

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВОСПАЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

Баталов Р.Е.^{1,2}, Роговская Ю.В.^{1,2}, Рябов В.В.^{1,2}, Татарский Р.Б.³, Сазонова С.И.¹, Хлынин М.С.¹, Попов С.В.¹, Карпов Р.С.¹

Цель. Оценить вклад воспаления в клинические результаты радиочастотной абляции (РЧА) фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследовано 274 пациента, поступивших в клинику с диагнозом идиопатическая форма ФП, из которых только у 67 (24,5%) этот диагноз был подтвержден на первом этапе обследования. Всем пациентам проведены внутрисердечное исследование и РЧА ФП, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата в эндомикарде и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов: к парвовирусу В19, энтеровирусу, вирусу герпеса человека 1 и 2-го типа, аденовирусу, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра. Оценивалась эффективность катетерного лечения, возникновение ранних и поздних рецидивов предсердных тахикардий.

Результаты. Гистологических изменений в миокарде правого желудочка, по данным эндомикардиальной биопсии, не обнаружено у 9 (13,4%) пациентов. У 26 (38,8%) выявлены фиброзные изменения миокарда: у 11 (42,3%) — преимущественно периваскулярный фиброз, у 8 (30,8%) — мелкоочаговый, у 7 — (26,9%) — перимускулярный. Воспалительные изменения (согласно Далласским критериям) отмечены у 32 (47,8%) пациентов, из которых у 9 (28,1%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация (менее 14 лимфоцитов в мм²). У одного из этих пациентов (3,1%) было выявлено сочетание экспрессии вируса простого герпеса человека 2-го типа и вируса Эпштейна-Барра. У 23 пациентов (34,3%), найден миокардит, из них у 18 (78,3%) обнаружена экспрессия вируса. У одного (5,6%) пациента выявлена экспрессия трех вирусов, у шести (33,3%) пациентов — двух вирусов, у 11 пациентов (61,1%) — одного вирусного антигена. Срок наблюдения за пациентами в среднем составил 19,3±3,7 месяцев. Эффективность первичной РЧА у пациентов с интактным миокардом составила 88,9%, с фиброзными изменениями различной степени выраженности — 46,2%, при наличии критериев миокардита — 34,4%. Ранние рецидивы аритмии отсутствовали при неизменном миокарде. При наличии фиброзных изменений чаще регистрировались ранние рецидивы (53,8%) и реже — поздние (34,6%). При наличии воспалительных изменений выявлена обратная зависимость, чаще выявлялись поздние рецидивы (53,1%) и реже — ранние (37,5%).

Заключение. По нашим данным, только 24,5% пациентов не имеют заболеваний, способствующих развитию аритмии. Проведение гистологического исследования показало, что только около 10% пациентов имеют идиопатическую форму аритмии, у половины пациентов отмечаются субклинические воспалительные изменения миокарда, у остальных выявлены фиброзные

изменения. Наличие воспалительных и фиброзных изменений в миокарде увеличивает количество ранних и поздних рецидивов аритмии и, соответственно, вдвое уменьшает эффективность РЧА ФП.

Российский кардиологический журнал 2014, 12 (116): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-7-12>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эндомикардиальная биопсия, воспалительные заболевания миокарда, радиочастотная абляция.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ³ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Баталов Р.Е.* — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Роговская Ю.В. — к.м.н., врач-патологоанатом, н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Рябов В.В. — д.м.н., ведущий н.с. отделения неотложной кардиологии, ведущий н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Татарский Р.Б. — к.м.н., с.н.с., Сазонова С.И. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Хлынин М.С. — к.м.н., мл. н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Попов С.В. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заместитель директора по научной и лечебной работе, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
romancer@cardio.tsu.ru

РЧА — радиочастотная абляция, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 11.11.2014

Рецензия получена 14.11.2014

Принята к публикации 21.11.2014

IDIOPATHIC FORM OF ATRIAL FIBRILLATION, INFLAMMATION AND CLINICAL RESULTS OF RADIOFREQUENCY ABLATION

Batalov R. E.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2}, Tatarsky R. B.³, Sazonova S. I.¹, Khlynin M. S.¹, Popov S. V.¹, Karpov R. S.¹

Aim. To evaluate the impact of inflammation on clinical results of radiofrequency ablation (RFA) for atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Totally 274 patients studied, admitted to the hospital with the diagnosis idiopathic AF, of those just 67 (24,5%) had this diagnosis been confirmed at previous stage of clinical assessment. All patients underwent intracardiac investigation and RFA AF, endomyocardial biopsy (EMB) with histologic and immunohistochemical studies for immunophenotype cells study of the endomyocardial infiltrate and revealing of cardiotropic viruses antigens expression: to parvovirus B19, enterovirus, virus human herpes 1 and 2 types, adenovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus. We studied efficacy of catheter treatment, development of early and late recurrent episodes of atrial tachyarrhythmias.

Results. Histologic changes in right ventricle myocardium were not found in 9 (13,4%) patients. In 26 (38,8%) we found fibrous changes of myocardium: in 11 (42,3%) — mostly perivascular fibrosis, in 8 (30,8%) — small-nodular, in 7 — (26,9%) — perimuscular. Inflammatory changes (according to Dallas criteria) were

marked in 32 (47,8%) patients, of those in 9 (28,1%) lymphocyte infiltration found (less than 14 lymphocytes mm²). In one of these patients (3,1%) there was combination of herpes simplex virus 2nd type and Epstein-Barr. In 23 patients (34,3%), myocarditis found, of those in 18 (78,3%) virus expression found. In one (5,6%) patient there was expression of 3 viruses, and in six (33,3%) patients — of two viruses, in 11 patients (61,1%) — one virus antigen. Total follow-up lasted for 19,3±3,7 months. Effectiveness of primary RFA in patients with intact myocardium was 88,9%, with fibrous changes — 46,2%, in myocarditis — 34,4%. Early recurrent episodes of arrhythmia were absent in unchanged myocardium (53,8%) and rarer — late (34,6%). Having inflammatory changes led to reverse relation, and later recurrent episodes developed more frequently (53,1%) and rarer — early (37,5%).

Conclusion. By our data, only 24,5% patients do not have diseases that predispose to arrhythmias. Histologic study showed that only 10% patients have idiopathic type of arrhythmia, and a half have subclinic inflammatory changes of myocardium, the

rest have fibrous changes. Presence of inflammatory and fibrous changes in myocardium increases the quantity of early and late arrhythmia onsets and, therefore, double decreases RFA AF efficacy.

Russ J Cardiol 2014, 12 (116): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-7-12>

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенная аритмия с гетерогенными клиническими проявлениями, которая чаще всего встречается в клинической практике и является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Современные клинические рекомендации выделяют группу пациентов с “изолированной” или идиопатической ФП. Таким образом, подразумевается нозологическая форма, при которой исключены клинические и ЭхоКГ признаки сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, таких состояний, как острые инфекции, недавние кардиохирургические, торакальные или абдоминальные операции, а также системные воспалительные заболевания [1]. Кроме того, считается, что диагноз “идиопатическая ФП” может быть установлен у пациентов моложе 60 лет.

Известно, что важной частью патофизиологии ФП является ремоделирование предсердий, которое имеет три основных компонента: структурный, электрический и механический [2]. Немаловажной частью структурного ремоделирования являются процессы воспаления. Так, в работе D. Lau et al. была выявлена воспалительная инфильтрация в миокарде предсердий у пациентов с изолированной ФП. Еще одним доказательством связи ФП и воспаