аритмии, так и после возникновения ФП. Многими исследователями доказано, что результатом такой перестройки является нарушение проведения по предсердиям (чаще его замедление), появление дисперсии рефрактерности, развитие фиброза.

Органические заболевания сердца могут вызывать структурное ремоделирование предсердий и желудочков. В предсердиях этот процесс обусловлен пролиферацией и дифференцировкой фибробластов, повышенным отложением коллагена и других составляющих соединительной ткани и фиброзом. Всё это приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, тем самым способствуя развитию и сохранению ФП [42].

Известно, что фиброз миокарда является независимым фактором риска развития рецидива ФП и прогрессирования течения заболевания, так как приводит к структурному ремоделированию миокарда, и как следствие развитию и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после проведенного интервенционного лечения. Ряд работ показал, что степень

фиброза имеет сильную корреляцию с наличием и продолжительностью ФП. Пациенты, страдающие аритмией, имеют в 3-5 раз большую степень фиброза [75].

Так же важную роль в развитии ФП играет характер и вид фиброза, а также заболевание, которое стало причиной его развития. В исследовании Л.Б. Митрофановой и соавт. 2014 г. пациенты с ИБС, ревматизмом и ФП были разделены на следующие группы: группа 1 – ИБС без ФП, группа 2 – ИБС и пароксизмальная ФП, группа 3 – ИБС и постоянная ФП, группа 4 – ревматизм и пароксизмальная ФП, группа 5 – ревматизм и постоянная ФП. В группе 1 в биоптатах различных отделов предсердий выявлен незначительный периваскулярный фиброз (1-2 балла), который равномерно распределялся во всех изучаемых отделах, относительная площадь фиброза была от 5 до 8%.

В группе 2 и 3 наиболее часто определяли мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка». Относительная площадь фиброза в изучаемых зонах предсердий в группе 3 была достоверно выше, чем у больных в группе 1, при этом площадь фиброза среди всех пациентов с ИБС была статистически выше в группах 2 и 3. В группах 4 и 5 документирован мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный фиброз и «фиброз-оплетка» площадью достоверно большей, чем в группах 1-3.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует большое разнообразие видов фиброза у пациентов с ИБС и ревматизмом. Пациенты с ФП имеют большую степень фиброза предсердий [5]. Но при этом в литературе отсутствуют данные о гистологической картине у пациентов с «идиопатической» формой ФП. К развитию фиброза приводят любые структурные заболевания сердца, а также воспалительные, в том числе аутоиммунные, процессы [2].

Фиброз является особой чертой аритмогенного структурного ремоделирования. Фиброз ткани – это результат накопления фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит чаще всего вследствие воздействия патологического процесса, который приводит к необратимым повреждениям тканей с сопутствующим реактивным фиброзом и последующему интерстициальному растяжению [37, 48]. Как сказано выше, основными

клетками, отвечающими за формирования фиброза, являются сердечные фибробласты. В течение длительного периода считалось, что в сердце фибробласты играют пассивную роль, однако многими исследователями показано, что фибробласты принимают активное участие в формировании окружения кардиомиоцитов [60].

Распространение интерстициального фиброза изменяет и перестраивает структуру соединения предсердных миоцитов и изменяет взаимодействие между клетками. Неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады и замедление проводимости, за счет изменения рефрактерности разных участков миокарда возникают в результате сочетания нормальных и пораженных предсердных волокон с местными результатами фиброза.

Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов, а также может привести к колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий может изменять однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную. Известно, что предсердная риентри аритмия способствует нарушению предсердной проводимости в соседних участках предсердий с разными ЭРП, и при распространении интерстициального фиброза предсердий может увеличиться восприимчивость к ФП.

В результате патологического воздействия на миокард предсердий (стресс, ишемия, воспаление и т.д.) происходит его ремоделирование. Ремоделирование ЛП – физиологический процесс адаптивной регуляции кардиомиоцитов в порядке поддержания гомеостаза против внешних стрессов [56]. Тип и объем ремоделирования напрямую зависят от степени растяжения ЛП и продолжительности «стрессов». Адаптивный ответ может появиться как на ионном, так и геномном уровне через короткое время (в течение 30 мин воздействия стресса) [41].

На клеточном уровне это обычно обратимая гибернация средней

продолжительности с возвратом в нормальное состояние в течение 1 недели. И, как правило, необратимыми процессами на клеточном уровне или внеклеточном матриксе являются апоптоз и фиброз [80]. Так, одним из признаков ремоделирования ряд авторов считают снижение количества телоцитов, интерстициальных клеток, подобных клеткам Кахаля, которые участвуют в гетероклеточных контактах и функционируют как механорецепторы/преобразователи, являясь ключевыми участниками сердечной регенерации и аритмогенеза [39, 40, 49].

В ряде работ Л.Б. Митрофановой и соавт. доказано наличие телоцитов в рабочем миокарде ЛП у пациентов с ФП и без нее было. При этом количество интерстициальных пейсмекерных клеток у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза меньше, чем у больных без нее и имело значимые отрицательные корреляционные связи с наличием данной аритмии [12].

Другим патологическим процессом, способным приводить к формированию субстрата аритмии, является амилоидоз предсердий, который является более частой гистологической находкой при наличии ФП чем у пациентов с синусовым ритмом. Изолированный предсердный амилоидоз вызывает необратимое ремоделирование предсердий и встречается чаще у пожилых и пациентов с более длительным анамнезом ФП [20].

Доказано, что телоциты играют большую роль в амилоидогенезе, так как их телоподы окружают очаги внеклеточного амилоида и приводят к формированию амилоидных отложений [76]. Выявление морфологического субстрата ФП является весьма актуальной проблемой, поскольку за счет воздействия на один из этиологических факторов развития аритмии можно повлиять на тактику ведения больных и повысить эффективность интервенционного лечения [84].

1.2 Роль воспалительного процесса в развитии фибрилляции предсердий

Одной из возможных причин развития ФП вследствие повреждения кардиомиоцитов и дальнейшим развитием фиброзных изменений является

воспаление, вызываемое как вирусными так и другими агентами (бактерии, грибковая инфекция и др.), которое приводит к повреждению миокарда за счет прямого цитопатического действия, либо опосредовано за счет образования антител с перекрестной реакцией к структурам миокарда, что в последствии приводит к развитию распространённого фиброза миокарда [9]. Миокардит – воспалительное поражение миокарда, вызванное инфекционными, токсическими или аллергическими воздействиями, определяемое по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям [68]. Также к проявлениям миокардита относятся воспалительная кардиомиопатия (миокардит, ассоциированный с дисфункцией сердца) и, как следствие, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – исход миокардита, сопровождающийся дилатацией и нарушением функции левого или обоих желудочков [11].

Согласно данным литературы, частота встречаемости воспалительных заболеваний варьирует в зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [82]. Из-за большого многообразия вариантов течения, стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов распространённость миокардита серьезно недооценивается. Также достоверно известно, что частота возникновения миокардитов составляет от 20 до 30% от всех некоронарогенных заболеваний сердца, а у лиц умерших до 35 лет от неустановленных причин при аутопсии миокардит обнаруживается в 42% случаев [71]. Наиболее часто воспалительные изменения были ассоциированы с вирусной инфекцией различной этиологии.

Иммуногистохимические исследования (ИГХ) и полимеразная цепная реакция показали, что наиболее часто в миокарде обнаруживаются энтеровирусы (ЭВ), аденовирус (АВ), парвовирус В19 (ПВ В19), вирус простого герпеса (ВПГ) 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) [69, 83].

Одним из первых исследователей, который описал наличие морфологических изменений в миокарде у пациентов с различными видами аритмий, не имевших клинических проявлений других сердечно-сосудистых

заболеваний, был Y. Kobayashi [14]. Немного позднее, A. Frustaci исследовал гистологические препараты левого желудочка у пациентов с идиопатической формой ФП. В этой работе он показал, что у больных с изолированной ФП при исследовании биоптатов миокарда у 70% пациентов выявляется инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками, из них в 80% случаев имеют место критерии активного лимфоцитарного миокардита [44].

Затем последовали работы по изучению биопсийного материала, взятого из ЛП, а также бивентрикулярной биопсии у пациентов с идиопатической ФП, подтвердившие высокую распространенность миокардита в предсердиях и желудочках. В исследовании K. Nanthakumar с соавт. были изучены биоптаты, пациентов умерших от внезапного приступа аритмии. Результаты оказались достаточно интересными – в 50% случаев воспалительные инфильтраты были расположены в основном вокруг устьев ЛВ [35].

Воспалительные изменения, протекающие в предсердиях менее опасны, и не могут являться первичной причиной внезапной кардиальной смерти или сердечной недостаточности. В то же время предсердия в сравнении с желудочками более уязвимы в отношении фиброза и разрастания соединительной ткани, ввиду меньшей массы миокарда, что в итоге приводит к анизотропности распространения возбуждения и появления предсердных тахиаритмий [2].

Взаимосвязь воспаления и ФП заключается в том, что каскад воспалительных реакций, оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, интерстициальные структуры и проводящую систему миокарда [61]. Кроме того, активация рецепторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и тканевого фактора роста- $\beta 1$, в свою очередь, стимулируют образование и отложение коллагена посредством активации миофибробластов, что в свою очередь приводит к увеличению фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов, затем становясь аритмогенным субстратом [22].

Возможность возникновения аритмии под действием медиаторов воспаления стала основой целого ряда исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза [66]. Первое клиническое исследование,

посвященное изучению С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ФП, результаты которого были опубликованы в 2001 году, продемонстрировало более высокий уровень СРБ у пациентов с ФП в сравнении с лицами, имеющими синусовый ритм. [67].

Кроме того, пациенты с постоянной формой ФП имели более высокий уровень СРБ, чем пациенты с пароксизмальной формой аритмии. В исследовании Т. Watanabe было отмечено, что чем больше длительность эпизода ФП, тем выше уровень СРБ и больше размеры ЛП, что говорит в поддержку взаимосвязи между тяжестью ФП, воспалением, и структурным ремоделированием [32]. При этом механизм увеличения содержания СРБ в периферической крови при ФП остается неизвестным. Предполагают, что это связано с активной местной воспалительной реакцией в миокарде предсердий. В исследованиях F. Asselbergs с соавт. был выявлен повышенный уровень ИЛ-6 у больных с ФП по сравнению с группой здоровых лиц [57].

Воспаление при ФП изучалось многими авторами. Наличие воспалительных изменений в миокарде оценивалось с помощью исследования биохимических показателей: СРБ, антитела к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, ФНО- α , антинуклеарный фактор, ИЛ-1 β (О.В. Благова и др., 2014 г.; А.А. Дедкова и др., 2010 г.). В результате исследований получены достоверные данные о повышении показателей воспалительных маркеров, но большинство исследуемых параметров не являлись специфичными для миокарда. В работе некоторых авторов было показано, что гистологические признаки хронического воспаления, влияющего на миокард желудочков, тесно связаны с ФП и демонстрируют значительную корреляцию со степенью фиброза, который не может быть объяснен влиянием основного или сопутствующего заболевания [43].

Так как клиническая картина воспаления миокарда разнообразна, диагностика воспалительных изменений в миокарде является сложным вопросом для практикующего врача. Клинические признаки, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования помогают только заподозрить миокардит [11].

В большинстве случаев миокардит является диагнозом исключения. Существует систематический подход к диагностике воспалительного поражения сердца и постановке диагноза миокардит у пациентов с остро развившимися и длительно персистирующими признаками кардиальной патологии (стенокардия, НРС, СН). Диагностические критерии миокардита можно разделить на клинические (анамнез, наличие связи с инфекцией, физикальный осмотр и т.д.) и инструментальные критерии (оценка лабораторных показателей, данных эхокардиографии, магнитно-резонансная томография сердца, коронарография и т.д.). Наличие более одного клинического и более одного диагностического инструментального критерия позволяет установить диагноз миокардита [11]

Но при всем многообразии диагностических показателей все они являются неспецифичными для воспалительного поражения миокарда, так как заболевание может носить характер как остро развившейся патологии, так и иметь хроническое персистирующее течение. Только их совокупность, при исключении других возможных заболеваний, может служить основанием для постановки диагноза миокардита.

Единственным достоверным способом диагностики гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [79], но показания для проведения данного исследования строго ограничены, а сама процедура его выполнение сопряжено с высоким риском развития осложнений при отсутствии достаточного [34]. Согласно российским рекомендациям, выполнение ЭМБ у пациентов с ФП относится к ПБ классу показаний [11].

Кроме того в данном документе в отдельные понятия выделены активный миокардит, характеризующийся наличием воспалительной инфильтрации миокарда с некротическими или дегенеративными изменениями, не характерными для ишемической болезни сердца, и пограничные (вероятные) миокардиты или лимфоцитарная инфильтрация, характеризующиеся малым количеством воспалительных инфильтратов, количество иммунокомпетентных клеток в которых не достигает необходимого числа для постановки диагноза

активного миокардита, или отсутствием признаков повреждения кардиомиоцитов.

Несмотря на то, что забор биопсийного материала проводится из структур правого желудочка (ПЖ), исследование, проведенное Л.Б Митрофановой и соавт. позволяет экстраполировать данные, полученные при заборе тканей из ПЖ на предсердные структуры сердца [43]. Верификация миокардита проводится в соответствии с Марбургским соглашением 1997 г. и применением Далласских критериев.

Но данные критерии имеют ряд недостатков, а именно: (а) не рассматривается характеристика воспалительных клеток с помощью иммуногистохимии и количества фиброза; (б) не уточняются тип и степень повреждения миоцитов; (в) воспалительные инфильтраты, отличные от лимфоцитов, только упоминаются (т.е. лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный и гранулематозный миокардит); (г) нет возможности установить динамику воспалительного процесса в миокарде при однократном исследовании биоптатов.

Поэтому для верификации активного лимфоцитарного миокардита по данным биопсии целесообразно использовать критерии Basso [28] с поправкой на консенсус кардиологов, где говорится, что диагноз активного лимфоцитарного миокардита устанавливается при наличии в биоптате более 7 CD 3+ Т-лимфоцитов на мм² [33].

Одним из первых ученых в России, применивших сочетание ЭМБ и ИГХ методов для диагностики миокардита, была Л.Б. Митрофанова. На основании своих работ, выполненных по данной методике, ею были составлены методические рекомендации по морфологической диагностике миокардитов в клинической практике [1]. В дальнейшем она в своем литературном обзоре делает большой акцент на важность и необходимость совмещения ЭМБ и ИГХ методов обследования тканей сердца, в том числе при наличии у пациента ФП [7].

1.3 Лечение фибрилляции предсердий

Лечение ФП остается сложным вопросом современной кардиологии, так

как при выборе методов устранения аритмии требуется учитывать весь спектр как клинических, так и патофизиологических особенностей. На настоящий момент разработан интегрированный подход к лечению ФП, включающий в себя лечение основного заболевания, профилактика развития ишемических инсультов с помощью использования антикоагулянтной терапии, и непосредственно лечение самой аритмии.

Долгое время в лечении ФП применялись только антиаритмические препараты (ААП), но ввиду достаточно ограниченного спектра лекарственных средств, а также необходимости соблюдать необходимые условия для применения препаратов, так как они имеют ряд противопоказаний и способны оказывать проаритмогенное действие.

В течение нескольких лет при проведении открытых хирургических вмешательств на сердце в лечение ФП применялись хирургические методы лечения. Например, операция «Коридор», разработанная G. Guiraudon, и операция MAZE, разработанная J. Cox et al. В 1991 г. Несмотря на то, что данные способы были достаточно эффективными, они сопровождались массивным повреждением миокарда предсердий за счет наличия большого числа разрезов и имели большое количество осложнений. Но с того момента, когда M. Haissaguerre et al. в 1998 г. разработал и подтвердил в ходе своих наблюдений теорию о спонтанной инициации мерцательной аритмии под воздействием эктопических очагов, возникающих в легочных венах (ЛВ), в лечении ФП была открыта новая эпоха катетерного лечения.

Наиболее успешными методами лечения ФП являются интервенционные вмешательства – радиочастотная и криоизоляция легочных вен, абляция роторов и низкофракционированных электрограмм в левом предсердии [10]. Радиочастотная изоляция устьев ЛВ, показала достаточно высокую эффективность в сравнении с применением ААП. Данные многих рандомизированных клинических исследований, сравнивавших медикаментозную терапию с РЧА ФП, показали превосходство абляции в устранении клинических эпизодов ФП и симптомов аритмии [25]. Данные мета-анализа

продемонстрировали ближайшую и отдаленную эффективность катетерной аблации ФП [64]. При долгосрочном наблюдении уровень свободы от предсердной аритмии после однократной процедуры составил 54,1% у больных с пароксизмальным ФП и 41,8% – у больных с непароксизмальной ФП. При проведении повторных процедур долгосрочная эффективность составила уже 79,8% [54]. Вместе с тем постоянно совершенствующаяся техника операции, хирургических расходных материалов и навигационных приборов, а также мастерство хирургов позволяют повысить общую эффективность проводимого катетерного лечения (КЛ) (R. Cappato et al. 2005).

В виду того, что этиология ФП не установлена, а патогенез развития и прогрессирования аритмии многогранен, на эффективность КЛ оказывает влияние огромное количество факторов. Исследователи пытаются идентифицировать пациентов, у которых изоляция ЛВ будет высокоэффективной.

К неблагоприятным факторам и предикторам низкой эффективности РЧА относятся персистирующая и длительно персистирующая формы, ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ, пожилой возраст, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, увеличение размеров ЛП более 60 мл, наличие фиброза левого предсердия (ЛП) и длительность аритмического анамнеза [13, 77, 12]. Кроме того, высокочастотная электрическая активация в предсердиях также снижает эффективность изоляции ЛВ [29].

Однако не всегда возможно точно спрогнозировать эффективность проводимого лечения. Как результат, пациенты с неблагоприятными сопутствующими патологиями, расширенным предсердием или вышеупомянутыми факторами риска могут иметь рецидив аритмии после проведенного катетерного лечения.

Поэтому на текущий момент эти критерии могут использоваться не как противопоказание к проведению ИЛВ, а как способ подбора процедуры и стратегии РЧА. К тому же на настоящий момент недостаточно изучено влияние воспалительных изменений в миокарде на клиническую эффективность проводимого катетерного лечения. Так как самым достоверным способом

диагностики и оценки воспалительных изменений миокарда является ЭМБ возникает проблема отслеживания этих изменений, в виду того, что процедура является инвазивной и имеет ряд возможных осложнений. Поэтому необходимо проводить оценку воспалительного процесса в миокарде с помощью биохимических маркеров воспаления, выбранных на основании патогенетических аспектов развития ФП.

Одним из биохимических маркеров протекающего воспаления в миокарде, является сердечный миозин-связывающий белок С (С-белок или МУВРС32). С-белок был впервые обнаружен как примесь в миозиновых препаратах, выделенных из скелетных мышц около 40 лет назад [78]. С-белок – это полярный белок, хорошо растворимый при достаточно низкой ионной силе раствора, имеющий стержнеобразную форму длиной 48 нм и массу около 140-150 кДа. Он состоит из одной полипептидной цепи длиной примерно в 1300 аминокислотных остатков и представляет собой мультидоменный белок, образованный 8 иммуноглобулиновыми и 3 фиброниктиновыми доменами, обозначаемыми от С0 на N-конце до С10 на С-конце молекулы [74]. Функции N- и С-конца различны. N-конец регулирует взаимодействие миозина с актином, а С-конец выполняет структурную роль, упорядочивая молекулы миозина в толстом филаменте [24]. На сегодняшний день у С-белка обнаружено три изоформы в поперечнополосатой мышечной ткани: две в скелетной мышечной ткани, в быстрых и медленных волокнах, соответственно, и одна изоформа в сердечной мышце. Сегодня С-белок изучается при различных патологиях сердечно-судистой системы [70].

Миозин-связывающий белок принимает непосредственное участие в сокращении клетки, а изменение его функции приводит к нарушению сократительности ткани в целом. В ходе протекающего воспалительного процесса в миокарде происходит образование аутоантител ко всем компонентам клеток миокарда. Разрушение данного белка приводит к нарушению сократительной функции миокарда в целом, заставляя сокращаться разные участки миокарда с различной скоростью и интенсивностью, что приводит к разобщению сократительной функции.

Также это приводит к нарушению процессов фосфолирирования/дефосфолирирования, которые активируют сокращение и расслабление клетки. В результате нарушения этих процессов в цитоплазме кардиомиоцитов высвобождаются свободные ионы Ca^{2+} , их концентрация в цитоплазме увеличивается и это приводит к перегрузке клетки, что в свою очередь способствует электрической нестабильности миокарда. С-белок рассматривается в качестве потенциального диагностического биомаркера инфаркта миокарда и прогностического маркера сердечной недостаточности [23]. В тоже время данный биохимический показатель может быть исследован в рамках определения наличия воспалительного процесса и прогнозирования результата проводимого КЛ, так как он является компонентом сократительной структуры миокарда и при повреждении миокарда в результате протекающего воспалительного процесса возможно ожидать увеличения данного показателя.

Другими показателями воспаления являются интерлейкин-33(ИЛ-33) и Стимулирующий фактор роста (ST2, Growth STimulation expressed gene 2, экспрессирующийся геном 2, так же известный как IL1RL1). Данные маркеры воспаления в отдельности экспрессируются в ответ на повреждение ткани любого характера (гипоксия, прямое повреждение, инфекционные агенты), которые способны привести к возникновению воспалительного процесса и появлению в тканях этих маркеров.

Имеются данные о наличии прямой корреляции количества ИЛ-33 и ST2 с выраженностью воспаления и последующего фиброза [46]. ИЛ-33 – цитокин, принадлежащий к семейству ИЛ-1, обладает сходством с ним и фактором роста фибробластов. Экспрессируется во многих тканях организма, в том числе и в миокарде, и его уровень строго коррелирует с уровнем воспаления в ткани. В отличие от провоспалительного ИЛ-1, ИЛ-33 обладает иммунорегуляторными свойствами, синтезируется в виде предшественника с молекулярной массой 30 кДа, после отщепления пропептида под действием фермента каспаза-1 превращается в зрелый белок массой 18 кДа. Зрелый белок секретируется и регулирует активность Т-хелперов 2-го типа.

В большинстве клеток преимущественной локализацией ИЛ-33 является ядро, а не цитоплазма. ИЛ-33 специфически связывается с ST2. Он стимулирует *in vitro* секрецию Th2-ассоциированных цитокинов поляризованными Th2 клетками человека и мыши, а также выступает в качестве Th2 хемотаксического фактора [38].

В сердце ST2 играет биологическую роль в иммунном процессе, задействован в сердечном сигнальном пути. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является ИЛ-33. sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, тем самым способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. ST2 экспрессируется многими клетками, участвующими в иммунном ответе организма (базофилы, фибробласты, макрофаги и т.д.), в ходе каскада реакций, в том числе и в процессе активации комплимента, который является в свою очередь неотъемлемой частью гуморального и клеточного иммунного ответа.

В ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс происходит продукция и связывание ИЛ-33 с ST2L, при этом образуется комплекс ИЛ-33-ST2L, запускающий кардиопротективный сигнальный каскад реакций, направленных на предотвращение развитие фиброзирование и ремоделирования сердца.

При повышении уровня sST2, он работает как рецептор-ловушка и связывается с ИЛ-33 вместо ST2L. Таким образом, sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца [72]. К тому же в небольшом исследовании было продемонстрировано, что повышение уровня ИЛ 33 после стентирования коронарных артерий связано с наличием рестеноза стента. К тому же в ходе исследования было показано, что при наличии интактного сердца данный маркер вовсе не определяется [17].

Несмотря на большой опыт в изучении ФП, на настоящий момент не определены механизмы, приводящие к развитию «идиопатической» ФП. Также

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.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура клинического материала

Исследование проводилось с 2017 по 2020 годы на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (директор – академик Российской академии наук 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 РЧиЛВ. 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.

В рамках проведённого исследования у 48 пациентов удалось оценить

динамику гистологических изменений в миокарде по средствам повторно проведенной ЭМБ, гистологического и иммуногистохимического исследований.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика пациентов

Показатель	n (%)
Количество пациентов n	114
Мужчины/женщины n (%)	93/21 (81,6/18,4)
Средний возраст, лет Me (Q1; Q3)	44,0 (37,0;49,0)
Основное заболевание	
ИНРС, n (%)	114 (100%)
Длительность анамнеза ФП, лет, Me (Q1; Q3)	4,0 (2,0;7,0)
Форма ФП	
Пароксизмальная, n (%)	43 (37,7)
Персистирующая, n (%)	46 (40,4)
Длительно персистирующая, n (%)	25 (21,9)
Эхокардиография, Me (Q1; Q3)	
ЛП, мм	42,0 (38,0;45,0)
ПЖ, мм	24 (22,0;26,0)
КДР, мм	49,0 (48,0;52,0)
КСР, мм	32,0 (30,0;34,0)
ФВ (М), %	65,0 (61,0;69,0)
ФВ (В), %	65,0 (61,0;68,0)
МЖП, мм	10,0 (9,0;11,0)
ЗСЛЖ, мм	10,0 (9,0;10,0)
КДО, мл	112,0 (102,0;125,0)
КСО, мл	39,0 (34,0;45,0)
ММ, г	180,0 (156,0;195,0)
ИММ	83,0 975,0;91,0)
УО, мл	70,0 (65,0;79,0)
СДПЖ, мм.рт.ст.	27,0 (24,0; 29,0)
Класс EHRA	
I/II/III, n (%)	15 (13,2), 74 (64,9), 25 (21,9)
Антиаритмическая терапия во время госпитализации:	
Амиодарон/Соталол/Пропафенон/Бета-блокаторы, n (%)	23 (20,2)/41 (35,9)/48 (42,1)/2 (1,8)
Антикоагулянты	114 (100%)
*Примечание: ИНРС – идиопатическое нарушение ритма сердца, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ (М) – фракция выброса в М-режиме, ФВ (В) – фракция выброса в В-режиме, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, УО – ударный объем, СДПЖ – среднее давление в правом желудочке), EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)	

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. Согласно данным проведенной ЭхоКГ при поступлении в клинику показатели находились в пределах нормы.

На догоспитальном этапе пациентам было выполнено всестороннее обследование, включающее в себя запись ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, коронароангиографию, суточное мониторирование артериального давления, кровь на определение уровней гормонов щитовидной железы.

По результатам обследования данных за наличие заболеваний (в т.ч. ишемическая, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, ревматизм, клапанные пороки и т.д.), способных привести к развитию аритмии не было выявлено. В случае выявления патологических изменений по результатам обследования пациент из исследования исключался.

При поступлении в клинику пациентам проведено общеклиническое обследование, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с измерением показателей общего холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, коагулограмма, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Все диагностические и лечебные процедуры проводились в соответствии с утвержденными стандартами медицинской практики. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: жалоб, анамнеза, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

ЭхоКГ выполняли с использованием аппарата Philips HD15 (Нидерланды)

из стандартных позиций с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которая рассчитывалась как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому объему и выражалась в процентах. Всем больным определяли переднезадний размер ЛП из четырехкамерной позиции в мм. Индекс массы миокарда вычислялся на основании двумерной эхокардиографии. Массу миокарда рассчитывали по формуле «площадь-длина» (A/L) и по модели усеченного эллипсоида (TE). Индекс массы миокарда представлял собой отношение массы миокарда к площади поверхности тела. За норму принимались следующие показатели индекса массы миокарда: у мужчин – среднее 71 г/м^2 , верхняя граница 94 г/м^2 , у женщин – среднее 62 г/м^2 , верхняя граница 89 г/м^2 . Ультразвуковые исследования сердца были выполнены в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ Кардиологии (руководитель отделения – доктор медицинских наук, профессор А.А. Соколов).

После обследования и установки диагноза пациентам проводился забор периферической крови из кубитальной вены для проведения ИФА. Вторым этапом выполнено ВСЭФИ и радиочастотная абляция ФП, взята биопсия миокарда из трех позиций с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев с применением стандартных методов амбулаторного наблюдения и обследования пациентов. Через 6 месяцев пациенты повторно госпитализировались для повторного проведения ЭМБ и ИФА периферической крови.

2.2 Электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция фибрилляции предсердий

Под медикаментозной седацией и под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера трижды пунктировалась правая бедренная вена, устанавливалось 3 интродьюсера 9 Fr, 6 Fr и Fast-Cath 8,5 Fr. Через два первых в полость сердца проводились электроды-катетеры, NaviStar ThermoCool 3,5 mm (Biosense Webster, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Bard,

Boston Scientific, США).

Под контролем чреспищеводного Эхо-КГ пунктировали межпредсердную перегородку при помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5 Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США). После чего в ЛП проводились аблационный и циркулярный Lasso (Biosense Webster, США) электроды. После пункции межпредсердной перегородки начиналась инфузия гепарина с поддержанием показателя, активированного время свертывания в течение всей операции 300-350 с. Электрофизиологическое исследование выполнялось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия).

Анатомическая реконструкция ЛП проводилась с использованием трехмерной нефлюороскопической системы CARTO 3 (Biosense Webster, США) с применением FАM технологии. Циркулярный электрод помещали поочередно в каждую ЛВ, регистрировали электрическую активность в них. Радиочастотную энергию наносили с применением радиочастотного деструктора RF100-TZ («Электропульс», Россия), с контролем по мощности – 45 Вт и температурой 50°С.

Орошение проводили насосом CoolFlow Pump (Biosense Webster, США), со скоростью 17 мл/мин. Проводили поточечное формирование линий радиочастотного повреждения, путем непрерывного нанесения радиочастотной энергии. Время нанесения энергии в каждой точке составило 20-30 с, до уменьшения предсердного потенциала. Проводили радиочастотную деструкцию вокруг каждого устья ЛВ, отступая от нее на 0,5-1 см. (рисунок 1).

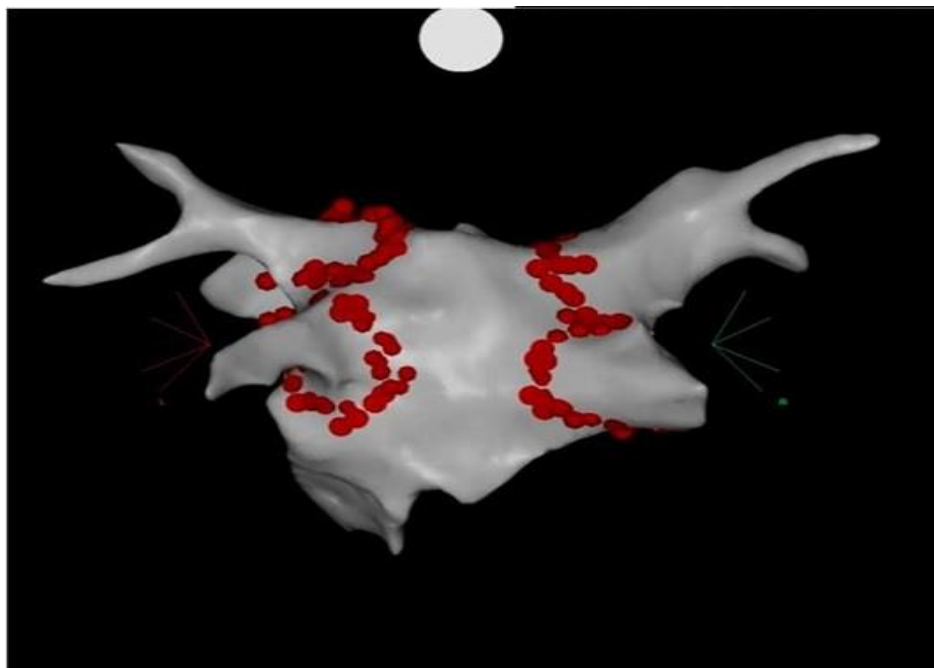


Рисунок 1 – Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ). Трехмерная реконструкция ЛП (FAM технология), вид сзади. Антральная изоляция каждой легочной вены

При необходимости проводили электрическую кардиоверсию (ЭКВ) для восстановления синусового ритма. После формирования всех линий, проводили контроль их полноценности, стимулируя изолированные участки, при необходимости они изолировались повторно. Электроды и интродьюсеры удаляли, накладывали давящую повязку, переводили в палату наблюдения.

2.3 Методика проведения эндомиокардиальной биопсии

При выполнении первичного вмешательства в ходе проведения катетерного лечения ФП через интродьюсер 9 Fr заводи́ли доставочную систему для биотома. По доставочной системе в полость ПЖ доставлялся биотом Biopsy Forceps, 7 Fr (Секдис).

Под контролем рентгеноскопии биотом перемещали в целевые зоны. Забор биоптатов эндомиокарда проводился из верхушки ПЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и выходного отдела ПЖ.

При проведении повторной биопсии по Сельдингеру пунктировали правую бедренную вену однократно, через нее проводили интродьюсер 9 Fr. В дальнейшем методика проведения ЭМБ не отличалась от вышеописанной.

2.4 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования

Образцы эндомиокарда фиксировали в 10 % забуференном нейтральном формалине не более 24 часов. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толлуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным.

Гистологические препараты исследовались на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическая верификация миокардита проводилась в соответствии с Марбургским соглашением 1997 г.

Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии (таблица 2). Площадь интерстициального фиброза по отношению к площади среза миокарда оценивалась с помощью программы ZEN.

Таблица 2 - Классификация воспалительной кардиомиопатии

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

ИГХ исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов проводилось на

парафиновых срезах.

После депарафинизации и высокотемпературной демаскировки антигенов наносили следующие первичные антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3 (anti CD3), к вирусу простого герпеса 2 (anti Herpes simplex virus 2), моноклональные мышьиные антитела к CD45 (anti CD45), к CD68 (anti CD68), к VP-1 протеину энтеровируса (anti Enterovirus VP1), к аденовирусу (anti Adenovirus), к цитомегаловирусу (anti Cytomgalovirus), поликлональные мышьиные антитела к парвовирусу (anti Parvovirus B19), кроличьи моноклональные к вирусу простого герпеса 1 типа (anti Herpes simplex virus 1), к вирусу простого герпеса 6 типа (anti Herpes simplex virus 6), к вирусу Эбштейн-Барра (anti Epstein Barr virus).

Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP DAB (Spring BioScience). Подсчёт CD3+, CD45+ и CD68+ клеток инфильтрата проводился с учётом площади срезов в каждом фрагменте эндомиокарда, рассчитывалось количество указанных клеток в 1 мм².

Экспрессия вирусных антигенов оценивалась полуколичественно: 0 – экспрессия отсутствует, слабая – экспрессия определяется в 1-25% клеток; умеренная - в 26-50% клеток; выраженная – в более 50% клеток.

2.5 Методика определения уровней биохимических маркеров воспаления

Определение уровня миозин-связывающего белка MYBPC3 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Используется коммерческая тест-система фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США).

Используемый материал: сыворотка крови.

Сбор и хранение образцов: Забор крови проводился натошак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему с активатором свёртывания.

Образцам крови давали свернуться в течение двух часов при комнатной температуре или в течение ночи при 4°C, а затем центрифугировали 20 минут при скорости приблизительно 1000 g при комнатной температуре. Анализировали немедленно или хранили аликвоты образцов при -20°C – -80°C.

Протокол анализа: сначала определяли необходимое для текущей постановки количество лунок, с учетом приготовленных разведений стандарта, контрольных материалов и образцов. Анализируемые образцы сыворотки крови разводил специальным буфером в соотношении 1:5. Приготавливали 7 лунок для стандартов, 1 лунку для бланка. Затем вносили по 100 мкл каждого разведения стандарта, бланка и образцов в соответствующие лунки. Закрывали микропланшет крышкой. Инкубировали 1 ч при 37°C. Затем снимали крышку, удаляли жидкость из лунок, не промывают. Вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Закрывали микропланшет.

Инкубировали 1 час при 37°C. Аспирировали жидкость из лунок и промывали планшет, внося по 350 мкл готового буфера для промывок в каждую лунку, с помощью сжимаемой бутылки, многоканальной пипетки, ручного диспенсера или автоматического промывочного устройства, и оставляли не менее чем на ~1-2 минуты. Удаляли жидкость из всех лунок и тщательно осушали лунки, постукав перевернутым микропланшетом по фильтровальной бумаге. Повторяли процедуру в общей сложности 3 раза.

После последней промывки удаляли из лунок всю жидкость полностью аспирацией или декантированием, переворачивали микропланшет и стучли им по чистой фильтровальной бумаге. Вносили в каждую лунку планшета по 100 мкл детектирующего реагента В. Накрывали планшет и инкубировали в течение 30 минут при 37°C.

Повторяли процедуру аспирации/промывки 5 раз, как описано выше. Вносили по 90 мкл субстратного раствора тетраметилбензидина в каждую лунку. Закрывали новой крышкой. Инкубировали в течение 10-20 минут при температуре 37°C (но не более 30 минут) в защищенном от солнечных лучей месте.

При добавлении раствора субстрата цвет жидкости менялся на голубой. Вносили по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Аккуратно перемешивали жидкость в лунках, постукав по краю микропланшета. При этом цвет жидкости в лунках изменялся на желтый. Удаляли любые капли жидкости и отпечатки

пальцев с наружной стороны дна микропланшета. Затем немедленно выполняли измерения с помощью микропланшетного ридера при длине волны 450 нм.

Определение уровня ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовалась коммерческая тест-система фирмы «Critical Diagnostics» (США).

Используемый материал: сыворотка крови. Сбор и хранение образцов: Забор крови проводился натошак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему с активатором свёртывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 минут, после чего в течение 15 минут центрифугировали при скорости 3000 об/мин. при комнатной температуре. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению в температурных условиях при -20°C или ниже.

Протокол анализа: определяли необходимое для текущей постановки количество лунок, с учетом приготовленных разведений стандарта, контрольных материалов и образцов. Анализируемые образцы сыворотки крови разводили специальным буфером в соотношении 1:50. Вносили по 100 мкл стандартных растворов, контрольных сывороток и предварительно разведенных образцов.

Инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре на микропланшетном шейкере со скоростью 750 оборотов/мин. Аспирировали жидкость из лунок и промывают планшет, внося по 350 мкл готового буфера для промывок. Удаляли жидкость из всех лунок и тщательно осушали лунки, постукая перевернутым микропланшетом по фильтровальной бумаге.

Повторяли процедуру в общей сложности 3 раза. После последней промывки удаляли из лунок всю жидкость полностью аспирацией или декантированием, переворачивали микропланшет и стучали им по чистой фильтровальной бумаге.

В каждую лунку вносили 100 мкл реагента с биотинилированными антителами, инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре на

микропланшетном шейкере со скоростью 750 оборотов/мин. Повторяли процедуру аспирации/промывки 3 раза, как описано выше. Вносили в каждую лунку планшета по 100 мкл пероксидазы хрена со стрептавидином. Накрывали планшет и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре на микропланшетном шейкере со скоростью 750 оборотов/мин.

Повторяли процедуру аспирации/промывки 3 раза, как описано выше. Вносили по 100 мкл раствора субстратного раствора тетраметилбензидина в каждую лунку.

Инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре на микропланшетном шейкере со скоростью 750 оборотов/мин. в защищенном от солнечных лучей месте. При добавлении раствора субстрата цвет жидкости менялся на голубой. Вносили по 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Перемешивали в течение 30 секунд. При этом цвет жидкости в лунках изменялся на желтый. Аккуратно перемешивали жидкость в лунках, постучав по краю микропланшета.

Выполняли измерение с помощью микропланшетного иммуноферментного анализатора при длине волны 450 нм с использованием референсной длины волны 620 нм.

Определение уровня интерлейкина-33 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовалась коммерческая тест-система фирмы «eBioscience» (США).

Используемый материал: сыворотка крови. Сбор и хранение образцов: Забор крови проводился натошак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему с активатором свёртывания.

Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30 – 45 минут, после чего в течение 15 минут центрифугировали при скорости 3000 об/мин. при комнатной температуре. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению в температурных условиях при – 20°C или ниже.

Протокол анализа: определяли необходимое для текущей постановки

количество лунок, с учетом приготовленных разведений стандарта, контрольных материалов и образцов. Вносили по 400 мкл готового буфера для промывок во все лунки планшета и оставляли на 10-15 секунд.

Удаляли промывочный буфер и тщательно осушали все лунки планшета, переворачивали микропланшет и стучали им по чистой фильтровальной бумаге. Вносили по 50 мкл раствора для разведения образцов. Вносили по 50 мкл стандартных растворов, контрольных сывороток и анализируемых образцов.

Инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре (18-25°C) на микропланшетном шейкере со скоростью 400 оборотов/мин. Аспирировали жидкость из лунок и промывали планшет, внося по 350 мкл готового буфера для промывок. Удаляли жидкость из всех лунок и тщательно осушали лунки, постукав перевернутым микропланшетом по фильтровальной бумаге.

Повторяли процедуру в общей сложности 6 раз. После последней промывки удаляли из лунок всю жидкость полностью аспирацией или декантированием, переворачивали микропланшет и стучали им по чистой фильтровальной бумаге. В каждую лунку вносили 100 мкл приготовленного реагента с биотинилированными антителами, инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре на микропланшетном шейкере со скоростью 400 оборотов/мин.

Повторяли процедуру аспирации/промывки 6 раз, как описано выше. Вносили в каждую лунку планшета по 100 мкл пероксидазы хрена со стрептавидином. Накрывали планшет и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре на микропланшетном шейкере со скоростью 400 оборотов/мин.

Повторяли процедуру аспирации/промывки 6 раза, как описано выше. Вносили по 100 мкл раствора субстратного раствора тетраметилбензидина в каждую лунку. Инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в защищенном от солнечных лучей месте. При добавлении раствора субстрата цвет жидкости изменялся на голубой. Вносили по 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку.

При этом цвет жидкости в лунках изменялся на желтый. Аккуратно перемешивали жидкость в лунках, постучав по краю микропланшета. Выполняли измерение с помощью микропланшетного иммуноферментного анализатора при длине волны 450 нм с использованием референсной длины волны 610-650 нм.

2.6 Статистическая обработка данных

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.

На рисунке 2 представлен дизайн исследования.

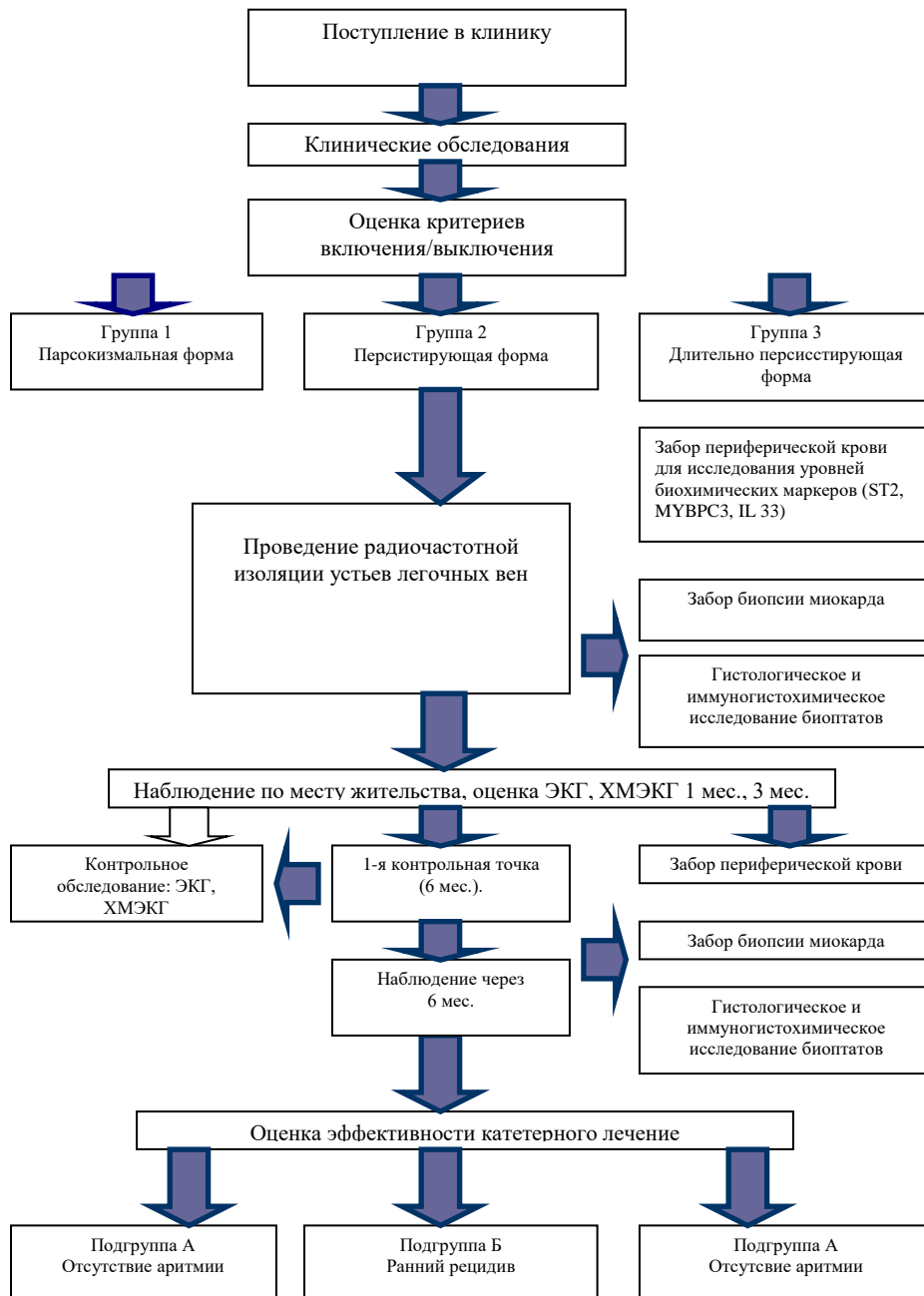


Рисунок 2 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика гистологических изменений в зависимости от формы фибрилляции предсердий

В зависимости от формы ФП, выставленной при поступлении в стационар, пациенты разделены на 3 группы: группа 1 - пациенты с пароксизмальной формой ФП, группа 2 - с персистирующей, группа 3 - с длительно персистирующей. Форма аритмии была установлена согласно существующим рекомендациям [85]. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов по группам

Параметр	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=0,99
Пол				
Мужчины, n (%)	34 (79,1)	36 (78,3)	23 (92,0)	p>0,05
Женщины, n (%)	9 (20,9)	10 (21,7)	2 (8,0)	p>0,05
Возраст, лет*	40,0 (35,0;47,0)	46 (41,0;51,0)	46 (36,0;49,0)	p=0,07
Эхокардиография				
ЛП, мм *	40,0 (36,0;43,0)	43,0 (39,0;45,0)	44,0 (40,5;47,0)	p=0,002
ПЖ, мм *	23,0 (21,0;25,0)	25,0 (23,0;27,0)	25,0 (23,0;26,0)	p=0,0009
КДР, мм *	49,0 (48,0;52,0)	49,0 (48,0;52,0)	50,0 (47,5;54,0)	p=0,6
КСР, мм *	31,0 (29,0;33,0)	31,5 (30,0;35,0)	32,5 (31,0;37,0)	p=0,04
ФВ (М), % *	66,0 (63,0;70,0)	65,5 (58,0;69,0)	61,5 (55,5;65,0)	p=0,008
ФВ (В), % *	67,0 (64,0;69,0)	65,0 (59,0;68,0)	61,5 (55,0;66,0)	p=0,005
МЖП, мм *	9,5 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;11,0)	10,0 (9,0;11,0)	p=0,2
ЗСЛЖ, мм *	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;19,0)	10,0 (9,0;10,0)	p=0,12
КДО, мл *	111,0 (101,0;121,0)	114,0(102,0;125,0)	115,5(101,5;129,0)	p=0,69
КСО, мл *	37,0 (32,0;42,0)	39,0 (34,0;50,0)	44,5 (36,0;55,0)	p=0,04
ММ, г *	171,0 (151,0;188,0)	180,0(162,0;210,0)	184,0(150,0;196,0)	p=0,17
ИММ *	83,0 (72,0;89,0)	84,5 (79,0;95,0)	80,0 (68,5;86,0)	p=0,12
УО, мл *	74,0 (65,0;81,0)	70,0 (63,0;79,0)	69,5 (64,0;73,5)	p=0,36
СДПЖ, мм.рт.ст. *	26,0 (23,0;28,0)	26,0 (24,0;29,0)	30,0 (27,0;33,0)	p=0,003
*Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1;Q3], p – уровень достоверности. Остальные показатели расшифрованы в таблице 1.				

Необходимо отметить, что пациенты в группе 2 и 3 были старше, чем пациенты в группе 1. Также по данным 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 3).

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%) (рисунок 3). 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).

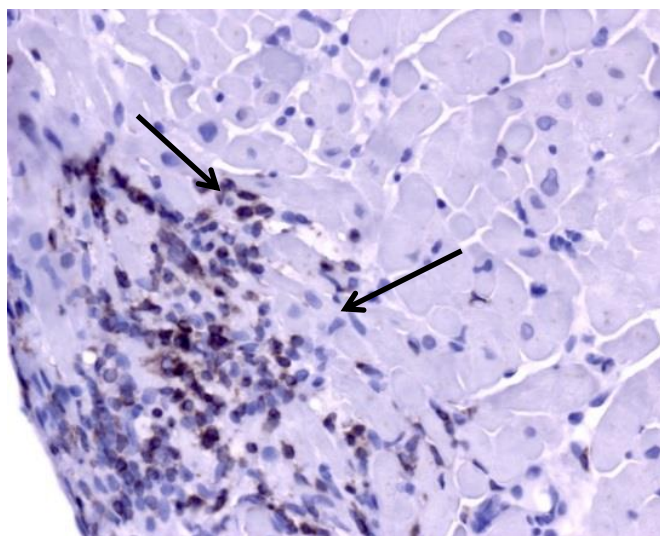


Рисунок 3 – Результаты иммуногистохимического исследования: Активный лимфоцитарный миокардит. Инфильтрация миокарда CD3+ клетками. х400, окраска Гематоксилин-Эозин. Стрелками указаны CD3+ Т-лимфоциты

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 (7 (28,0%)) со степенью активности 2, чем в 1 (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/мм² (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/мм² в группе 1 (5 (11,6%)), чем в 2 (12 (26,1%)) ($p=0,08$ и в 3 (10 (40,0%)) ($p=0,007$).

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 4).

Таблица 4 – Проявление воспалительного процесса в миокарде групп пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р-уровень
Наличие критериев лимфоцитарного миокардита, n (%)	13 (30,2)	20 (43,5)	13 (52,0)	$p_1=0,19, p_2=0,08, p_3=0,49$
Активность воспалительного процесса в баллах (Grading)				
0, n (%)	9 (20,9)	11 (23,9)	2 (8,0)	$p_1=0,74, p_2=0,16, p_3=0,09$
1, n (%)	19 (44,2)	11 (23,9)	10 (40,0)	$p_1=0,04, p_2=0,73, p_3=0,16$
2, n (%)	3 (6,9)	8 (17,4)	7 (28,0)	$p_1=0,14, p_2=0,02, p_3=0,29$
3, n (%)	5 (11,6)	8 (17,4)	5 (20,0)	$p_1=0,44, p_2=0,35, p_3=0,79$
4, n (%)	5 (11,6)	8 (17,4)	1 (4,0)	$p_1=0,44, p_2=0,29, p_3=0,11$
5, n (%)	2 (4,7)	-	-	$p_2=0,14, p_3=0,27$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствует, n (%)	11 (25,6)	12 (26,1)	5 (20,0)	$p_1=0,96, p_2=0,6, p_3=0,57$
Очаговый, n (%)	23 (53,5)	18 (39,1)	17 (68,0)	$p_1=0,12, p_2=0,24, p_3=0,02$
Мультифокальный, n (%)	9 (20,9)	16 (34,8)	3 (12,0)	$p_1=0,15, p_2=0,35, p_3=0,04$
Интерстициальное воспаление				
до 7 Т кл/мм ² , n (%)	30 (69,8)	26 (56,5)	12 (48,0)	$p_1=0,19, p_2=0,08, p_3=0,49$
от 7 до 14 Т кл/мм ² , n (%)	5 (11,6)	12 (26,1)	10 (40,0)	$p_1=0,08, p_2=0,007, p_3=0,23$
более 14 Т кл/мм ² , n (%)	8 (18,6)	8 (17,4)	3 (12,0)	$p_1=0,88, p_2=0,48, p_3=0,43$
Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)				
Отсутствие, n (%)	35 (81,4)	40 (86,9)	23 (92,0)	$p_1=0,47, p_2=0,23, p_3=0,52$
Наличие, n (%)	8 (18,6)	6 (13,1)	2 (8,0)	$p_1=0,47, p_2=0,23, p_3=0,52$
*Примечание: $p_{1,2и3}$ - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

У всех пациентов выявлен фиброз миокарда различной степени выраженности (рисунок 4). 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. Статистически значимые различия отсутствовали и при сравнении групп по отдельным критериям оценки степени фиброзирования (таблица 5).

Таблица 5 – Проявление фиброзных изменений в миокарде 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				

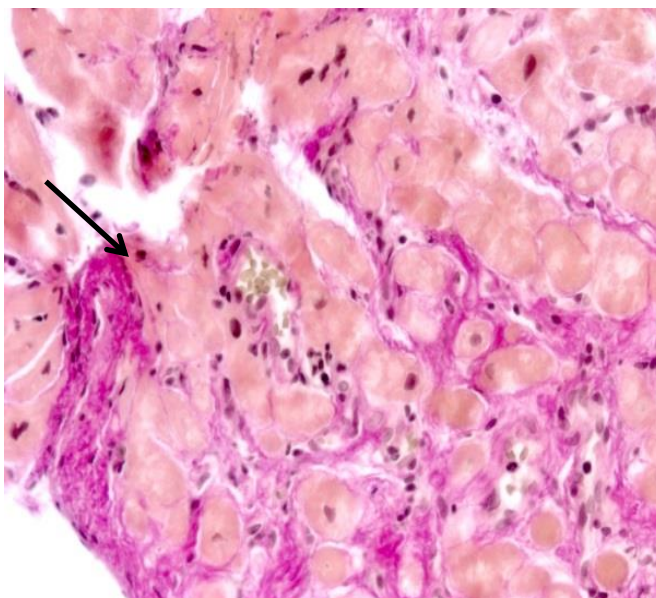


Рисунок 4 – Проявление распространённого фиброза миокарда (более 60% от общей массы миокарда) (указано стрелкой). X200, окраска по Ван-Гизону

Согласно данным ИГХ у большинства пациентов была выявлена экспрессия антигенов одного или нескольких кардиотропных вирусов (таблица 6). 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 (рисунок 5А) и ВПГ 6 (рисунок 5Б).

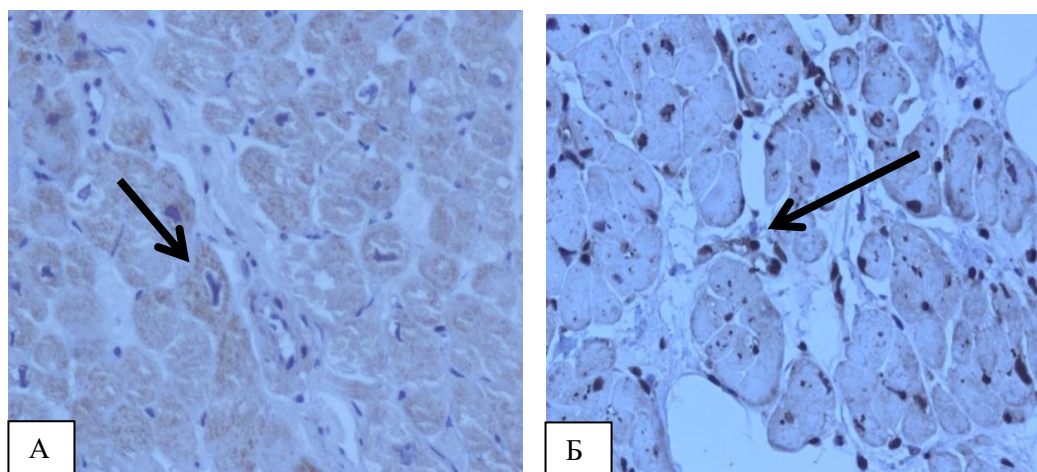


Рисунок 5 – Результаты иммуногистохимического исследования. А – экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в клетках миокарда (указано стрелкой). x400. Б – Экспрессия антигенов вируса Герпеса 6 типа в клетках миокарда. x400 Стрелкой указано включение антигенов ЭВ в клетки миокарда

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 6).

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

Таблица 6 – Проявление экспрессии антигенов кардиотропных вирусов в миокарде групп пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р-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)	$p_2=0,19, p_3=0,17$
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, $p_{1,2,3}$ - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3 соответственно				

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.

3.2 Анализ эффективности радиочастотной абляции фибрилляции предсердий

В данный раздел исследования включено 114 пациентов с «идиопатической» формой ФП, медиана возраста 44,0 (37,0;49,0) лет, из них 93 (81,6%) мужчины.

Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила $5,0 \pm 3,9$ лет. Пароксизмальная форма ФП выявлена у 43 (37,7%) пациентов, персистирующая – у 46 (40,4%), длительно персистирующая – у 25 (21,9%).

По результатам обследования данных за наличие заболеваний (в т.ч. ишемическая, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, ревматизм, клапанные пороки и т.д.), способных привести к развитию аритмии не было выявлено. В случае выявления патологических изменений по результатам обследования пациент из исследования исключался.

Все пациенты до поступления в стационар и включения в исследование принимали антиаритмические препараты, в 23 (20,2%) случаев это был амиодарон, в 41 (35,9%) – соталол, в 48 (42,1%) – пропafenон, в остальных бета-блокаторы – 2 (1,8%).

Всем пациентам проведена РЧИЛВ с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (Biosense Webster, США), выполнена ЭМБ. В течение трех месяцев после проведенного оперативного лечения все пациенты принимали антиаритмическую и

антикоагулянтную терапию. Эффективность лечения оценивалась в течение 12 месяцев.

В зависимости от формы аритмии все пациенты разделены на 3 группы: группа 1 – пароксизмальная форма ФП, группа 2 – персистирующая, группа 3 – длительно персистирующая.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов по группам представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов по группам

Параметр	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)	$p_1=0,003, p_2=0,003, p_3=0,39$
ПДЖ, 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)	$p_1=0,31$, $p_2=0,2$, $p_3=0,52$
СДПЖ, 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: ВПГ 1, 2 и 6 - вирус герпеса 1, 2 и 6го типов, ЭВ – энтеровирус, ВЭБ – вирус Эбштейн-Барра, $p_{1,2и3}$ - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3 соответственно				

Достоверных отличий между группами по возрасту и гендерному признаку не получено. Согласно анализу показателей ЭхоКГ группа 1 достоверно меньшие размеры ЛП, ПЖ, более высокую ФВ ЛЖ в режиме В в сравнении с группами 2 и 3. Так же в группе 1 определен достоверно меньший КСР и КСО ЛЖ по сравнению с группой 3, более низкие ММ и ИММ по отношению к группе 2.

Пациенты из группы 3 характеризовались более высоким уровнем СДПЖ. Более низкие показатели ЭхоКГ в группе 2 и 3 вероятнее всего связано с более тяжелой формой аритмии. 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. В группе 1 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,5% (рисунок 6).

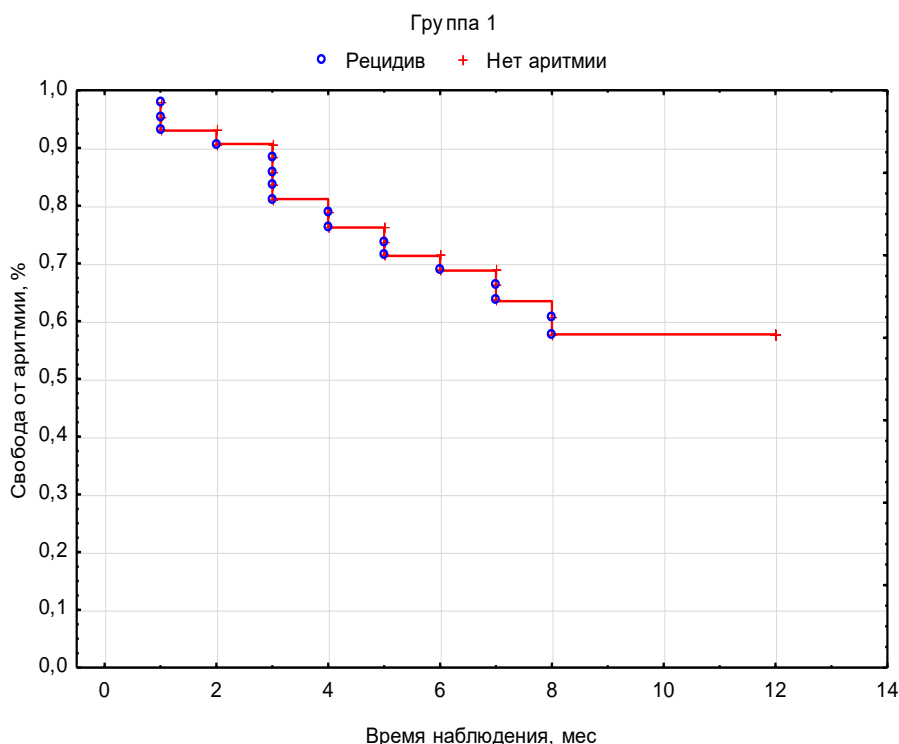


Рисунок 6 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

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. Во всех группах преобладал очаговый некроз кардиомиоцитов: в группе 1.А – 12 (46,2%) пациентов, 1.Б – 4 (50,0%), 1.В – 7 (77,8%). При этом в группе 1.В этот признак выявлен у большей доли пациентов по отношению к группам 1.А и 1.Б, но достоверных отличий между группами по исследуемому признаку не выявлено ($p < 0,05$). В меньшей степени определялся многоочаговый некроз: группа 1.А – у 6 (23,1%) пациентов, 1.Б – у 1 (12,5%), 1.В – 2 (22,2%). Только у 8 (30,7%) пациентов в группе 1.А и у 3 (37,5%) в 1.Б явления некроза отсутствовали. Вовлечение эндокарда в воспалительный процесс отсутствовало у большинства пациентов во всех группах, но их количество в группах 1.А (22 (84,6%)) и 1.Б (7 (87,5%)) было выше, чем в группе 1.В – у 6 (66,7%). Группы достоверно не отличались по данному признаку ($p > 0,05$) (таблица 8). Фиброзные изменения определены во всех случаях в группе 1, кроме 1 (3,9%) пациента в группе 1.А и 1 (12,5%) в 1.Б. У остальных пациентов в

данных группах преимущественно выявлен интерстициальный фиброз от 10 до 20% массы миокарда: группа 1.А – у 11 (42,3%) пациентов, 1.Б – у 4 (50,0%). В группе 1.В у большего числа пациентов преобладало замещение фиброзом от 20 до 40% массы миокарда (5 (55,6%) пациентов), у остальных (4 (44,4%)) выявлен интерстициальный фиброз от 10 до 20%.

Замещение миокарда фиброзом более 40% выявлено только у 5 (19,2%) пациентов в группе 1.А и у 1 (12,5%) в 1.Б. Субэндокардиальный фиброз определен у большего числа пациентов: в группе 1.А – у 20 (76,9%) пациентов, 1.Б – у 6 (75,0%), 1.В – у 8 (88,9%). Похожая ситуация обнаружена в отношении фиброэластоза эндокарда: в группах 1.А и 1.Б у 22 (84,6%) и 7 (87,5%) пациентов соответственно, в группе 3.Б данные изменения выявлены только у половины пациентов у 5 (55,6%). Группы не имели статистических отличий по исследуемым признакам ($p > 0,05$) (таблица 8).

Во всех группах выявлена экспрессия антигенов кардиотропных вирусов (ВПГ 1,6, ВЭБ и ЭВ), кроме 2 (7,7%) пациентов в группе 1.А и 3 (37,5%) в 1.Б. В группе 1.А у 2 (7,7%) пациентов выявлена моноэкспрессия антигенов ЭВ, в группе 1.Б обнаружено по 1 (12,5%) с моноэкспрессией антигенов ЭБ, ВПГ 6 и ЭВ. В группе 1.В у 1 (11,1%) пациента определена моноэкспрессия антигенов ВПГ1 и у 1 (11,1%) ЭВ. Сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ6 выявлена у большей доли пациентов во всех группах: 1.А – 18 (69,2%) пациентов, 1.Б – 1 (12,5%), 1.В – 5 (55,6%), при этом в группа 1.А имела статистически достоверные отличия от 1.Б и 1.В ($p < 0,05$). Сочетанная экспрессия трех вирусов ЭВ, ЭБ и ВПГ6 в группе 1.А выявлена у 2 (7,7%) пациентов, в группе 1.Б – у 1 (12,5%), в группе 1.В – у 1 (11,1%). Сочетанная экспрессия ЭВ, ВПГ2 и ВПГ6 определена только у 1 (3,9) пациента в группе 1.А. Статистически значимых различий по исследуемым признакам между группами не получено ($p > 0,05$). (таблица 8). В группе 2 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,9% (рисунок 7).

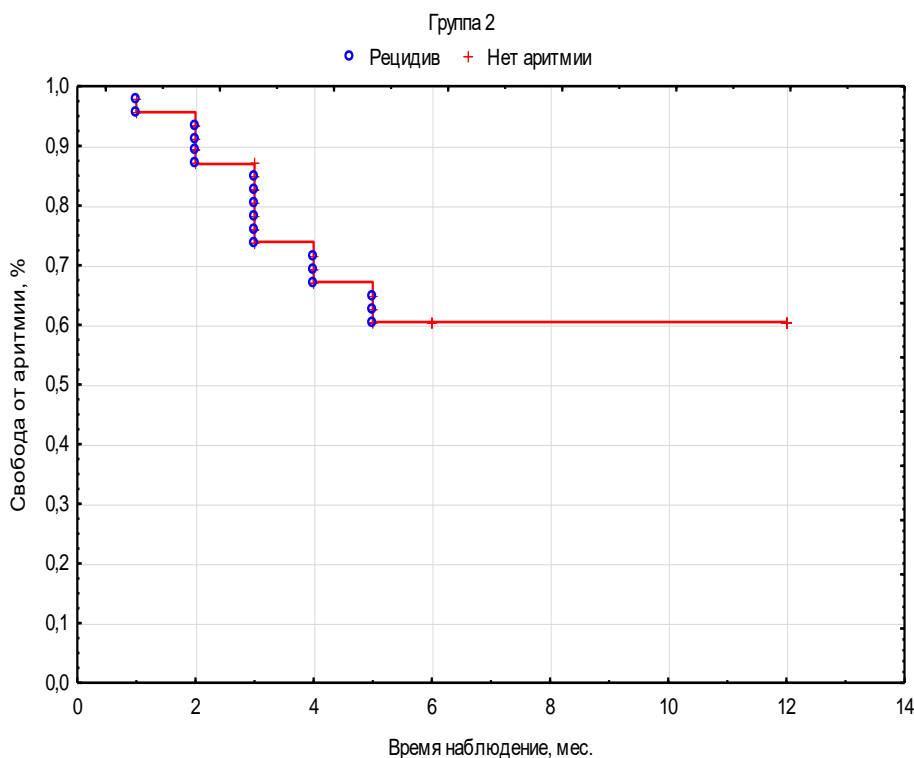


Рисунок 7 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

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. У большего числа пациентов в группе 2.А (11 (39,3%) пациентов) обнаружен очаговый некроз кардиомиоцитов, у 10 (35,7%) выявлено многоочаговое поражение, у 7 (25,0%) признаки некроза отсутствовали. В группе 2.Б равное число пациентов имели признаки очагового и многоочагового некроза кардиомиоцитов по 5 (41,7%) пациентов, у остальных 2 (16,7%) данный признак не обнаружен. В группе 2.В у 3 (50,0%) пациентов признаки некроза отсутствовали, у 2 (33,3%) обнаружено очаговое поражение, у 1 (16,7%) – многоочаговое. Вовлечение эндокарда в воспалительный процесс отсутствовало у большего числа пациентов: группа 2.А – у 23 (82,1%) пациентов, 2.Б – у 11 (91,7%), 2.В – у 6 (100,0%). Наличие вовлечения эндокарда обнаружено только в группах 2.А (5 (17,9%)) и 2.Б (1 (8,3%)). Статистических отличий по исследуемым признакам не получено ($p > 0,05$), следовательно, ни один из них не внес свой вклад в эффективность катетерного лечения (таблица 8).

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%).

В группе 2.В выявлено равное количество пациентов с наличием заместительного фиброза от 10 до 20% и от 20 до 40% (3 (50,0%)). Группа достоверно не отличалась по исследованному признаку, но наличие заместительного фиброза от 20 до 40% можно считать косвенным предиктором развития как раннего, так и позднего рецидивов ФП. Наличие субэндокардиального фиброза и фиброэластоза эндокарда обнаружено у большего числа пациентов во всех группах: группа 2.А – у 22 (78,0%) и 21 (75,0%) пациентов, 2.Б – у 10 (83,3%) и 9 (75,0%), 2.В – 4 (66,7%) и 5 (83,3%) соответственно. Группы были однородны по изучаемым признакам ($p>0,05$) (таблица 8). 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 ($p>0,05$) (таблица 8). В группе 3 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 60,0% (рисунок 8).

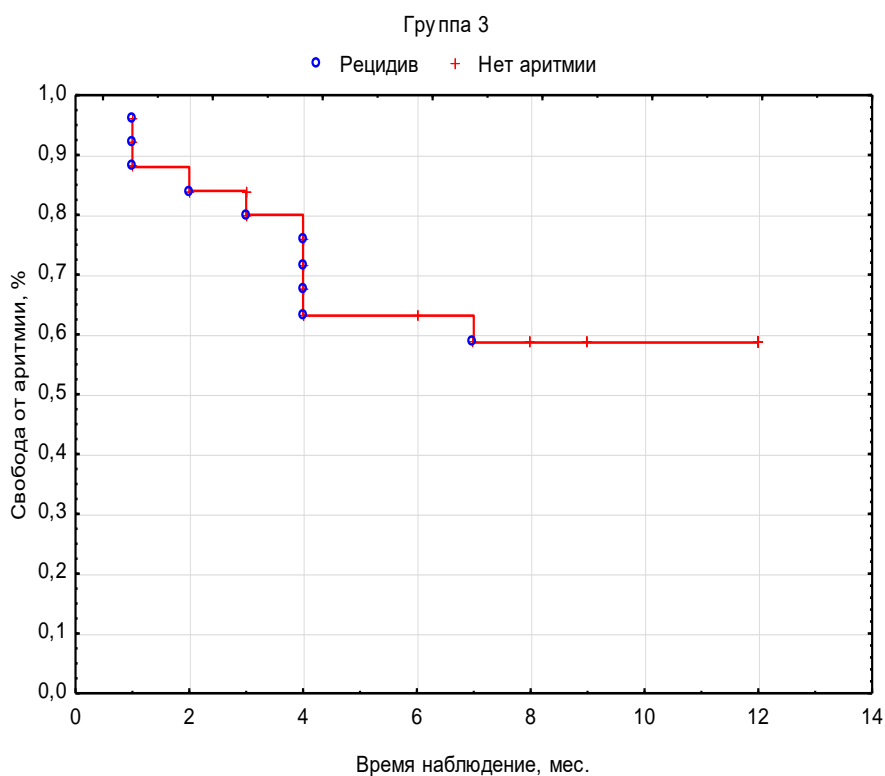


Рисунок 8 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 3

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. Следовательно, наличие активного воспалительного процесса в миокарде не является фактором риска рецидива аритмии. У большего числа пациентов в группе 3.А (10 (66,7%)) обнаружен очаговый некроз кардиомиоцитов, у 1 (6,7%) выявлено многоочаговое поражение, у остальных 4 (26,7%) признаки некроза отсутствовали. У значительного числа пациентов в группе 3.Б (4 (80,0%)) и 3.В (3 (60,0%)) отмечено наличие очагового поражения миокарда, по 1 (20,0%) в каждой из этих групп выявлен многоочаговый некроз.

В группе 3.В только у 1 (20,0%) пациента отсутствовало повреждение миокарда. Вовлечение эндокарда в воспалительный процесс отсутствовало у большего числа пациентов: группа 3.А – у 13 (86,7%) пациентов, 3.Б – у 5 (100,0%), 3.В – у 5 (100,0%). Вовлечения эндокарда обнаружено только у 2 (13,3%) пациентов в группе 3.А. Статистических отличий по исследуемым признакам не получено ($p > 0,05$), следовательно, ни один из них не внес свой

вклад в эффективность катетерного лечения (таблица 8).

ФИ выявлены у всех пациентов группы 3.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 8). 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 ЭБ+ВПГ2 и ЭВ+ВПГ2, а в группе 2.Б у 1 (20,0%) – ЭВ и ЭБ. Группы статистически не отличались между собой ($p>0,05$). Следовательно, наличие вирусных антигенов, их сочетание, а также степень выраженности не влияет на развитие рецидива ФП в течение 12 месяцев наблюдения (таблица 8).

Таблица 8 – Проявления гистологических изменений в миокарде рассматриваемых групп пациентов

Показатели	Группа 1.А 26 (60,5)	Группа 1.Б 8 (18,6)	Группа 1.В 9 (20,9)	р-уровень	Группа 2.А 28 (60,9)	Группа 2.Б 12 (26,1)	Группа 2.В 6 (13,0)	р-уровень	Группа 3.А 15 (60,0)	Группа 3.Б 5 (20,0)	Группа 3.В 5 (20,0)	р-уровень
Наличие активного миокардита, n (%)	10 (38,6)	-	3 (33,3)	$p_1=0,04$, $p_2=0,78$, $p_3=0,07$	14 (50,0)	5 (41,7)	1 (16,7)	$p_1=0,63$, $p_2=0,14$, $p_3=0,29$	10 (66,7)	2 (40,0)	1 (20,0)	$p_1=0,29$, $p_2=0,07$, $p_3=0,49$
Инфильтрация миокарда, n (%)	16 (61,5)	8 (100,0)	6 (66,7)	$p_1=0,04$, $p_2=0,78$, $p_3=0,07$	14 (50,0)	7 (58,3)	5 (83,3)	$p_1=0,63$, $p_2=0,14$, $p_3=0,29$	5 (33,3)	3 (60,0)	4 (80,0)	$p_1=0,29$, $p_2=0,07$, $p_3=0,49$
Некроз миоцитов												
Отсутствует, n (%)	8 (30,7)	3 (37,5)	-	$p_1=0,72$, $p_2=0,06$, $p_3=0,04$	7 (25,0)	2 (16,7)	3 (50,0)	$p_1=0,56$, $p_2=0,22$, $p_3=0,14$	4 (26,7)	-	1 (20,0)	$p_1=0,2$, $p_2=0,77$, $p_3=0,29$
Очаговый, n (%)	12 (46,2)	4 (50,0)	7 (77,8)	$p_1=0,85$, $p_2=0,1$, $p_3=0,23$	11 (39,3)	5 (41,7)	2 (33,3)	$p_1=0,63$, $p_2=0,66$, $p_3=0,73$	10 (66,7)	4 (80,0)	3 (60,0)	$p_1=0,57$, $p_2=0,79$, $p_3=0,49$
Мультифокальный, n (%)	6 (23,1)	1 (12,5)	2 (22,2)	$p_1=0,52$, $p_2=0,96$, $p_3=0,6$	10 (35,7)	5 (41,7)	1 (16,7)	$p_1=0,72$, $p_2=0,37$, $p_3=0,29$	1 (6,7)	1 (20,0)	1 (20,0)	$p_1=0,39$, $p_2=0,39$, $p_3=1,0$
Вовлечение эндокарда												
Отсутствует, (%)	22 (84,6)	7 (87,5)	6 (66,7)	$p_1=0,84$, $p_2=0,25$, $p_3=0,31$	23 (82,1)	11 (91,7)	6 (100,0)	$p_1=0,44$, $p_2=0,26$, $p_3=0,47$	13 (86,7)	5 (100,0)	5 (100,0)	$p_1=0,39$, $p_2=0,39$, $p_3=1,0$
Наличие, n (%)	4 (15,4)	1 (12,5)	3 (33,3)	$p_1=0,84$, $p_2=0,25$, $p_3=0,31$	5 (17,9)	1 (8,3)	-	$p_1=0,44$, $p_2=0,26$, $p_3=0,47$	2 (13,3)	-	-	$p_1=0,39$, $p_2=0,39$, $p_3=1,0$

Интерстициальный фиброз													
Отсутствует, n (%)	1 (3,9)	1 (12,5)	-	$p_1=0,36,$ $p_2=0,55,$ $p_3=0,28$	-	-	-	-	-	1 (6,7)	-	-	$p_1=0,6,$ $p_2=0,6$
От 10 до 20 %, n (%)	11 (42,3)	4 (50,0)	4 (44,4)	$p_1=0,7,$ $p_2=0,91,$ $p_3=0,82$	15 (53,6)	5 (41,7)	3 (50,0)	$p_1=0,49,$ $p_2=0,87,$ $p_3=0,74$	4 (26,7)	2 (40,0)	2 (40,0)	$p_1=0,57,$ $p_2=0,57,$ $p_3=1,0$	
От 20 до 40%, n (%)	9 (34,9)	2 (25,0)	5 (55,6)	$p_1=0,61,$ $p_2=0,27,$ $p_3=0,2$	10 (35,7)	6 (50,0)	3 (50,0)	$p_1=0,4,$ $p_2=0,51,$ $p_3=1,0$	8 (53,3)	3 (60,0)	2 (40,0)	$p_1=0,8,$ $p_2=0,61,$ $p_3=0,53$	
Более 40%, (%)	5 (19,2)	1 (12,5)	-	$p_1=0,66,$ $p_2=0,16,$ $p_3=0,28$	3 (10,7)	1 (8,3)	-	$p_1=0,82,$ $p_2=0,4,$ $p_3=0,47$	2 (13,3)	-	1 (20,0)	$p_1=0,39,$ $p_2=0,72,$ $p_3=0,29$	
Субэндокардиальный фиброз													
Отсутствует, n (%)	6 (23,1)	2 (25,0)	1 (11,1)	$p_1=0,91,$ $p_2=0,44,$ $p_3=0,45$	6 (21,4)	2 (16,7)	2 (33,3)	$p_1=0,73,$ $p_2=0,53,$ $p_3=0,42$	1 (6,7)	2 (40,0)	2 (40,0)	$p_1=0,07,$ $p_2=0,07,$ $p_3=1,0$	
Наличие, n (%)	20 (76,9)	6 (75,0)	8 (88,9)	$p_1=0,91,$ $p_2=0,44,$ $p_3=0,45$	22 (78,6)	10 (83,3)	4 (66,7)	$p_1=0,73,$ $p_2=0,53,$ $p_3=0,42$	14 (93,3)	3 (60,0)	3 (60,0)	$p_1=0,07,$ $p_2=0,07,$ $p_3=1,0$	
Фиброэластоз эндокарда													
Отсутствует, n (%)	4 (15,4)	1 (12,5)	4 (44,4)	$p_1=0,84,$ $p_2=0,07,$ $p_3=0,15$	7(25,0)	3 (25,0)	1 (16,7)	$p_1=1,0,$ $p_2=0,66,$ $p_3=0,69$	-	1 (20,0)	2 (40,0)	$p_1=0,08,$ $p_2=0,01,$ $p_3=0,49$	
Наличие, n (%)	22 (84,6)	7 (87,5)	5 (55,6)	$p_1=0,84,$ $p_2=0,02,$ $p_3=0,06$	21(75,0)	9 (75,0)	5 (83,3)	$p_1=1,0,$ $p_2=0,66,$ $p_3=0,69$	15 (100,0)	4 (80,0)	3 (60,0)	$p_1=0,08,$ $p_2=0,01,$ $p_3=0,49$	
Отсутствие экспрессии				$p_1=0,04,$ $p_2=0,39,$	1(3,6)	2(16,7)	2 (33,3)	$p_1=0,15,$ $p_2=0,02,$	1 (6,7)	1 (20,0)	2 (40,0)	$p_1=0,39,$ $p_2=0,07,$	

антигенов вирусов, n (%)	7,7)	37,5)		$p_3=0,04$				$p_3=0,42$				$p_3=0,49$
Экспрессия антигенов одного вируса												
ВПГ 1, n (%)	-	-	1 (11,1)	$p_2=0,1, p_3=0,36$	1 (3,6)	-		$p_1=0,51, p_2=0,64$	-	-	-	-
ЭБ, n (%)	-	1 (12,5)	-	$p_1=0,07, p_3=0,28$	-	-		-	-	-	-	-
ВПГ 6, n (%)	-	1 (12,5)	-	$p_1=0,07, p_3=0,28$	3 (10,7)	1(8,3)		$p_1=0,82, p_2=0,4, p_3=0,47$	1 (6,7)	1 (20,0)	-	$p_1=0,39, p_2=0,07, p_3=0,49$
ЭВ, n (%)	2 (7,7)	1 (12,5)	1 (11,1)	$p_1=0,68, p_2=0,75, p_3=0,93$	2 (7,1)	2(16,7)		$p_1=0,36, p_2=0,5, p_3=0,29$	5 (33,3)	1 (20,0)	1 (20,0)	$p_1=0,52, p_2=0,52, p_3=1,0$
Экспрессия антигенов двух вирусов												
ВПГ1+ВПГ2, (%)	-	-	1 (11,1)	$p_2=0,1, p_3=0,36$	1(3,6)	-	-	$p_1=0,51, p_2=0,64$	-	-	-	-
ВПГ2+ВПГ6, (%)	-	-	-	-	1(3,6)	-	-	$p_1=0,51, p_2=0,64$	-	-	-	-
ЭБ+ВПГ2, (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (6,7)	-	-	$p_1=0,6, p_2=0,6$
ЭВ+ЭБ, n(%)	1 (3,9)	--		$p_1=0,57, p_2=0,57$		-		-	-	1 (20,0)	-	$p_1=0,8, p_3=0,29$
ЭВ+ВПГ2, n(%)	-	--		-		-	(16,7)	$p_2=0,03, p_3=0,15$	1 (6,7)	-	-	$p_1=0,6, p_2=0,6$
ЭВ+ВПГ6, (%)	18 (69,2)	1 (12,5)	5 (55,6)	$p_1=0,005, p_2=0,46, p_3=0,06$	4(50,0)	41,7)	5 (50,0)	$p_1=0,63, p_2=1,0, p_3=0,74$	6 (40,0)	1 (20,0)	2(40,0)	$p_1=0,36, p_2=0,91, p_3=0,49$
Экспрессия антигенов трех вирусов												

ЭВ+ЭБ+ВП Г6, n(%)	2 (7,7)	1 (12,5)	(11,1)	$p_1=0,68,$ $p_2=0,75,$ $p_3=0,93$	2 (7,1)	1 (8,3)	-	$p_1=0,89,$ $p_2=0,5,$ $p_3=0,47$	-	-	-	-
ЭВ+ВПГ2+ ВПГ6, n(%)	1 (3,9)	-		$p_1=0,57,$ $p_2=0,57$	1 (3,6)	-	-	$p_1=0,51,$ $p_2=0,64$	-	-	-	-
ЭВ+ЭБ+ВП Г2, n(%)	-	-		-	1 (3,6)	1 (8,3)	-	$p_1=0,53,$ $p_2=0,64,$ $p_3=0,47$	-	-	-	-

*Примечание – ЭВ – энтеровирус, ВПГ6 – вирус простого герпеса 6, ВПГ2 - вирус простого герпеса 2, ЭБ – вирус Эбштейн-Барра, $p_1, 2$ и 3 – уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3.

Для выявления предикторов рецидива РЧА «идиопатической» формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 9).

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

Таблица 9 – 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
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
СДПЖ, мм.рт.ст. *	1,015	0,931-1,108	0,72

*Примечания – HR – отношение рисков, 95%CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, остальные показатели описаны в тексте.

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 течение 3 месяцев после ранее проведенного оперативного лечения по поводу ФП пациенты получали антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, проходили амбулаторное наблюдение. Проводился контроль ЭКГ, суточное мониторирование через 1 и 3 месяцев после проведенного оперативного лечения.

При регистрации рецидива ФП пациенты продолжали принимать антиаритмическую и антикоагулянтную терапию согласно ранее выданным рекомендациям вплоть до госпитализации. При поступлении в клинику пациентам проведено общеклиническое обследование.

После исключения возможных противопоказаний к проведению вмешательства пациентам повторно проведена ЭМБ в рентген-операционной с последующим проведением гистологического и ИГХ исследований.

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). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 12.

Согласно полученным данным пациенты в группе 3 имели достоверно больший размер ЛП в сравнении с группой 1 ($p < 0,05$). Также пациенты в группе 1 имели достоверно более высокую ФВ в обоих режимах в сравнении с группой 2 и 3.

Изменения в параметрах ЭхоКГ можно объяснить тем, что у пациентов в группе 1 менее тяжелая форма аритмии (таблица 10). В дальнейшем пациенты выписывались из стационара. Наблюдение за пациентами продолжалось до 12 месяцев.

Таблица 10 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов по группам

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p-уровень
Аритмический анамнез, лет *	3,0 (2,0;7,0)	4,0 (2,0;7,0)	4,5 (1,0;7,0)	$p_1=1,0, p_2=1,0, p_3=1,0$
Пол				
Мужчины, n (%)	19(90,5)	11(84,6)	12(85,7)	$p_1=0,61, p_2=0,67, p_3=0,94$
Женщины, n (%)	2 (9,5)	2(15,4)	2(14,3)	$p_1=0,61, p_2=0,67, p_3=0,94$
Возраст, лет *	37,0(33,0;42,0)	47 (37,0;51,0)	45,5(36,0;48,0)	$p_1=0,06, p_2=0,25, p_3=1,0$
Эхокардиография				
ЛП, мм *	36,0 (35,0;40,0)	41,0 (38,0;48,0)	42,5 (40,0;48,0)	$p_1=0,06, p_2=0,03, p_3=1,0$
ПЖ, мм *	23,0 (19,0;24,0)	25,0 (22,0;26,0)	25,0 (23,0;26,0)	$p_1=0,24, p_2=0,08, p_3=1,0$
КДР, мм *	49,0 (47,0;52,0)	50,0 (46,0;53,0)	48,5 (46,0;54,0)	$p_1=1,0, p_2=1,0, p_3=1,0$
КСР, мм *	30,0 (29,0;33,0)	35,0 (29,0;38,0)	32,5 (29,0;37,0)	$p_1=0,27, p_2=0,4, p_3=1,0$
ФВ (М), % *	67,0 (65,0;70,0)	57,0 (51,0;67,0)	60,5 (53,0;66,0)	$p_1=0,03, p_2=0,02, p_3=1,0$
ФВ (В), % *	67,0 (66,0;70,0)	58,0 (48,0;65,0)	59,5 (53,0;67,0)	$p_1=0,005, p_2=0,01, p_3=1,0$
МЖП, мм *	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (8,0;11,0)	$p_1=1,0, p_2=0,97, p_3=1,0$
ЗСЛЖ, мм *	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (8,0;10,0)	$p_1=1,0, p_2=1,0, p_3=1,0$
КДО, мл *	104,0 (97,0;120,0)	118,0 (93,0;128,0)	114,0 (96,0;140,0)	$p_1=1,0, p_2=1,0, p_3=1,0$
КСО, мл *	35,0 (31,0;38,0)	44,0 (33,0;68,0)	44,5 (37,0;55,0)	$p_1=0,25, p_2=0,1, p_3=1,0$
ММ, г *	162,0 (141,0;186,0)	180,0 (174,0;211,0)	184,5 (138,0;212)	$p_1=0,61, p_2=1,0, p_3=1,0$
ИММ *	77,0 (69,0;84,0)	84,0 (78,0;95,0)	79,0 (68,0;98,0)	$p_1=0,29, p_2=1,0, p_3=0,98$
УО, мл *	74,0 (65,0;79,0)	63,0 (60,0; 70,0)	69,5 (61,0;74,0)	$p_1=0,25, p_2=1,0, p_3=1,0$
СДПЖ, мм.рт.ст.*	24,0 (23,0;28,0)	29,0 (24,0;29,0)	30,0 (27,0;33,0)	$p_1=1,0, p_2=0,03, p_3=0,38$
Примечание – те же, что в таблице 3.				

В группе 1 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 66,7% (рисунок 9). 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%).

Во всех подгруппах у большинства пациентов регистрировался очаговый некроз/дегенерация кардиомиоцитов: в 1.А - у 6 (42,9%) пациентов, в 1.Б – у 2 (66,7%), в 1.В – у 3 (50,0%). При этом в большинстве случаев вовлечение эндокарда отсутствовало у 10 (71,4%), 3 (100,0%) и 2 (50,0%) пациентов, соответственно. 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 1.В не изменилось. Инфильтрация миокарда при отсутствии критериев миокардита регистрировалась у 8 (57,1%), 2 (66,7%) и 5 (50,0%) пациентов, соответственно.

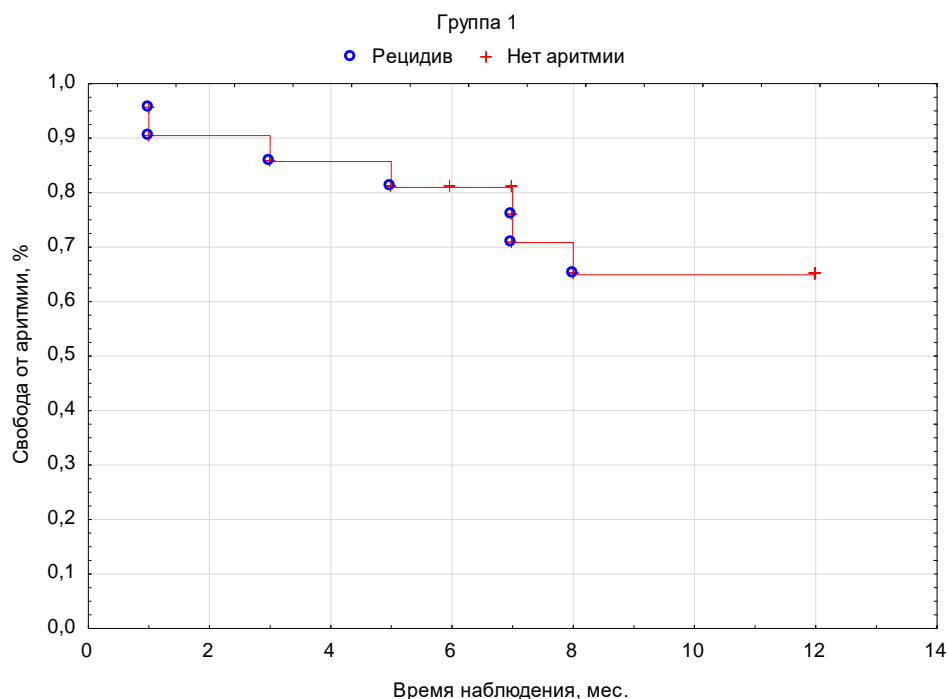


Рисунок 9 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

Степень активности воспалительного процесса (Grading) во всех подгруппах достоверно не изменилась ($p > 0,05$). В группе 1.А увеличилось число

пациентов с очаговым некрозом/дегенерацией миокарда с 6 (42,9%) до 8 (57,1%), в остальных подгруппах не изменилось (таблица 11).

Фиброзные изменения миокарда обнаружены у всех пациентов группы 1. Степень фиброза (Staging) не имела отличий между подгруппами ($p>0,05$). В группе 1.А преобладал интерстициальный фиброз от 10 до 20% площади миокарда у 6 (42,9%) пациентов.

В группе 1.Б у всех пациентов регистрировалась разная степень выраженности интерстициального фиброза. В группе 1.В у 2 (50%) пациентов имел место фиброз от 10 до 20% и у 2 (50%) от 20 до 40% площади срезов. Субэндокардиальный фиброз обнаружен в группе 1.А – у 11 (78,6%) пациентов, в 1.Б – у 3 (100,0%), в 1.В – у 4 (100,0%). Фиброэластоз миокарда в группе 1.А у 11 (78,6%) пациентов, в 1.Б – у 3 (100,0%), в 1.В – у 4 (100,0%). Через 6 месяцев во всех подгруппах степень выраженности фиброза существенно не отличалась от исходной. В группе 1.А увеличилось число пациентов с наличием интерстициального фиброза от 20% до 40% – до 6 (42,9%) пациентов. В остальных подгруппах динамики не выявлено (таблица 11).

По результатам ИГХ почти у всех пациентов в группе 1 выявлена экспрессия антигенов кардиотропных вирусов, преимущественно ЭВ и ВПГ6. У 1 (7,1%) пациента в группе 1.А выявлена моноэкспрессия антигенов ЭВ. Сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ 6 обнаружена у 13 (92,9%) пациентов группы 1.А, у 1 (33,3%) в 1.Б и у 3 (75,0%) в 1.В. Одновременная экспрессия антигенов трех вирусов (ЭВ, ЭБ и ВПГ6) была обнаружена только у 1 (33,3%) пациента из группы 1.В.

Экспрессия исследованных вирусных антигенов отсутствовала у 1 (33,3%) пациента группы 1.Б и у 2 (50,0%) в 1.В. 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 1.Б выявлено по 1 (33,3%) пациенту с моноэкспрессией ЭВ и ВПГ6. В группе 1.В у 1 (25,0%) пациента обнаружена моноэкспрессия антигенов

ЭВ. У 1 (7,1%) пациента в группе 1.А выявлена сочетанная экспрессия ЭВ и ВПГ2 (таблица 11).

В группе 2 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 61,5% (рисунок 10).

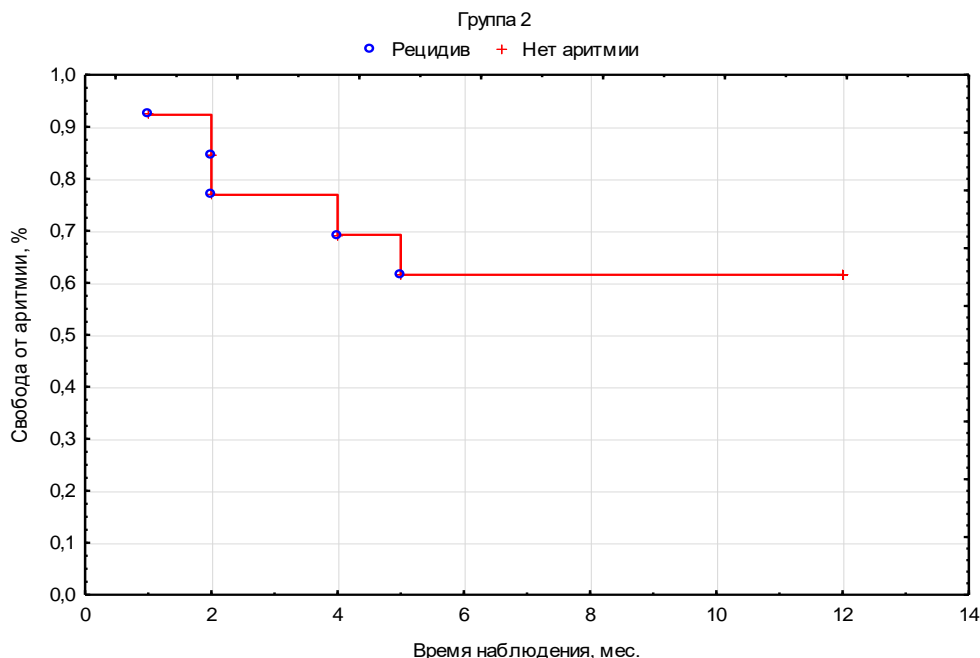


Рисунок 10 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

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 биоптатах эндомиокарда не обнаружены. У остальных пациентов во всех подгруппах обнаружена лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Степень активности воспаления (Grading) в группе 2.А (3,0 (2,0;4,0)) была несколько выше, чем в группах 2.Б (2,0 (1,0;3,0)) и 2.В (0,5 (0,0;1,0)), но эти различия не были достоверными ($p > 0,05$). В группе 2.А очаговый и мультифокальный некроз/дегенерация кардиомиоцитов выявлен у 4 (50,0%) пациентов. В 2.Б у 1 (33,3%) – очаговый, у 1 (33,3%) – мультифокальный.

В группе 2.В у 1 (50,0%) обнаружен очаговый некроз/дегенерация, у 1 (50,0%) не выявлено. Вовлечение эндокарда в большинстве случаев в подгруппах отсутствовало: у 5 (62,5%) в группе 2.А, у 2 (62,7%) в 2.Б и у 2 (100,0%) в 2.В. 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. Возможно появление или обострение хронического воспалительного процесса, протекающего в миокарде, является косвенным предиктором развития рецидива аритмии в данной выборке пациентов. В группе 2.А число пациентов с выявленным очаговым некрозом/дегенерацией кардиомиоцитов увеличилось с 4 (50,0%) до 5 (62,5%), у 1 (12,5%) пациента обнаружен мультифокальный некроз/дегенерация, у 2 (25,0%) выявлено не было.

В группе 2.Б у всех пациентов выявлен очаговый некроз/дегенерация, а в 2.В у 1 (50,0%) впервые выявлен мультифокальный некроз/дегенерация. Возможно, появление новых очагов некроза/дегенерации кардиомиоцитов стало причиной развития рецидива аритмии в группе 2 (таблица 11).

ФИ миокарда в группе 2 обнаружены во всех подгруппах. Группы были сопоставимы по степени фиброза ($p > 0,05$). В группе 2.А преобладал интерстициальный фиброз, занимающий от 10% до 20% площади срезов -4 (50,0%) пациента; в группах 2.Б и 2.В выявлен интерстициальный фиброз от 20% до 40%, что может выступать косвенным предиктором развития раннего и позднего рецидивов ФП. Так же у всех пациентов выявлен субэндокардиальный фиброз и фиброэластоз эндокарда. Через 6 месяцев в группе 2.А число пациентов с наличием интерстициального фиброза, занимающего от 20% до 40% площади миокарда, увеличилось с 2 (25,0%) до 3 (37,5%), у 1 (12,5%) обнаружен фиброз более 40%.

В группе 2.Б выявлено по 1 (33,3%) пациенту с наличием интерстициального фиброза от 10 до 20% и более 40%. Во всех подгруппах степень фиброза статистически не отличалась от исходной. Субэндокардиальный фиброз выявлен у всех пациентов. Фиброэластоз эндокарда обнаружен у меньшего числа пациентов: в группе 2.А - 7 (87,5%) пациентов и 1 (50,0%) - в 2.В (таблица 11). Возможно, это связано с забором миокарда из другой точки.

По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов в группе 2 выявлена экспрессия ЭВ, ВПГ2 и ВПГ6. В группе 2.А у 1 (12,5%)

пациента выявлена моноэкспрессия антигенов ВПГ6. В группах 2.А, 2.Б и 2.В обнаружена сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ 6 у 5 (62,5%), 2(66,7%) и 2 (100,0%) пациентов, соответственно. Экспрессия антигенов трех вирусов (ЭВ, ВПГ2 и ВПГ6) определена у 1(12,5%) пациента в группе 2.А. Через 6 месяцев в группе 2.А выявлен 1 (12,5%) пациент с моноэкспрессией антигенов ЭВ. Количество пациентов с сочетанной экспрессией антигенов ЭВ и ВПГ6 увеличилось до 6 (75,0%). В группах 2.Б и 2.В впервые выявлено по одному пациенту с моноэкспрессией ВПГ6, что, вероятнее всего, стало косвенной причиной развития раннего и позднего рецидива ФП (таблица 11).

Статистически значимых отличий между подгруппами получено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что возникновение рецидива аритмии в группе в большей степени связано с течением воспалительного процесса. В группе 3 по итогам наблюдения в течение 12 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 71,4% (рисунок 11).

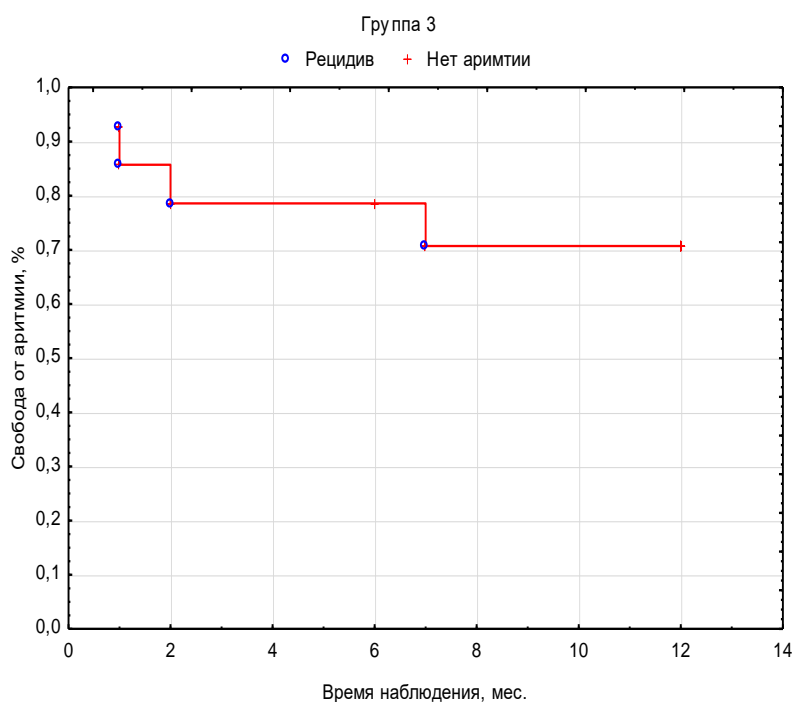


Рисунок 11 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 3

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 ($p>0,05$). В группе 3.А очаговый некроз/дегенерация кардиомиоцитов обнаружены у 3 (30,0%) пациентов, мультифокальный у 1 (10,0%), у 6 (60,0%) пациентов изменения отсутствовали.

В группе 3.Б мультифокальный некроз/дегенерация выявлен только у 1 (33,3%) пациента, у остальных обнаружены очаговые изменения. В группе 3.В документировано мультифокальное поражение только у 1 (100,0%) пациента. Наличие вовлечения эндокарда в воспалительный процесс обнаружено только у 2 (20,0%) пациентов в группе 3.А (таблица 15). 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. В группе 3.В сохранился высокий уровень активности воспаления, в отличие от групп 3.А и 3.Б, но изменения в этих группах были статистически не достоверны ($p>0,05$). В группе 3.А увеличилось число пациентов с очаговым и мультифокальным некрозом/дегенерацией миокарда – с 7 (60,0%) до 7 (70,0%) и с 1 (10,0%) до 2 (20,0%) пациентов, соответственно, в группе 3.Б изменений не было (таблица 11).

Во всех подгруппах выявлен выраженный фиброз эндомиокарда, при этом подгруппы были однородны ($p>0,05$). В группах 3.А и 3.Б преобладал интерстициальный фиброз от 20 до 40% и от 10 до 20% площади срезов (у 5 (50,0%) и 3 (30,0%) пациентов, 2 (66,7%) и 1 (33,3%), соответственно). Интерстициальный фиброз более 40% документирован по 1 (10,0%) пациенту в группах 3.А и 3.Б. Субэндокардиальный фиброз и фиброэластоз миокарда обнаружен у всех пациентов в группах 3.А и 3.В и у 2 (66,7%) в 3.Б. Через 6 месяцев в группе 3.А увеличилось число пациентов с наличием интерстициального фиброза более 40% площади миокарда до 3 (30,0%). В группе 3.Б впервые выявлено 2 (66,7%) пациента с наличием интерстициального фиброза более 40%. Субэндокардиальный фиброз по-прежнему регистрировался у всех пациентов. Фиброэластоз эндокарда отсутствовал только у 1 (10,0%) пациента в подгруппе 3.А (таблица 11).

По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов

в группе 3 выявлена экспрессия ЭВ, ЭБ и ВПГ6. В группе 3.А у 3 (30,0%) – обнаружена моноэкспрессия ЭВ, у 1 (10,0%) пациента – моноэкспрессия ВПГ6, у 6 (60,0%) сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ6. У 1 (10,0%) пациента экспрессия антигенов кардиотропных вирусов отсутствовала. В группе 3.Б у 1 (33,3%) пациента выявлена моноэкспрессия ЭВ, у 1 (33,3%) – сочетанная экспрессия ЭВ и ЭБ и у 1 (33,3%) – сочетание ЭВ и ВПГ6. Через 6 месяцев во всех подгруппах выраженных изменений не было (таблица 11). Статистически значимых отличий между подгруппами получено не было.

Таблица 11 – Проявление гистологических изменений в миокарде рассматриваемых групп пациентов

Показатели	Группа 1.A 14 (66,7)	Группа 1.Б 3 (14,3)	Группа 1.В 4 (19,0)	р-уровень	Группа 2.A 8 (61,5)	Группа 2.Б 3 (23,1)	Группа 2.В 2 (15,0)	р-уровень	Группа 3.A 10 (71,4)	Группа 3.Б 3 (21,4)	Группа 3.В 1 (7,1)	
Исходная ЭМБ												
Наличие активного миокардита, n (%)	5 (35,7)	-	2 (50,0)	$p_1=0,22,$ $p_2=0,6,$ $p_3=0,16$	6 (75,0)	2 (66,7)	-	$p_1=0,78,$ $p_2=0,05,$ $p_3=0,14$	7 (70,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	$p_1=0,91,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,51$
Инфильтрация миокарда, n(%)	9 (64,3)	3 (100,0)	2 (50,0)	$p_1=0,22,$ $p_2=0,6,$ $p_3=0,16$	2 (25,0)	1 (33,3)	2 (100,0)	$p_1=0,78,$ $p_2=0,05,$ $p_3=0,14$	3 (30,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,91,$ 0, $p_2=52,$ $p_3=0,51$
Активность воспалительного процесса *	1,0 (0,0;3,0)	1,0 (0,0;1,0)	2,0 (1,0;4,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,52$	3,0 (2,0;4,0)	2,0 (1,0;3,0)	0,5 (0,0;1,0)	$p_1=0,96,$ $p_2=0,09,$ $p_3=0,78$	2,0 (1,0;2,0)	2,0 (1,0;4,0)	3,0 (3,0;3,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=0,72,$ $p_3=1,0$
Некроз/дегенерация миоцитов												
Отсутствует, n(%)	5 (35,7)	1 (33,3)	-	$p_1=0,94,$ $p_2=0,16,$ $p_3=0,21$	-	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,09,$ $p_2=0,04,$ $p_3=0,71$	3 (30,0)	-	-	$p_1=0,28,$ $p_2=0,52$
Очаговый, n (%)	6 (42,9)	2 (66,7)	3 (75,0)	$p_1=0,45,$ $p_2=0,26,$ $p_3=0,81$	4 (50,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,62,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,71$	6 (60,0)	2(66,7)	-	$p_1=0,84,$ $p_2=0,25,$ $p_3=0,25$
Мультифока льный, n(%)	3 (21,4)	-	1 (25,0)	$p_1=0,38,$ $p_2=0,95,$ $p_3=0,41$	4 (50,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,62,$ $p_2=0,2,$ $p_3=0,36$	1 (10,0)	1(33,3)	1 (100,0)	$p_1=0,33,$ $p_2=0,03,$ $p_3=0,25$
Вовлечение эндокарда												
Отсутствует	10	3	2	$p_1=0,29,$	5	2	2	$p_1=0,89,$	8	3(100,0)	1	$p_1=0,4,$

Т, n (%)	(71,4)	(100,0)	(50,0)	$p_2=0,42,$ $p_3=0,15$	(62,5)	(66,7)	(100,0)	$p_2=0,3,$ $p_3=0,36$	(80,0)		(100,0)	$p_2=0,62,$ $p_3=1,0$
Наличие, n (%)	4 (28,6)	-	2 (50,0)	$p_1=0,29,$ $p_2=0,42,$ $p_3=0,15$	3 (37,5)	1 (33,3)	-	$p_1=0,89,$ $p_2=0,3,$ $p_3=0,36$	2 (20,0)	-	-	$p_1=0,4,$ $p_2=0,62,$ $p_3=1,0$
ЭМБ через 6 месяцев												
Наличие активного миокардита, n (%)	6(42,9)	1(33,3)	2(50,0)	$p_1=0,76,$ $p_2=0,8,$ $p_3=0,66$	2 (25,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,78,$ $p_2=0,49,$ $p_3=0,71$	7 (70,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	$p_1=0,25,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,25$
Инфильтрация миокарда, n (%)	8(57,1)	2(66,7)	2(50,0)	$p_1=0,76,$ $p_2=0,8,$ $p_3=0,66$	6 (75,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	$p_1=0,78,$ $p_2=0,49,$ $p_3=0,71$	3 (30,0)	2 (66,7)	-	$p_1=0,25,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,25$
Активность воспалительного процесса *	1,0 (0,0;3,0)	1,0 (0,0;3,0)	1,5 (1,0;2,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	1,0 (0,5;1,5)	1,0 (1,0;3,0)	2,0 (0,0;4,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	2,0 (1,0;3,0)	1,0 (0,0;3,0)	3,0 (3,0;3,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$
Некротизация/дегенерация миоцитов												
Отсутствует, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	1 (25,0)	$p_1=0,43,$ $p_2=0,61,$ $p_3=0,81$	2 (25,0)	-	1 (50,0)	$p_1=0,34,$ $p_2=0,49,$ $p_3=0,17$	1 (10,0)	2 (66,7)	-	$p_1=0,04,$ $p_2=0,74,$ $p_3=0,25$
Очаговый, n (%)	8 (57,1)	2 (66,7)	3 (75,0)	$p_1=0,76,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,81$	5 (62,5)	3 (100,0)	-	$p_1=0,21,$ $p_2=0,11,$ $p_3=0,03$	7 (70,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,25,$ $p_2=0,17,$ $p_3=0,5$
Мультифокальный, n (%)	4 (28,6)	-	-	$p_1=0,29,$ $p_2=0,23$	1 (12,5)	-	1 (50,0)	$p_1=0,52,$ $p_2=0,32,$ $p_3=0,24$	2 (20,0)	-	1 (100,0)	$p_1=0,4,$ $p_2=0,09,$ $p_3=0,05$
Вовлечение эндокарда												
Отсутствует,	10	2	3	$p_1=0,87,$	8	2	2	$p_1=0,09,$	8	2	1	$p_1=0,63,$

n (%)	(71,4)	(66,7)	(75,0)	$p_2=0,89,$ $p_3=0,81$	(100,0)	(66,7)	(100,0)	$p_2=1,0,$ $p_3=0,36$	(80,0)	(66,7)	(100,0)	$p_2=0,62,$ $p_3=0,5$
Наличие, n (%)	4 (28,6)	1 (33,3)	1 (25,0)	$p_1=0,87,$ $p_2=0,89,$ $p_3=0,81$	-	1 (33,3)	-	$p_1=0,09,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,36$	2 (20,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,63,$ $p_2=0,62,$ $p_3=0,5$
Исходная ЭМБ												
Степень фиброза *	3,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;5,0)	3,5 (3,0;4,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	3,5 (3,0;4,5)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (4,0;4,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	4,0 (3,0;4,0)	3,0 (2,0;4,0)	5,0 (5,0;5,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=0,54,$ $p_3=0,25$
Интерстициальный фиброз												
Отсутствие, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (10,0)	-	-	$p_1=0,57,$ $p_2=0,74$
От 10 до 20 %, n (%)	6 (42,9)	1 (33,3)	2 (50,0)	$p_1=0,76,$ $p_2=0,8,$ $p_3=0,66$	4 (50,0)	-	-	$p_1=0,13,$ $p_2=0,2,$	3 (30,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,91,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,5$
От 20 до 40%, n (%)	5 (35,7)	1 (33,3)	2 (50,0)	$p_1=0,94,$ $p_2=0,61,$ $p_3=0,66$	2 (25,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	$p_1=0,03,$ $p_2=0,05,$ $p_3=1,0$	5 (50,0)	2 (66,7)	-	$p_1=0,61,$ $p_2=0,34,$ $p_3=0,25$
Более 40%, n (%)	3 (21,4)	1 (33,3)	-	$p_1=0,66,$ $p_2=0,31$	2 (25,0)	-	-	$p_1=0,34,$ $p_2=0,43,$	1 (10,0)	-	1 (100,0)	$p_1=0,57,$ $p_2=0,03,$ $p_3=0,05$
Субэндокардиальный фиброз												
Отсутствует, n (%)	3 (21,4)	-	-	$p_1=0,38,$ $p_2=0,31$	-	-	-	-	-	1(33,3)	-	$p_1=0,06,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,5$
Наличие, n (%)	11 (78,6)	3 (100,0)	4 (100,0)	$p_1=0,38,$ $p_2=0,31,$ $p_3=1,0$	8 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	10 (100,0)	2(66,7)	1 (100,0)	$p_1=0,06,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,5$
Фиброэластоз эндокарда												

Отсутствует, n (%)	2 (14,3)	-	-	$p_1=0,49,$ $p_2=0,42$	-	1 (33,3)	-	$p_1=0,09,$ $p_2=0,36$	-	1 (33,3)	-	$p_1=0,06,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,5$
Наличие, n (%)	12 (85,7)	3 (100,0)	4 (100,0)	$p_1=0,49,$ $p_2=0,42,$ $p_3=1,0$	8 (100,0)	2 (66,7)	2 (100,0)	$p_1=0,09,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,36$	10 (100,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	$p_1=0,06,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,5$
ЭМБ через 6 месяцев												
Степень фиброза *	4,0 (3,0;5,0)	3,0 (3,0;3,0)	4,0 (4,0;4,5)	$p_1=0,14,$ $p_2=1,0,$ $p_3=0,15$	3,5 (2,0;4,0)	3,0 (2,0;5,0)	3,5 (3,0;4,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	4,0 (3,0;5,0)	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	$p_1=0,64,$ $p_2=0,74,$ $p_3=1,0$
Интерстициальный фиброз												
Отсутствие, n (%)	-	-	-	-	1 (12,5)	-	-	$p_1=0,52,$ $p_2=0,59$	2 (20,0)	-	-	$p_1=0,4,$ $p_2=0,62$
От 10 до 20 %, n (%)	3 (21,4)	1 (33,3)	-	$p_1=0,66,$ $p_2=0,31,$ $p_3=1,0$	3 (37,5)	1 (33,3)	-	$p_1=0,89,$ $p_2=0,3,$ $p_3=0,36$	2 (20,0)	-	-	$p_1=0,4,$ $p_2=0,62$
От 20 до 40%, n (%)	6 (42,9)	2 (66,7)	3 (75,0)	$p_1=0,45,$ $p_2=0,26,$ $p_3=0,81$	3 (37,5)	1 (33,3)	2 (100,0)	$p_1=0,89,$ $p_2=0,11,$ $p_3=0,14$	3 (30,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,91,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,5$
Более 40%, n (%)	5 (35,7)	-	1 (25,0)	$p_1=0,22,$ $p_2=0,69,$ $p_3=0,35$	1 (12,5)	1 (33,3)	-	$p_1=0,43,$ $p_2=0,16,$ $p_3=0,66$	3 (30,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	$p_1=0,25,$ $p_2=0,17,$ $p_3=0,5$
Субэндокардиальный фиброз												
Наличие, n (%)	14 (100,0)	3 (100,0)	4 (100,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	8 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$	10 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	$p_1=1,0,$ $p_2=1,0,$ $p_3=1,0$
Фиброэластоз эндокарда												
Отсутствует, n (%)	1 (7,1)	2 (66,7)	-	$p_1=0,02,$ $p_2=0,58,$	1 (12,5)	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,43,$ $p_2=0,24,$	1 (10,0)	-	-	$p_1=0,57,$ $p_2=0,74$

					$p_3=0,21$				$p_3=0,71$					
Наличие, n (%)	13 (92,9)	1 (33,3)	4 (100,0)		$p_1=0,02,$ $p_2=0,58,$ $p_3=0,21$	7(87,5)	2(66,7)	1(50,0)	$p_1=0,43,$ $p_2=0,24,$ $p_3=0,71$	9 (90,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	$p_1=0,57,$ $p_2=0,74,$ $p_3=1,0$	
Исходная ЭМБ														
Отсутствие антигенов вирусов, n (%)	-	1 (33,3)	1 (25,0)		$p_1=0,03,$ $p_2=0,06,$ $p_3=0,81$	-	-	-	-	1 (10,0)	-	-	$p_1=0,57,$ $p_2=0,74$	
Экспрессия антигенов одного вируса														
ВПГ 6, n (%)	-	-	-	-		1 (12,5)	-	-	$p_1=0,008,$ $p_2=0,16,$	1 (10,0)	-	-	$p_1=0,57,$ $p_2=0,74$	
ЭВ, n (%)	1 (7,1)	-	-		$p_1=0,63,$ $p_2=0,58,$	-	1 (33,3)	-	$p_1=0,09,$ $p_3=0,36$	3 (30,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,91,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,5$	
Экспрессия антигенов двух вирусов														
ЭВ+ВПГ 6, n (%)	13 (92,9)	1 (33,3)	3 (75,0)		$p_1=0,02,$ $p_2=0,32,$ $p_3=0,27$	-	-	-	-	6 (60,0)	1(33,3)	-	$p_1=0,42,$ $p_2=0,25,$ $p_3=0,5$	
ВПГ2+ВПГ 6, n (%)	-	-	-			1 (12,5)	-	-	$p_1=0,52,$ $p_2=0,59$	-	-	-	-	
ЭВ+ЭВ, n (%)	-	-	-			-	-	-		-	1(33,3)	-	$p_1=0,06,$ $p_3=0,5$	
Экспрессия антигенов трех вирусов														
ЭВ+ЭВ+ВПГ 6, n (%)	-	1 (33,3)	-		$p_1=0,03,$ $p_3=0,21$	-	-	-	-	-	-	-	-	
ЭВ+ВПГ2+ВПГ 6, n (%)	-	-	-			1 (12,5)	-	-	$p_1=0,52,$ $p_2=0,59$	-	-	-	-	
ЭМБ через 6 месяцев														
Отсутствие	-	-	-			--	--	--		-	1	-	-	$p_1=0,57,$

экспрессии антигенов вирусов, n (%)									(10,0)			$p_2=0,74$
Экспрессия антигенов одного вируса, n (%)												
ВПГ, 6, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	-	$p_1=0,43,$ $p_2=0,42,$ $p_3=0,21$	1 (12,5)	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,43,$ $p_2=0,24,$ $p_3=0,71$	2 (20,0)	-	-	$p_1=0,4,$ $p_2=0,62$
ЭВ, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	1 (25,0)	$p_1=0,43,$ $p_2=0,61,$ $p_3=0,81$	1 (12,5)	1 (33,3)	-	$p_1=0,43,$ $p_2=0,59,$ $p_3=0,36$	2 (20,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	$p_1=0,13,$ $p_2=0,63,$ $p_3=0,42$
Экспрессия антигенов двух вирусов, n (%)												
ЭВ+ВПГ2, n (%)	1 (7,1)	-	-	$p_1=0,63,$ $p_2=0,58,$	-	-	-	-	-	-	-	-
ЭВ+ВПГ6, n (%)	8 (57,1)	1 (33,3)	3 (75,0)	$p_1=0,45,$ $p_2=0,52,$ $p_3=0,27$	6 (75,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	$p_1=0,2,$ $p_2=0,49,$ $p_3=0,71$	5 (50,0)	1 (33,3)	-	$p_1=0,61,$ $p_2=0,34,$ $p_3=0,51$
Экспрессия антигенов трех вирусов, n (%)												
ЭВ+АВ+ВПГ6, n (%)	1 (7,1)	-	-	$p_1=0,63,$ $p_2=0,58$	-	-	-	-	-	-	-	-
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3], остальные те же, что и в таблице 8.												

Для выявления предикторов рецидива РЧА «идиопатической» формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 12).

Таблица 12 – 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.

3.4 Анализ эффективности радиочастотной аблации 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.

В группе 1 пациенты были достоверно младше в сравнении с группой 2 и 3 ($p=0,02$). Так же в группе 1 были выявлены достоверно более меньший объемы ЛП ($p=0,007$) и ПЖ ($p=0,02$), более высокая ФВ в М и В-режимах ($p=0,05$ и $p=0,006$, соответственно), более низкие КСО ($p=0,04$) и СДПЖ ($p=0,01$) в сравнении с группами 2 и 3.

Данные отличия объяснимы клинической формой аритмии, так более высокие градации ФП имеют менее благоприятные показатели. Группы по клиническим признакам были сопоставимы, однородны.

Наблюдение за пациентами продолжалось до 12 месяцев. 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.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p-уровень
Пациенты, n (%)	27 (45,8)	16 (27,1)	16 (27,1)	
Аритмический анамнез, лет *	3,0 (2,0;7,0)	4,5 (1,5;8,0)	3,5 (1,0;7,0)	p>0,5
Пол				
Мужчины n (%)	24 (88,9)	14 (87,5)	14 (87,5)	p>0,5
Женщины n (%)	3 (11,1)	2 (12,5)	2 (12,5)	p>0,5
Возраст, лет *	38,0 (38,0;42,0)	45,0 (35,5;52,5)	46,0 (36,5;48,5)	p=0,02
Эхокардиография				
ЛП, мм *	39,0 (35,0;41,0)	42,5 (39,0;47,5)	43,0 (40,0;48,0)	p=0,007
ПЖ, мм *	23,0 (20,0;24,0)	25,0 (21,0;26,5)	25,0 (23,0;26,5)	p=0,02
КДР, мм *	49,0 (47,0;52,0)	50,0 (46,0;53,5)	50,0 (46,5;54,0)	p>0,5
КСР, мм *	30,0 (29,0;33,0)	34,0 (29,5;37,5)	32,5 (30,0;37,0)	p>0,5
ФВ (М), % *	66,0 (62,0;70,0)	65,0 (54,0;67,0)	60,0 (55,5;66,52)	p=0,05
ФВ (В), % *	67,0 (64,0;69,0)	61,0 (51,5;67,0)	61,0 (55,0;67,0)	p=0,006
МЖП, мм *	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;11,0)	10,0 (8,5;11,0)	p>0,5
ЗСЛЖ, мм *	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (8,5;10,0)	p>0,5
КДО, мл *	108,0 (100,0;120,0)	122,0 (94,5;134,5)	117,5 (99,5;139,0)	p>0,5
КСО, мл *	37,0 (32,0;42,0)	44,0 (33,5;62,5)	44,5 (38,0;55,0)	p=0,04
ММ, г *	162,0 (142,0;186,0)	182,0 (162,0;212,0)	184,5 (139,0;210,0)	p>0,5
ИММ *	77,0 (71,0;86,0)	84,0 (79,5;96,0)	79,0 (69,0;96,0)	p>0,5
УО, мл *	70,0 (65,0;79,0)	69,5 (60,0; 76,5)	70,0 (62,0;77,0)	p>0,5
СДПЖ, мм.рт.ст. *	25,5 (23,0;28,0)	28,0 (24,0;29,0)	30,5 (28,0;33,0)	p=0,01
Примечания – те же, что в таблице 3				

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 МУВРСЗ 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) (таблица 14).

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 2 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 14.

Таблица 14 – 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 Me [Q1; Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, МУВРС3 – миозин связывающий белок C, IL33 – интерлейкин 33, $p_1, 2$ и 3 - уровни различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно				

При оценке динамики в группе 1 документировано достоверное снижение уровня IL33 – с 0,44 (0,29;0,52) пг/мл до 0,37 (0,28;0,46) пг/мл ($p=0,009$). Уровень ST2 незначительно повысился с 27,9 (21,1;34,9) нг/мл до 28,1 (22,2;35,9) нг/мл, а МУВРС3 в свою очередь снизился с 0,38 (0,28;0,52) нг/мл до 0,32 (0,22;0,46) нг/мл, но статистически значимого изменения не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 15).

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) нг/мл 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 ($p > 0,05$) (таблица 15).

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) нг/мл до 0,29 (0,25;0,70) нг/мл и IL33 с 0,38 (0,27;0,55) пг/мл до 0,32 (0,23;0,42) пг/мл. Статистически

значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика биохимических маркеров воспаления по группам

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 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, соответственно			

Согласно данным корреляционного анализа между показателями ЭМБ и уровнями биохимических маркеров воспаления в группе 1 выявлено, что характер некроза положительно коррелирует с уровнем ST2 (Spearman Rank= 0,39, $p=0,04$). Уровень МУВРС3 имеет положительную корреляцию со степенью интерстициального воспаления (Spearman Rank=0,41, $p=0,03$), а уровень IL 33 – отрицательно со степенью экспрессии антигенов ВПГ 6 (Spearman Rank= -0,49, $p=0,008$).

Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отсутствие корреляций между уровнями биохимических маркеров воспаления и показателями ЭМБ (таблица 16).

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 МУВРС3 (Spearman Rank= -0,65, $p=0,005$), а уровень IL 33 – отрицательно со степенью экспрессии антигенов ВПГ 6 (Spearman Rank= -0,62, $p=0,01$).

Таблица 16 – Корреляционный анализ между биохимическими показателями и данными ЭМБ в группе 1

Показатели	ST2		MYBPC3		IL 33	
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес
Наличие миокардита	SR=-0,02, p=0,92	SR=0,44, p=0,05	SR=0,35, p=0,07	SR=0,23, p=0,33	SR=-0,07, p=0,71	SR=0,12, p=0,62
Активность воспалительного процесса	SR=0,19, p=0,35	SR=0,38, p=0,09	SR=0,22, p=0,25	SR=0,08, p=0,72	SR=-0,08, p=0,69	SR=0,06, p=0,8
Характер некроза	SR=0,39, p=0,04	SR=0,23, p=0,34	SR=0,19, p=0,35	SR=-0,12, p=0,61	SR=0,4, p=0,83	SR=0,05, p=0,83
Степень интерстициального воспаления	SR=0,05, p=0,81	SR=0,43, p=0,05	SR=0,41, p=0,03	SR=0,21, p=0,38	SR=-0,1, p=0,62	SR=0,07, p=0,77
Вовлечение эндокарда	SR=-0,16, p=0,42	SR=0,29, p=0,21	SR=0,1, p=0,61	SR=0,29, p=0,21	SR=-0,23, p=0,24	SR=0,32, p=0,17
Степень фиброза	SR=0,04, p=0,84	SR=-0,15, p=0,52	SR=-0,05, p=0,77	SR=-0,39, p=0,08	SR=0,17, p=0,39	SR=-0,52, p=0,02
Площадь интерстициального фиброза	SR=0,04, p=0,82	SR=-0,23, p=0,34	SR=-0,04, p=0,98	SR=-0,32, p=0,17	SR=0,15, p=0,46	SR=-0,37, p=0,12
Субэндокардиальный фиброз	SR=0,19, p=0,32		SR=-0,21, p=0,29		SR=-0,03, p=0,85	
Фиброэластоз эндокарда	SR=-0,14, p=0,46	SR=0,08, p=0,72	SR=0,00, p=1,0	SR=-0,25, p=0,28	SR=0,21, p=0,28	SR=-0,42, p=0,06
ВПГ 6	SR=-0,08, p=0,67	SR=0,17, p=0,45	SR=-0,07, p=0,69	SR=-0,11, p=0,63	SR=-0,49, p=0,008	SR=-0,09, p=0,69
ЭБ	SR=0,27, p=0,17		SR=-0,29, p=0,14		SR=0,12, p=0,53	
АВ		SR=0,34, p=0,14		SR=0,22, p=0,35		SR=-0,02, p=0,93
ЭВ	SR=0,12, p=0,56	SR=-0,009, p=0,97	SR=0,23, p=0,23	SR=0,00, p=1,00	SR=0,002, p=0,99	SR=-0,11, p=0,63

*Примечание: SR – Spearman Rank, коэффициент корреляции, p – уровень достоверности
остальные сокращения приведены в тексте

Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отсутствие корреляций между уровнями биохимических маркеров воспаления и

показателями ЭМБ (таблица 17).

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 (Spearman Rank= 0,49, p=0,05).

Таблица 17 – Корреляционный анализ между биохимическими показателями и данными ЭМБ в группе 2

Показатели	ST2		МУВРС3		IL 33	
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес
Наличие миокардита	SR=0,36, p=0,16	SR=0,00, p=1,0	SR=-0,25, p=0,33	SR=0,22, p=0,46	SR=-0,28, p=0,28	SR=0,40, p=0,17
Активность воспалительного процесса	SR=0,13, p=0,64	SR=0,17, p=0,59	SR=-0,29, p=0,28	SR=0,10, p=0,74	SR=-0,37, p=0,15	SR=0,37, p=0,21
Характер некроза	SR=-0,18, p=0,49	SR=0,05, p=0,86	SR=0,04, p=0,88	SR=0,09, p=0,76	SR=-0,08, p=0,75	SR=0,27, p=0,38
Степень интерстициального воспаления	SR=0,29, p=0,26	SR=-0,02, p=0,93	SR=-0,26, p=0,33	SR=0,16, p=0,59	SR=-0,33, p=0,2	SR=0,36, p=0,22
Вовлечение эндокарда	SR=0,36, p=0,16	SR=0,46, p=0,13	SR=-0,65, p=0,005	SR=0,00, p=1,0	SR=-0,24, p=0,35	SR=0,46, p=0,11
Степень фиброза	SR=0,09, p=0,74	SR=0,24, p=0,41	SR=-0,08, p=0,74	SR=-0,01, p=0,96	SR=0,22, p=0,41	SR=0,34, p=0,26
Площадь интерстициального фиброза	SR=0,06, p=0,83	SR=-0,03, p=0,9	SR=-0,19, p=0,47	SR=0,12, p=0,67	SR=0,20, p=0,45	SR=0,32, p=0,29
Фиброэластоз эндокарда	SR=0,08, p=0,76	SR=0,43, p=0,13	SR=0,25, p=0,34	SR=-0,09, p=0,75	SR=0,03, p=0,92	SR=0,09, p=0,75
ВПГ 2	SR=-0,44, p=0,08		SR=0,31, p=0,24		SR=-0,14, p=0,59	
ВПГ 6	SR=-0,18, p=0,48	SR=-0,50, p=0,09	SR=0,12, p=0,64	SR=-0,03, p=0,92	SR=-0,62, p=0,01	SR=0,09, p=0,75
ЭБ	SR=-0,02, p=0,92		SR=0,19, p=0,47		SR=-0,08, p=0,76	
ЭВ	SR=-0,08, p=0,77	SR=0,08, p=0,81	SR=-0,27, p=0,29	SR=0,15, p=0,63	SR=-0,47, p=0,06	SR=0,29, p=0,34

Примечание: SR – Spearman Rank, коэффициент корреляции, p – уровень достоверности, остальные сокращения приведены в тексте

Анализ динамики показателей через 6 месяцев продемонстрировал отрицательную корреляцию между уровнем МУВРС3 и степенью экспрессии

ВПГ6 (Spearman Rank= -0,63, p=0,03) (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционный анализ между биохимическими показателями и данными ЭМБ в группе 3

Показатели	ST2		МУВРС3		IL 33	
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес
Наличие миокардита	SR=0,45, p=0,07	SR=0,00, p=1,0	SR=0,24, p=0,35	SR=-0,19, p=0,57	SR=0,16, p=0,55	SR=0,42, p=0,19
Активность воспалительного процесса	SR=0,42, p=0,1	SR=-0,25, p=0,45	SR=0,02, p=0,96	SR=0,004, p=0,99	SR=0,35, p=0,18	SR=0,47, p=0,14
Характер некроза	SR=0,39, p=0,13	SR=0,17, p=0,62	SR=0,09, p=0,74	SR=0,26, p=0,43	SR=0,24, p=0,36	SR=0,4, p=0,22
Степень интерстициального воспаления	SR=0,47, p=0,07	SR=-0,24, p=0,47	SR=0,16, p=0,55	SR=-0,18, p=0,60	SR=0,18, p=0,50	SR=0,21, p=0,53
Вовлечение эндокарда	SR=-0,24, p=0,36	SR=-0,20, p=0,56	SR=0,00, p=1,0	SR=0,1, p=0,77	SR=-0,49, p=0,05	SR=0,40, p=0,22
Степень фиброза	SR=-0,12, p=0,65	SR=-0,08, p=0,80	SR=-0,09, p=0,73	SR=-0,02, p=0,95	SR=0,11, p=0,69	SR=-0,20, p=0,55
Площадь интерстициального фиброза	SR=-0,02, p=0,92	SR=-0,09, p=0,79	SR=-0,007, p=0,98	SR=0,004, p=0,99	SR=0,26, p=0,32	SR=-0,17, p=0,62
Субэндокардиальный фиброз	SR=-0,14, p=0,6	SR=0,00, p=1,0	SR=-0,19, p=0,47	SR=-0,3, p=0,37	SR=-0,19, p=0,47	SR=0,50, p=0,12
Фиброэластоз эндокарда	SR=-0,16, p=0,54	SR=0,00, p=1,0	SR=-0,20, p=0,45	SR=-0,3, p=0,37	SR=-0,25, p=0,28	SR=0,50, p=0,12
ВПГ 6	SR=-0,38, p=0,14	SR=-0,56, p=0,07	SR=0,13, p=0,63	SR=-0,63, p=0,03	SR=0,01, p=0,97	SR=-0,06, p=0,85
ЭБ	SR=0,14, p=0,6		SR=-0,19, p=0,47		SR=0,19, p=0,47	
ЭВ	SR=0,42, p=0,1	SR=-0,05, p=0,88	SR=0,07, p=0,81	SR=0,04, p=0,9	SR=0,06, p=0,82	SR=-0,33, p=0,32
Примечание – те же, что в таблице 16						

В группе 1 эффективность оперативного лечения составила 66,7% (рисунок 12). 6 (22,2%) пациентов имели поздние рецидивы, 3 (11,1%) – ранние.

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 МУВРС3 был выше на 7,7 %. При этом достоверных различий между группами не выявлено (p>0,05) (таблица 19).

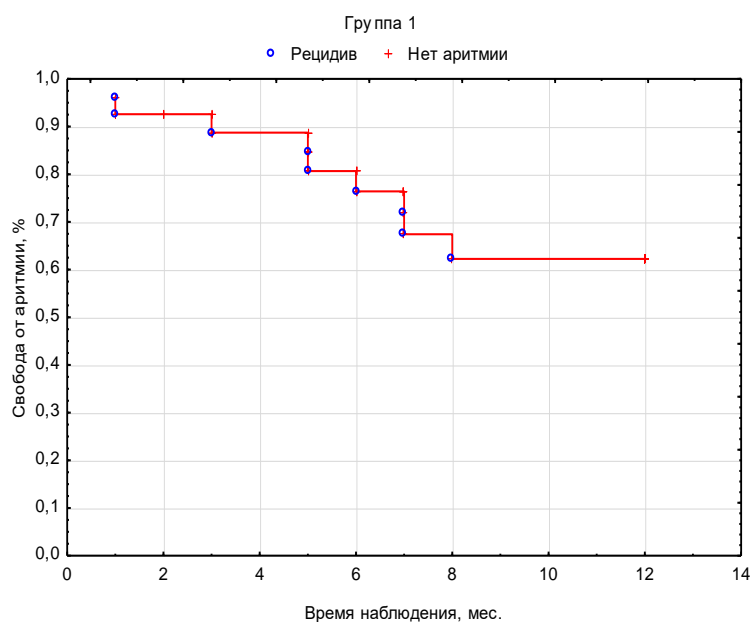


Рисунок 12 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 1

Через 6 месяцев в группе 1.Б все биохимические маркеры имели более высокий уровень в сравнении с группой 1.А: ST2 – 17.3 %, МУВРС3 – 3.1 %, IL33 – 33.3 %. При этом достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 – Уровень биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 1

Показатель	Группа 1.А 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 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, соответственно			

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 МУВРС3 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 20). В группе 1.Б так же выявлена тенденция к снижению уровней МУВРС3 - 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%). Уровень ST2 так же, как в группе 1.А 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 20).

Таблица 20 – Динамика биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 1

Показатель	Исходно	6 месяцев	p-уровень
Группа 1. А			
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 - уровни различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно			

В группе 2 эффективность оперативного лечения составила 62,5% (рисунок 13). В структуре рецидивов преобладали ранние рецидивы – 4 (25,0%) пациента, поздние рецидивы выявлены у 2 (12,5%) пациентов.

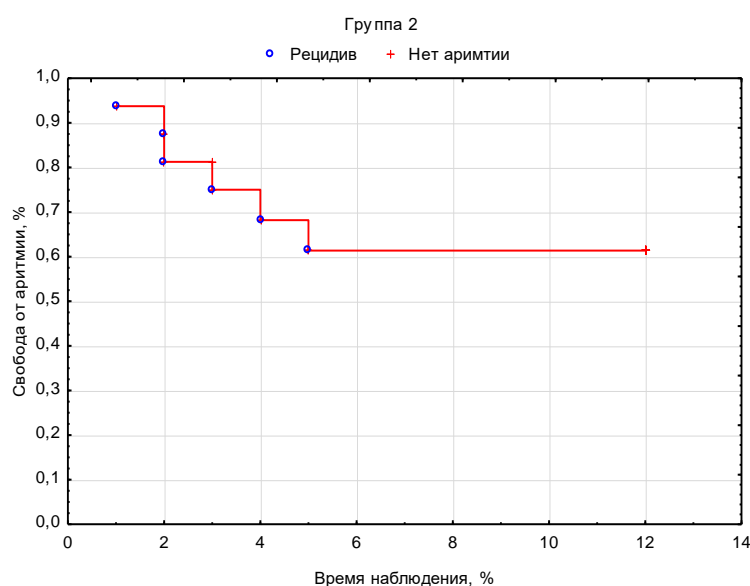


Рисунок 13 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 2

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 21). 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 21).

Таблица 21 – Уровень биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 2

Показатель	Группа А 10 (62,5)	Группа Б 6 (37,5)	р-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 – те же, что в таблице 14			

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 % ($p=0,007$). 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 22).

Таблица 22 – Динамика биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 2

Показатель	Исходно	6 мес	р-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 – те же, что в таблице 14			

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 22). В группе 3 эффективность оперативного лечения составила 68,7% (рисунок 14). В структуре рецидивов преобладали ранние рецидивы – у 3 (18,8%) пациентов, поздние рецидивы выявлены у 2 (12,5%) пациента.

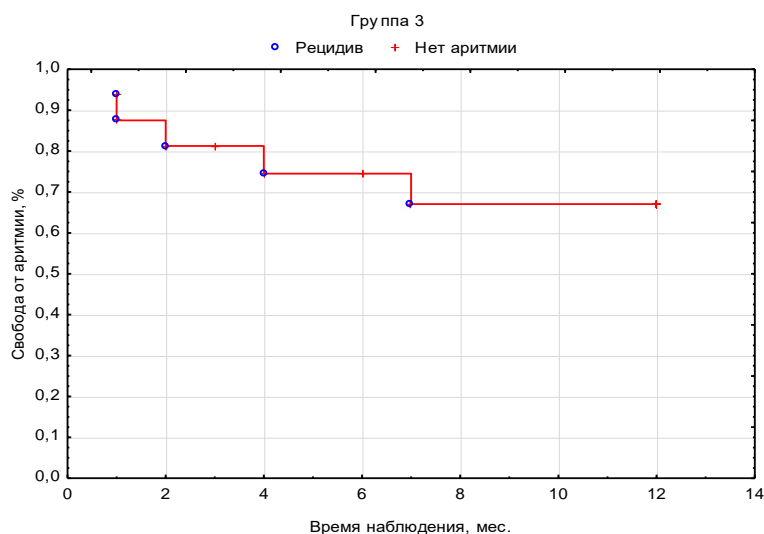


Рисунок 14 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии в группе 3

В группе 3.А 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 ($p=0,05$). По другим показателям достоверных отличий не получено ($p>0,05$) (таблица 23). Через 6 месяцев в группе 3.А все маркеры 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 23).

При оценке динамики показателей через 6 месяцев зафиксированы 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, 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. Все остальные маркеры не показали значимую динамику ($p > 0,05$) (таблица 23). Через 6 месяцев в группе 3.Б при оценке уровней биохимических маркеров зафиксировано увеличение ST2 на 6,1% с 27,8 (25,6;32,7) нг/мл до 32,9 (21,8;65,3) нг/мл ($p = 0,59$).

Таблица 23 – 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 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 соответственно			

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 снизился на 2,3% с 0,43 (0,39;0,52) пг/мл до 0,42 (0,19;0,55) пг/мл (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика биохимических маркеров воспаления в рассматриваемых подгруппах в группе 3

Показатель	0 Мес	6 мес	р-уровень
Группа 3. А			
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 3. Б			
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, соответственно			

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 25.

Таблица 25 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после аблации 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
IL 33	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
IL 33	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, p1,2 и 3 - уровни различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

Полученные данные анализа ROC-кривых в группе 2 представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после аблации в группе 2

Показатель	AUC	р - уровень	Чувствительность	Специфичность
Исходно				
ST2	0,550	0,793	66,7	70,0
МУВРС3	0,667	0,269	83,3	70,0
IL 33	0,750	0,05	100,0	50,0
6 Месяцев				
ST2	0,556	0,748	66,7	66,7
МУВРС3	0,611	0,492	83,3	55,6
IL 33	0,741	0,081	100,0	44,4
*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 - уровни 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. В группе 1 признаков, которые можно было бы использовать в качестве предикторов неэффективной аблации, не обнаружено (рисунок 15).

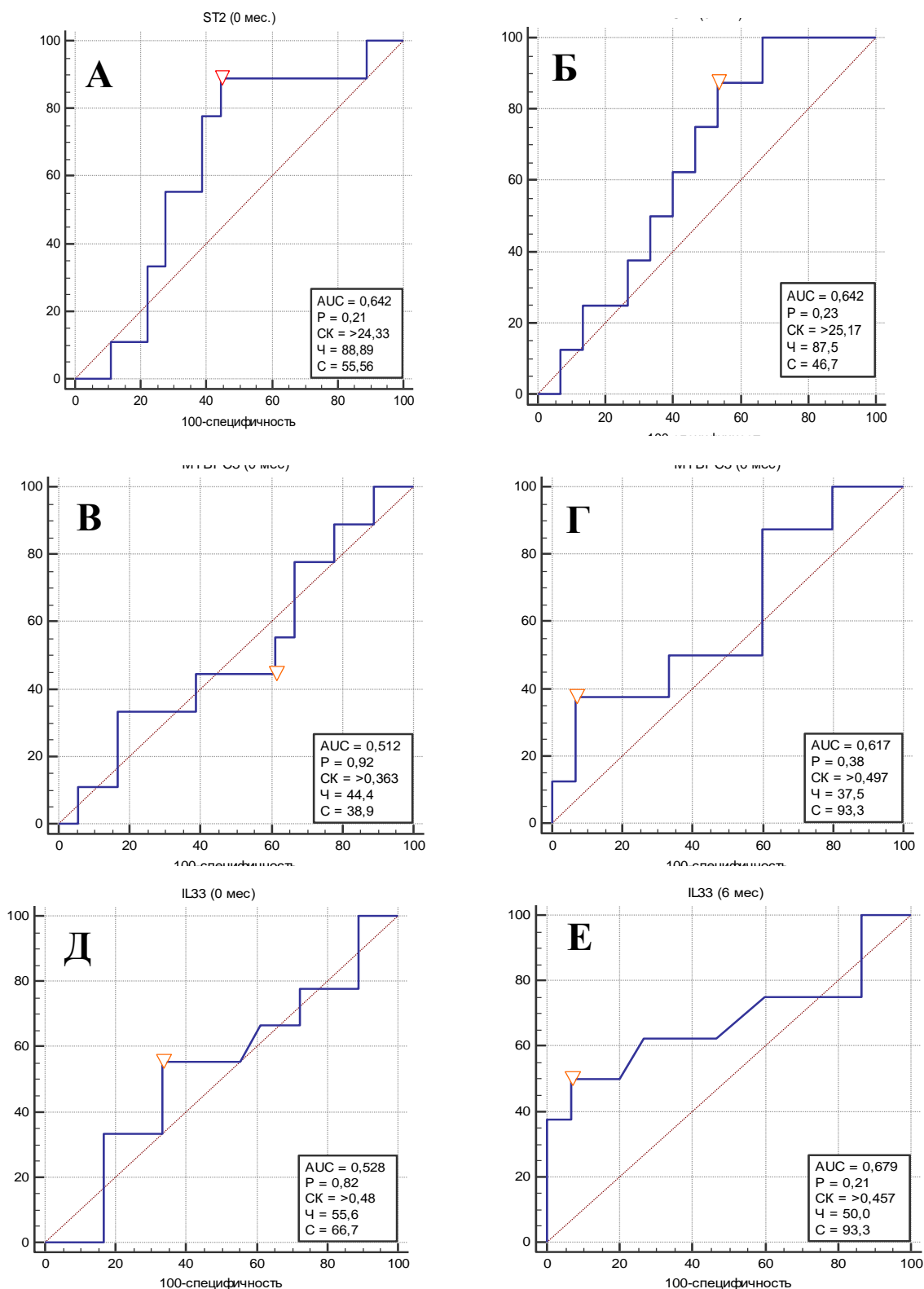


Рисунок 15 – ROC-кривые для исследуемых факторов в оценке предикторов развития рецидивов ФП после абляции: А – ST2, Б – ST2 через 6 месяцев, В – МУВРС3, Г – МУВРС3 через 6 месяцев, Д – IL 33, Е – IL 33 через 6 месяцев

Как показано на ROC-кривой (рисунок 16, Д) 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 мес.

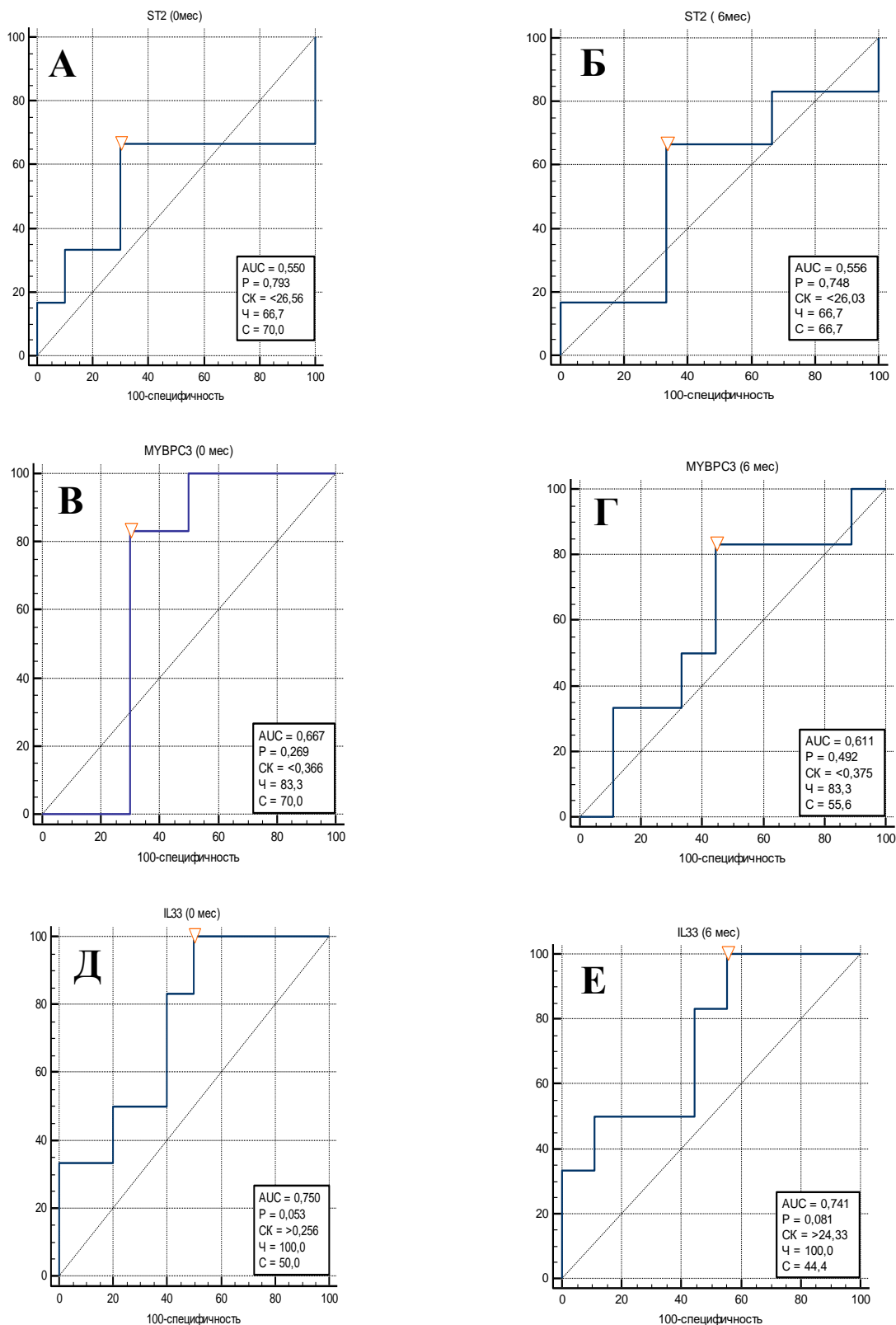


Рисунок 16 – ROC-кривые для исследуемых факторов в оценке предикторов развития рецидивов ФП после аблации: А – ST2, Б – ST2 через 6 месяцев, В – MYBPC3, Г - MYBPC3 через 6 месяцев, Д – IL 33, Е – IL 33 через 6 месяцев

Полученные данные анализа ROC-кривых в группе 3 представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после аблации в группе 3

Показатель	AUC	Уровень p	Чувствительность	Специфичность
Исходно				
ST2	0,818	0,004	100,0	72,7
MYBPC3	0,582	0,596	100,0	36,4
IL 33	0,618	0,524	80,0	63,6
6 месяцев				
ST2	0,7815	0,105	66,7	100,0
MYBPC3	0,519	0,940	66,7	11,1
IL 33	0,667	0,495	66,7	77,8
*Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3], ST2 – стимулирующий фактор роста 2, MYBPC3 – миозин связывающий белок C, IL33 – интерлейкин 33, p1,2 и 3 - уровень различий между группами 1-2, 1-3 и 2-3				

В группе 3 согласно полученный данным исходные значения ST2 показали высокую значимость как предиктор неэффективного оперативного лечения. Как показано на ROC-кривой (рисунок 17, А) 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 17). Многофакторный анализ показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов после однократной процедуры катетерной аблации не выявлено.

С целью выявления предикторов рецидива РЧА персистирующей формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 28).

В исследовании неисследуемые показатели не продемонстрировали специфических изменений по группам и подгруппам. Не выявлено общих закономерностей их изменений в течение периода наблюдения. Возможно использование отдельных показателей прогнозирования результата проводимого катетерного лечения по поводу ФП.

Таблица 28 – 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
IL 33	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
IL 33	44,251	0,010-184217,3	0,37

*Примечания – те же, что в таблице 11, остальные сокращения приведены в тексте

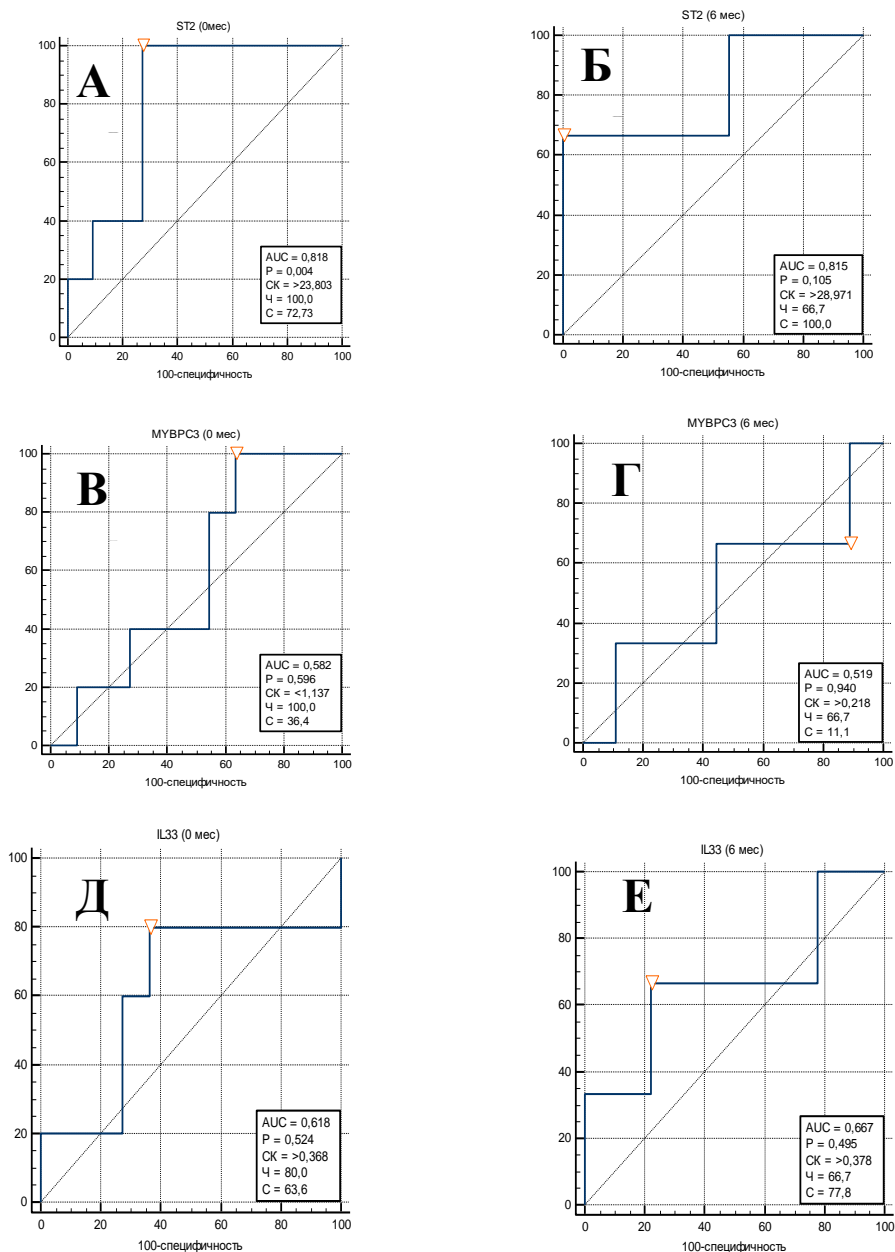


Рисунок 17 – ROC-кривые для исследуемых факторов в оценке предикторов развития рецидивов ФП после абляции: А – ST2, Б – ST2 через 6 месяцев, В – МУВРС3, Д – IL 33, Е – IL 33 через 6 месяцев

Повышение уровня 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. Остальные показатели можно использовать лишь как косвенные предикторы неэффективности у других групп пациентов.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном исследовании была оценена эффективность лечения «идиопатической» формы ФП в зависимости от наличия и динамики гистологических изменений в миокарде, а также от уровня и динамики биохимических маркеров воспаления.

В первом разделе исследования мы проанализировали наличие и характер гистологических изменений в миокарде при различных клинических формах ФП (пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей). В результате было показано, что 40,4% пациентов с «идиопатической» ФП имеют критерии АЛМ. Согласно данным литературы, частота встречаемости воспалительных заболеваний варьирует в зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [51].

Из-за большого многообразия вариантов течения, стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов распространённость миокардита серьезно недооценивается. Частота возникновения миокардитов составляет от 20 до 30% от всех некоронарогенных заболеваний сердца, а у лиц, умерших до 35 лет от неустановленных причин, при аутопсии миокардит обнаруживается в 42% случаев [43, 71].

В ходе исследования впервые была продемонстрирована характеристика воспалительных изменений при различных клинических формах ФП у пациентов с «идиопатической» формой аритмии. Так, было выявлено, что вне зависимости от формы ФП в миокарде определяются воспалительные изменения различной степени выраженности. При этом наличие длительно персистирующей формы ФП ассоциировано со средней степенью активности воспалительного процесса, а также достоверно чаще регистрируется очаговый некроз миокарда, возникающий на фоне воспалительного процесса. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП статистически чаще встречается лимфоцитарная инфильтрация, в то время как, при наличии персистирующей и длительно персистирующей форм чаще определяется инфильтрация от 7 до 14 Т клеток/мм², что, в свою очередь,

согласно консенсусу американских кардиологов, соответствует критериям АЛМ [33]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что ФП, характеризующаяся более тяжелым течением, ассоциирована с более выраженным воспалительным процессом, протекающим в миокарде.

Большое количество авторов называют фиброз непосредственной причиной развития, а его распространенность – механизмом поддержания множественного реентри, особенно при персистирующей и длительно персистирующей формам. В ряде исследований продемонстрировано, что вид и распространённость фиброза отличается у пациентов с различными клиническими формами ФП и зависит от основного заболевания, например, ИБС или ревматическая болезнь сердца [5].

Данные, полученные в нашем исследовании, демонстрируют наличие ФИ у всех пациентов несмотря на то, что все пациенты имели «идиопатическую» ФП. При этом мы определили, что чем тяжелее форма аритмии, тем более выраженной и распространенной фиброз в миокарде. Это подтверждает тот факт, что ФП и фиброз миокарда неразрывно связаны.

Также в нашем исследовании у большинства пациентов выявлена экспрессия антигенов различных кардиотропных вирусов. Наиболее часто выявлена экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ6 и их сочетание. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, где говорится, что на основании проведения ИГХ и полимеразная цепная реакция наиболее часто в миокарде обнаруживаются ЭВ, АВ, ПВ, ВПГ 1,2 и 6, ЦМВ, ЭБ [69].

Результаты демонстрируют ярко выраженную ассоциацию длительно персистирующей формы ФП с моноэкспрессией антигенов ЭВ, а наличие пароксизмальной формы ФП коррелирует с наличием сочетания ЭВ и ВПГ6. При этом в исследованиях большого количества ученых доказано, что чаще всего воспалительный процесс был ассоциирован с наличием антигенов вирусов, в большинстве случаев ЭВ и ВПГ 6 [83].

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, 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 ФП, 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.

Катетерное лечение ФП не гарантирует полного освобождения пациентов от аритмии, поэтому современное состояние проблемы - искать и изучать возможные причины неэффективности такого вида лечения. Одной из наиболее эффективных методик катетерного лечения ФП является РЧиЛВ [73], которая также активно используется в практике НИИ кардиологии и вошла в исследование. Антральная изоляция ЛВ показала себя как высокоэффективная процедура в лечении ФП по сравнению с ААТ. Большинство проведенных исследований, которые сравнивали медикаментозный и интервенционный подходы к лечению ФП, показали преимущество катетерной аблации на лекарственной терапии.

По результатам проведенного мета-анализа A.R. Khan и соавт, в котором проанализировано более 1 тыс. пациентов, выявлено, что эффективность катетерной процедуры составляет 72% против 35% при применении ААТ. Несмотря на то, что авторы рассматривали достаточно разные по своей структуре исследования, был продемонстрирован положительный эффект аблации на течение ФП при использовании интервенционной процедуры как в качестве терапии первой линии, так и в качестве второй после неэффективного применения антиаритмических лекарственных средств [25].

Исследование RAAFT-2 выявило, что свобода от ФП составляет 45% в группе аблации против 28% в группе медикаментозной терапии [65]. Анализ публикаций разных лет показал, что ее эффективность составляет от 57% до 78%, а по некоторым данным 90-92% [81, 26, 16, 63, 19] Так, по нашим данным эффективность среди 114 пациентов с пароксизмальной формой аритмии

составила 60,5-66,7%, с персистирующей – 60,9-61,5%, с длительно персистирующей – 60,0-71,4%. При чем все пациенты статистически были сравнимы по клинико-анамнестическим показателям, в том числе по возрасту, длительности аритмического анамнеза, половой принадлежности. Этот результат демонстрирует, что проведение только РЧиЛВ может быть высокоэффективным способом устранения аритмии у пациентов с длительно персистирующей формой ФП несмотря на то, что, согласно современным рекомендациям, необходимо проводить дополнительные воздействия в ПП и ЛП.

Согласно данным литературы, многие исследователи пытались выявить факторы риска, которые могли бы приводить к развитию рецидивов после катетерного лечения. С.А. Goudis и соавт в своем исследовании показали, что у пациентов с наличием ожирения более высокая встречаемость ФП и более высокий риск развития рецидива после проведения аблации. [58]. Вероятнее всего, объяснение негативного влияния ХСН и ожирения кроется в развитии ремоделирования предсердий, происходящего на фоне основного заболевания.

Данные факторы могут приводить к увеличению нагрузки на ЛП и давления в нем, что и способствует появлению структурных изменений [86]. В свою очередь ХСН и ожирение являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и, следовательно, их влияние может быть снижено при изменении образа жизни пациента и назначении корректной терапии.

Традиционным критерием, который можно использовать для оценки показаний к проведению катетерного лечения, является размер ЛП. Так, согласно данным литературы, нормальный размер ЛП является предиктором свободы от аритмий предсердий после однократных и повторных процедур аблации [52].

Если у пациентов документировано расширение ЛП более 55 мм по данным трансторакальной ЭхоКГ, то скорее всего потребуется более одной процедуры аблации до получения стойкого синусового ритма. [86]. При этом увеличение ЛП влияет на течение заболевания и исход оперативного лечения более всего у больных с длительно персистирующей формой ФП, но в наше

исследования такие пациенты не включались.

Кроме того, к неблагоприятным факторам и предикторам низкой эффективности РЧА относятся ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ, пожилой возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, наличие фиброза левого предсердия и длительность аритмического анамнеза [13, 77, 12]. Несмотря на большое количество информации в отношении поиска причины рецидива ФП после проведенного оперативного лечения до сих пор не понятно, что может влиять на эффективность катетерного лечения у пациентов с так называемой «идиопатической» ФП.

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, что антральная изоляция ЛВ обладает высокой эффективностью у пациентов с «идиопатической» ФП вне зависимости от формы аритмии, возраста и продолжительности аритмического анамнеза.

Несмотря на высокие показатели эффективности катетерного лечения достичь полного избавления от аритмии у пациентов не удалось, даже учитывая то, что пациенты были молодого возраста и не имели выявленных заболеваний, способных привести к развитию аритмии. Мы выдвинули гипотезу, что причина рецидива аритмии заключается в гистологических изменениях, в том числе и воспалительного характера, происходящих в миокарде, которые могли стать как причиной развития ФП у молодых пациентов, так предиктором рецидива.

В нашем исследовании из 114 пациентов у 46 (40,4%) пациентов при проведении гистологического и ИГХ исследований определены критерии АЛМ, у остальных пациентов выявлена инфильтрация различными иммунокомпетентными клетками. Наличие лимфоцитарной инфильтрации при отсутствии критериев АЛМ может свидетельствовать об утихающем воспалительном процессе. К тому же ряд исследований показал, что непосредственно ФП способно приводить к развитию воспалительного процесса в миокарде. Независимо от наличия гистологических критериев миокардита все биоптаты были оценены с учетом показателей активности воспалительного процесса согласно классификации воспалительной кардиомиопатии (Grading). У

92 (80,7%) пациентов выявлена активность воспалительного процесса от 1 до 5 баллов.

Также у всех пациентов выявлены ФИ различной степени выраженности от 1 до 5 баллов и различной распространённости. Необходимо отметить, что пациентов с интактным миокардом в нашем исследовании не выявлено, у всех пациентов наряду с воспалительными изменениями определяются ФИ. Наличие фиброза может быть результатом как текущего в настоящий момент в миокарде воспаления, так и утихающего процесса.

Еще одной причиной появления ФИ может быть наличие вирусных антигенов. Наличие положительных корреляций между показателями фиброза и степенью экспрессии антигенов вирусов это подтверждает. По результатам ИГХ было отмечено, что у 97 (85,1%) пациентов выявлена экспрессия антигенов различных кардитропных вирусов. Чаще всего определялась экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ 6 и их сочетание.

К тому же экспрессия антигенов вирусов имела положительные корреляции с воспалительными изменениями, на основании чего можно сделать заключение, что как минимум ЭВ и ВПГ 6 типа имеют отношение к возникновению и поддержанию воспалительного процесса.

При анализе гистологических изменений и оценке их влияния на эффективность катетерного лечения, в том числе развития ранних и поздних рецидивов мы выяснили, что ни их характер, ни степень их выраженности не влияет на итоговый результат. Группы не имели статистических различий по исследуемым признакам воспаления, фиброза, и наличия вирусных антигенов. Кроме того, проведенный многофакторный анализ не показал значимых данных в рамках прогнозирования результата интервенционного вмешательства.

Несмотря на то, что забор биоптатов выполнялся из правого желудочка, можно считать правомерной интерпретацию полученных данных на предсердия, так как ряд авторов в своих работах показали тождественность этих изменений [43].

Повторно проведенная через 6 месяцев ЭМБ продемонстрировала

отсутствие существенных изменений исследуемых показателей. Отсутствие динамики, вероятнее всего свидетельствует о наличии стабильно протекающем воспалительном процессе, ассоциированного с экспрессией антигенов кардиотропных вирусов.

Согласно данным гистологического исследования исходно критерии АЛМ выявлены в большинстве случаев среди пациентов, у которых отсутствовала аритмия в течение периода наблюдения вне зависимости от формы ФП. У остальных пациентов выявлены признаки ЛИ. В динамике через 6 месяцев только у пациентов с персистирующей формой аритмии, свободных от аритмии в течение периода наблюдения, документировано статистически значимое снижение количества пациентов с АЛМ ($p < 0,05$).

Достоверное снижение степени активности у пациентов с персистирующей формой способствовало отсутствию рецидивов аритмии через 12 месяцев наблюдения, что в свою очередь может свидетельствовать о весомом вкладе. У всех пациентов выявлены ФИ и экспрессия антигенов ВПГ 6 и ЭВ различной степени выраженности, которые через 6 месяцев не изменились.

Так как при наблюдении в течение 6 месяцев статистически значимой динамики морфологических изменений в биоптатах эндомиокарда не получено, можно заключить, что проведение РЧЛВ не оказывает ни положительного ни отрицательного влияния на течение воспалительного процесса. Судя по всему, мы имели дело с самостоятельно протекающим процессом.

Как известно, ФИ миокарда являются фактором риска развития рецидива и прогрессирования ФП [41]. При этом достоверно не известно, что стало причиной развития фиброза. Данные изменения возникают в ответ на какое-либо повреждение ткани (длительная ишемия, перегрузка миокарда воздействием иных факторов), в том числе и воспалительного характера. Наше исследование показало, что характер и степень выраженности фиброза миокарда, ассоциированного с воспалительным процессом, вероятнее всего вирусной этиологии, не влияет на результат катетерного лечения вне зависимости от клинической формы ФП.

Проведенный многофакторный анализ не позволил выделить как предиктор неэффективности аблации какой-либо из показателей динамики гистологических изменений. Лечение миокардитов является сложной задачей, так как на настоящий момент не разработано адекватной и оптимальной схемы лечения [11]. В рекомендациях отражены общие вопросы лечения заболевания. Применение ацикловира, ганцикловира и валцикловира можно рассматривать у пациентов с наличием герпетической инфекции, но при наличии миокардита эффективность данных препаратов не доказана [50].

Ряд небольших исследований, в которых в ходе экспериментальных работ при заражении крыс вирусом Коксаки В3, было показано, что интерферон-бета защищает кардиомиоциты от повреждения и приводит к уменьшению вирусной нагрузки в сердце и инфильтрации миокарда клетками воспаления [18]. Исследование ВСС (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy) показало, что применение Бетаферона (интерферона бета-1-b) приводило к статистически значимому уменьшению вирусной нагрузки (энтеровирусами) в миокарде, но в целом не позволяло добиться полной элиминации вируса.

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, что в нашем исследовании вероятной причиной развития ФП является воспалительный процесс, ассоциированный с экспрессией кардиотропных вирусов, который в свою очередь привел к развитию ФИ в миокарде. Потому проведение ЭМБ среди данной когорты пациентов с целью верификации основного заболевания является оправданным. К тому же, согласно современным рекомендациям, одним из ключевых аспектов в лечение пациентов с ФП является терапия основного заболевания [4]. Так же в ходе нашего исследования мы обнаружили, что воспалительный процесс, а также его динамика, вносит существенный вклад в отсутствие аритмии после проведенного катетерного лечения среди пациентов с персистирующей формой ФП в отличии от других групп пациентов.

В следующем разделе нашего исследования в соответствии с основной научной гипотезой, описанной выше, мы провели анализ уровней биохимических маркеров воспаления (ST2, MYBPC3 и IL 33) и их динамики в рамках

возможности их использования в качестве прогностических факторов.

Растворимый ST2 рассматривают в качестве нового маркера ремоделирования миокарда, с помощью которого можно прогнозировать течение ХСН и ИБС. Ряд исследований показал, что его уровни гораздо выше у больных, перенесших инфаркт миокарда и страдающих ХСН высокой градации [72]. Так как данный маркер способен высвобождаться в ходе воспалительного ответа, как гуморального, так и клеточного, мы посчитали возможным его использование в качестве использования возможного предиктора эффективности катетерного лечения.

В нашем исследовании показано, что уровень данного маркера был однороден у пациентов с различными формами аритмии как до проведения оперативного лечения, так и после 6 месяцев наблюдения. Уровень данного маркера среди пациентов с пароксизмальной формой ФП повысился через 6 месяцев, а среди пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами, наоборот, снизился.

При этом достоверно значимая динамика маркера была обнаружена среди пациентов с персистирующей формой ФП. Данный факт можно объяснить тем, что миокард предсердий пациентов с пароксизмальной формой в отличие от других форм аритмии более сохранен и, соответственно, способен более длительное время поддерживать противовоспалительный ответ. Снижение уровня ST2 у пациентов с персистирующей формой говорит о том, что миокард имеет меньшее количество клеточных ресурсов для поддержания противовоспалительного процесса.

Так в нашем исследовании показано, что среди пациентов с наличием рецидива аритмии ST2 имел более высокий уровень, чем в группах пациентов, свободных от ФП через 12 месяцев наблюдения. Через 6 месяцев получены схожие результаты. Результаты ROC-анализа позволяют использовать ST2 для прогнозирования результата РЧиЛВ только у пациентов с длительно персистирующей формой ФП. Так как многофакторный регрессионный анализ не выявили предикторной способности у данного маркера, его можно использовать у

пациентов с персистирующей формой аритмии лишь в качестве косвенного предиктора успешности проводимого катетерного лечения, так он достоверно более значимо снизился через 6 месяцев на 16,1%, чем у пациентов с наличием рецидива ФП (3,0%). Это говорит о том, что отсутствие аритмии способствует снижению активации стрессовых факторов миокарда.

Согласно данным литературы, МУВС3 может использоваться в качестве потенциального биомаркера инфаркта миокарда, так как он высвобождается в ходе повреждения сократительных структур мышечной ткани сердца [23]. Но он так же может попадать в кровь вследствие воспалительного повреждения, так как оно влечет за собой разрушение клеток.

В нашем исследовании МУВС3 статистически значимо снизился через 6 месяцев на 24,3 % у пациентов с длительно персистирующей формой ФП, не имевших аритмии в течение в 12 месяцев наблюдения. Такой результат, в свою очередь, могут свидетельствовать об окончании процесса воспалительного характера, приводящего к повреждению клеток миокарда. Но при этом, согласно результатам многофакторного анализа, данный маркер не может быть использован в качестве предиктора эффективности РЧЛВ.

IL 33 – биомаркер, который является компонентом сигнальной системы воспалительного процесса. В нашем исследовании у всех пациентов был определен данный маркер в периферической крови.

Несмотря на то, что уровень данного маркера был выше у пациентов, имевших рецидив аритмии в течение 12 месяцев наблюдения, группы пациентов были однородны по уровню данного маркера. Достоверно значимое снижение IL33 на 21,4% у пациентов с пароксизмальной формой ФП, свободных от аритмии, и на 9,4% с длительно персистирующей, что в свою очередь можно использовать в качестве косвенного предиктора успешного катетерного лечения. Несмотря на это, уровень IL-33, согласно ROC-анализу, возможно использовать для прогнозирования рецидива аритмии у пациентов с персистирующей формой ФП.

Корреляционный анализ выявил положительные и отрицательные

взаимосвязи между показателями воспаления, фиброза и степенью экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Это подтверждает тот факт, что исследуемые маркеры способны отражать протекающий воспалительный процесс, который ассоциирован с экспрессией антигенов вирусов и приводит в конечном счете к развитию фиброза. На основании этого в рамках проведенного исследования разработан способ диагностики хронического активного лимфоцитарного миокардита.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что наличие исследованных биохимических маркеров воспаления ассоциировано с протекающим воспалительным процессом в миокарде. Но при этом использовать данные показатели в качестве предикторов можно лишь среди отдельных групп пациентов.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные ограничения связаны с тем, что исследование является открытым одноцентровым нерандомизированным, включено небольшое количество пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Далеко не на все вопросы в лечение ФП можно ответить однозначно. Катетерное вмешательство в большинстве исследований признано одним из самых эффективных и безопасных методов лечения. Но, несмотря на это, сложно выделить один ведущий или комплекс факторов, способных оказывать влияние на конечный результат лечения. Если у одних пациентов можно полагаться на клиничко-инструментальные методы обследования при их отборе для проведения оперативного вмешательства, то больные с «идиопатической» ФП остаются той когортой пациентов, у которых нельзя сказать наверняка, что может стать причиной рецидива.

В этой связи в нашем исследовании были проанализированы гистологические изменения миокарда в перспективе их влияния на эффективность катетерного лечения. 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. 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. В

результате исследования были получены данные, что гистологические изменения, в том числе и воспалительного характера, их динамика не влияют на результат операции. В работе проанализированы некоторые факторы в качестве предикторов развития рецидивов аритмии после катетерной аблации.

По результатам исследования предикторов неуспешной аблации ФП выявлено не было. Полученные результаты о наличии и характере гистологических изменений и их влияния на результаты катетерного лечения могут дать ответы практикующему кардиологу по поводу того, чем страдают пациенты с «идиопатической» ФП и какие терапевтические ходы необходимо предпринимать. Проведенная работа с определением уровней биохимических маркеров воспаления показала, что в крови у больных с «идиопатической» ФП определяются воспалительные изменения, характерные для миокардита. Но, несмотря на это, их использование в качестве предикторов эффективности проводимого катетерного лечения можно лишь среди отдельных групп пациентов. Исследуемые показатели не продемонстрировали специфических изменений по группам эффективной и неэффективной РЧА. Не выявлено общих закономерностей их изменений в течение периода наблюдения. Возможно использование отдельных показателей в рамках прогнозирования результата проводимого катетерного лечения по поводу ФП. Повышение уровня ST2 более 23,8 нг/мл у пациентов длительно персистирующей формой ФП является предиктором развития рецидива аритмии в течение 12 мес. наблюдения, а на основании повышения IL33 более 0,256 пг/мл возможно прогнозировать наличие аритмии у пациентов с персистирующей формой аритмии. Остальные показатели можно использовать как косвенные предикторы неэффективности у других групп пациентов.

Таким образом, результаты работы позволили углубить знания об оптимальных подходах к лечению ФП у пациентов с определенной патологией миокарда.

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 аблации.

2. Катетерная аблация 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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика фибрилляции и трепетания предсердий // Клинические рекомендации 2020: РКО, ВНОА и АССХ / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева и др. – Москва. – 2020. – С. 185-188.
2. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции / Р.Е. Баталов, Ю.В. Роговская, В.В. Рябов и др. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-7-12 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12. – С. 116.
3. Канорский, С.Г. Клиническая эффективность и возможный риск противорецидивной терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий: необходимость учета вегетативных влияний на сердце / С.Г. Канорский, В.В. Скибицкий, А.В. Федоров // Вестник аритмологии. – 1998. – № 7. – С. 20-26.
4. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревшвили, Е. В. Шляхто, С. В. Попов и др. – Москва : Новая редакция, 2017. – 702 с.
5. Митрофанова, Л. Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма / Л.Б. Митрофанова // Вестник аритмологии. – 2014. – № 75. – С. 10-16.
6. Митрофанова, Л.Б. Миокардиты (стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомиокардиальной биопсии) / Л.Б. Митрофанова, В.Е. Карев; под ред. Г.Б. Ковальского // Библиотека патологоанатома. – 2010. – Вып. 115. – С. 52.
7. Митрофанова, Л.Б. Роль эндомиокардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда / Л.Б. Митрофанова. – DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-73-79 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 1 (129). – С. 73-79.
8. Морфологическое исследование телецитов в левом предсердии у

пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий / Л.Б. Митрофанова, А.О. Хазратов, А.С. Гурщенков и др. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-53-62 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 7. – С.53-62.

9. Носкова, М.В. Воспаление и инфекция – нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий / М.В. Носкова // Анналы аритмологии. – 2006. – № 2. – С. 47-52.

10. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии / А.В. Ардашев, Е.Г. Желяков, Е.А. Долгушина и др. // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 39-46.

11. Терещенко С.Н. Миокардиты: клинические рекомендации / С.Н. Терещенко, Г.П. Арутюнов, С.Р. Гиляревский и др. – Москва, 2020. – С.133.

12. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / А.Ш. Ревешвили, Ш.Г. Нардая, Ф.Г. Рзаев и др. // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 46-53.

13. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato et al. – DOI: 10.1007/s10840-012-9672-7 // Europace. – 2012. – Vol. 4. – P. 528-606.

14. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. – DOI: 10.1093/ejcts/ezw313 // European Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2016. – Vol. 50, N 5. – P. 1-88.

15. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / P. Jais, M. Haissaguerre, D.C. Shah et al. – DOI: 10.1161/01.cir.95.3.572 // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 572-576.

16. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation / G.M. Nair,

P.B. Nery, S. Diwakaramenon et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 138-144. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01285.x

17. An increase of interleukin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated with coronary in-stent restenosis / S. Demyanets, I. Tentzeris, R. Jarai et al. // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 67, N 2. – P. 65-70. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.02.014

18. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in Coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice / Y.X. Wang, V. da Cunha, J. Vincelette et al. // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293, N 1. – P.69-76.

19. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials / R. Parkash, A.S. Tang, J.L. Sapp, G. Wells. // *Cardiovasc Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 22, N 7. – P. 729-738. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x

20. Atrial amyloidosis. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation / C. Rocken, B. Peters, G. Juenemann. – DOI: 10.1161/01.cir.0000034511.06350.df // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, N 16. – P. 2091–2097.

21. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach / N. Akoum, M. Daccarett, C. McGann et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2011. – Vol. 22, N1. – P. 16-22. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x

22. Biomarkers and the prediction of atrial fibrillation: state of the art / W.T. O'Neal, S. Venkatesh, S.T. Broughton et al. – DOI: 10.2147/VHRM.S75537 // *Vascular Health and Risk Management*. – 2016. – N 12. – P.297-303.

23. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction / S. Govindan, A. McElligott, S. Muthusamy et al. — 2012. – Vol. 52, N 1. – P. 154-164. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.011 // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*.

24. Cardiac myosin-binding protein C decorates F-actin: implications for

cardiac function / E. Whitten, C.M. Jeffries, S.P. Harris, J. Trewhella. // PNAS. – 2008. – Vol. 105, N 47. – P. 18360-18365. DOI: 10.1073/pnas.0808903105

25. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first-or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / A.R. Khan, S. Khan, M.A. Sheikh et al. // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2014. – Vol. 7, N 5. – P.853-860. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001853

26. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J.V. Wylie Jr., M. E Josephson. – DOI: 10.1001/archinte.168.6.581 // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168, N 6. – P. 581-586.

27. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study / S. Lévy, M. Maarek., P. Coumel et al. – DOI: 10.1161/01.cir.99.23.3028 // Circulation. – 1999. – Vol. 99, N 23. – P. 3028-3035.

28. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease / C. Basso, F. Calabrese, A. Angelini et al. – DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6 // Heart Failure Reviews. – 2013. – Vol. 18, N 6. – P. 673-681.

29. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation / S. Matsuo., N. Lellouche, M. Wright et al. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.081 // JACC: Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, N 9. – P. 522-528.

30. Clinical, electrophysiological, and histopathological observations in supraventricular tachycardia / Y. Kobayashi, T. Yazawa, T. Baba et al. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.1988.tb03967.x // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 1988. –Vol. 11, N 8. – P. 1154-1167.

31. Coumel, P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation / P. Coumel. – DOI:10.1002/clc.4960130311// Clinical cardiology. – 1990. – Vol. 13, N 3. – P. 209-212.

32. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural

remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Watanabe, Y. Takeishi, O. Hirono et al. – DOI: 10.1007/s00380-004-0800-x // Heart Vessels. – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 45-49.

33. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini et al. – DOI: 10.1093/eurheartj/eh210 // European Society of Cardiology. – 2013. – Vol. 34, N 33. – P. 2636-2648.

34. Deckers, J.W. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center / J.W. Deckers, J.M. Hare, K.M. Baughman. – DOI: 10.1016/0735-1097(92)90049-s // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 19, N 1. – P. 43-47.

35. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts / K. Nanthakumar, Y.R. Lau, V.J. Plumb et al. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8 // Circulation. – 2004. – Vol. 110, N 2. – P. 117-123.

36. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation / A. Perez-Lugones, J. T. McMahon, N. B. Ratliff, et al. – DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2003. – Vol. 14, N 8. – P. 803-809.

37. Fibroblast electrical remodeling in heart failure and potential effects on atrial fibrillatiosis / M. Aguilar, X.Y. Qi, H. Huang, S. Natell. – DOI: 10.1016/j.bpj.2014.10.014 // Biophysical Journal. – 2014. – Vol. 107, N12. – P. 2444-2455.

38. Gadina, M. IL-33: a sheep in wolf's clothing? / M. Gadina, C.A. Jefferies. – DOI: 10.1126/stke.3902007pe31 // Science's STKE : signal transduction knowledge. – 2007. – Vol. 390. – P.31.

39. Gherghiceanu, M. Cardiac telocytes — their junctions and functional implications / M. Gherghiceanu, L.M. Popescu. – DOI:10.1007/s00441-012-1333-8 //

Cell and Tissue Research. – 2012. – Vol. 348, N 2. – P. 265-279.

40. Gherghiceanu, M. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche / M. Gherghiceanu, L.M. Popescu. – DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 871-877.

41. Goette, A. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms / A. Goette, C. Honeycutt, J.J. Langberg. – DOI: 10.1161/01.cir.94.11.2968 // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N 11. – P. 2968-2974.

42. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al. – DOI:10.1093/eurheartj/ehq278 // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, N 19. – P. 2369-2429.

43. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation / L.B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S.Y. Ho, P. Platonov. – DOI: 10.1093/europace/euw361 // Europace. – 2016. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 156-162.

44. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci et al. – DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1180 // Circulation. – 1997. – Vol. 96, N 4. – P.1180-1184.

45. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins / E. Morel, D. Meyronet, F. Thivolet-Bejuy, P. Chevalier. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.057 // Heart Rhythm. – 2008. – Vol. 5, N 7. – P. 1063-1067.

46. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L.J. Higgins et al. – DOI: 10.1172/JCI30634 // Journal of clinical investigation. – 2007. – Vol. 117, N 6. – P. 1538-1549.

47. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, D. Levy, S.M. Vaziri et al. – DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036 // JAMA. – 1994. – Vol. 271, N 11. – P. 840-844.

48. Jalife, J. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation / J. Jalife, K.

Kaur. – DOI: 10.1016/j.tcm.2014.12.015 // Trends in cardiovascular medicine. – 2015. – Vol. 25, N 6. – P. 475-484.

49. Kostin, S. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs) / S. Kostin, L.M. Popescu. – DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2009. – Vol. 13, N 2. – P. 296-309.

50. Krueger, G.R. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour / G.R. Krueger, D.V. Ablashi. – DOI: 10.1159/000073205 // Intervirology. – 2003. – Vol. 46, N 5. – P. 257-269.

51. Kyto, V. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood / V. Kyto, J. Sipila, P. Rautava. – DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304449 // Heart. – 2013. – Vol. 99, N 22. – P. 1681-1684.

52. Left Atrial Size and Left Ventricular End-Systolic Dimension Predict the Progression of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Catheter Ablation / Y.C. Liao, J.N. Liao, L.W. Lo et al. – DOI: 10.1111/jce.13115// Journal Cardiovasc. Electrophysiol. – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 23-30.

53. Lone atrial fibrillation: does it exist? / D.G. Wyse, I.C. van Gelder, P.T. Ellinor, et al. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01 // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, N 17. – P. 1715-1723.

54. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks et al. – DOI: 10.1161/JAHA.112.004549 // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2, N 2. – P.004549.

55. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system / C. Kolb, S. Nürnberger, G. Ndrepepa et al. – DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01891-4 // American journal of cardiology. – 2001. – Vol. 88, N 8. – P. 853-857.

56. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev. – DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754564 // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 62-73.

57. Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation / E.

Lewicka, J. Dudzinska-Gehrmann, A. Dabrowska-Kugacka et al. – DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6272 // Anatolian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 16, N 8. – P. 563-571.

58. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links / C.A. Goudis, P. Korantzopoulos, I.V. Ntalas et al. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002 // Journal of cardiology. – 2015. – Vol. 66, N 5. – P. 361-369.

59. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax et al. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehm358 // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, N 22. – P. 2803-2817.

60. Pellman, J. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems / J. Pellman, J. Zhang, F. J. Sheikh. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.005 // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2016. – Vol. 94. – P. 22-31.

61. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives / K. Vlachos, K.P. Letsas, P. Korantzopoulos et al. – DOI: 10.4330/wjc.v8.i3.267 // World Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 26, N 8. – P. 267-276.

62. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation / A. Berruezo, D. Tamborero, L. Mont et al. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehm027 // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, N 7. – P. 836-841.

63. Pulmonary vein isolation by circumferential radiofrequency lesions in atrial fibrillation. From substrate to clinical outcome / C. Pappone, V. Santellini // Annali dell'Istituto superiore di sanità. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 401-407.

64. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized, controlled trial / J.P. Piccini, R.D. Lopes, M.H. Kong et al. – DOI: 10.1161/CIRCEP.109.856633 // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2009. – Vol. 2, N 6. – P. 626-633.

65. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial / C.A. Morillo, A. Verma,

S.J. Connolly et al. // JAMA. – 2014. – Vol. 311, N 7. – P. 692-700.

66. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation / S.K. Thambidorai, K. Parakh, D.O. Martin et al. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.011 // American Journal of Cardiology. – 2004. – Vol. 94, N 6. – P. 805-807.

67. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation / S.N. Psychari, T.S. Apostolou, L. Sinos et al. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.032 // American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 95, N 6. – P. 764-767.

68. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow et al. – DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841 // Circulation. – 1996. – Vol. 93, N 5. – P. 841-842.

69. Rogovskaya, Y. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis / Y. Rogovskaya, R. Bataov, V. Ryabov. – DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447 // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1085. – P. 447-452.

70. Sadayappan, S. Cardiac myosin binding protein-C as a central target of cardiac sarcomere signaling: a special mini review series / S. Sadayappan, P.P. De Tombe. – DOI: 10.1007/s00424-013-1396-8 // Pflugers Arch. – 2014. – Vol. 466, N 2. – P. 195-200.

71. Sekiguchi, M. World survey of catheter biopsy of the heart. / M. Sekiguchi, M. Take, E.G. Olsen (ed). – DOI: 10.1093/eurheartj/ehm456 // Cardiomyopathy: clinical, pathological and theoretical aspects. – Baltimore: University Park Press, 1988. – P. 217-225.

72. Shah, R.V. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure / R.V. Shah, J.L. Januzzi. – DOI: 10.1007/s11897-010-0005-9 // Current heart failure reports. – 2010. – Vol. 7, N 1. – P.9-14.

73. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah et al. – DOI:

10.1056/NEJM199809033391003 // New England journal of medicine. – 1998. – Vol. 339, N 10. – P. 659-666.

74. Squire, J.M. Structural evidence for the interaction of C-protein (MyBPC) with actin and sequence identification of a possible actinbinding domain / J.M. Squire, P.K. Luther, C. J. Knupp. – DOI: 10.1016/s0022-2836(03)00781-2 // Journal of molecular biology. – 2003. – Vol. 331. – P. 713-724.

75. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age / P. Platonov, L. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S.Y. Ho. – DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061 // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, N 21. – P. 2226-2232.

76. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: Ultrastructural remodeling / E. Mandache, M. Gherghiceanu, C. Macarie et al. – DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2010. – Vol. 14, N 12. – P. 2739-2747.

77. The difference of predictors for recurrence after catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation according to follow-up period / M.N. Kim, J.J. Lee, S.A. Kim et al. – DOI: 10.1536/ihj.13-370 // International Peart Oournal. – 2014. – Vol. 55, N 4. – P.312-318.

78. The major myosin-binding domain of skeletal muscle MyBP-C (C protein) resides in the COOH-terminal, immunoglobulin C2 motif / T. Okagaki, F.E. Weber, D.A. Fischman et al. – DOI: 10.1083/jcb.123.3.619 // Journal of Cell Biology. – 1993. – Vol. 123. N 3. – P. 619-626.

79. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology / L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman et al. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.008 // Circulation. – 2007. – Vol. 116, N 19. – P.2216-2233.

80. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H. Lenders et al. – DOI: 10.1006/jmcc.2001.1472 // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2001. – Vol.

33, N 12. – P. 2083-2094.

81. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins, M.R. Reynolds, P. Spector et al. – DOI: 10.1161/CIRCEP.108.824789 // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology.* – 2009. – Vol. 2, N 4. – P. 349-361.

82. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response / P. Liu, T. Martino, M.A. Opavsky, J Penninger // *Canadian Journal of Cardiology.* – 1996. – Vol.12, N 10. – P. 935-943.

83. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoud, B. Gartner, M. Kindermann et al. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq493 // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32, N 7. – P. 897-903.

84. Voigt, N. New antiarrhythmic targets in atrial fibrillation. *Future* / N. Voigt, J. Heijman, D. Dobrev. – DOI: 10.2217/fca.15.67 // *Future cardiology.* – 2015. – Vol. 11, N 6. – P. 645-654.

85. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan et al. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119 // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, N 8. – P. 837-847.

86. Yokokawa, M. Predictors of recurrence after radiofrequency ablation of persistent atrial fibrillation. / M. Yokokawa, H. Oral, A. Chugh. – DOI: 10.4022/jafib.559 // *Journal of Atrial Fibrillation.* – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 559.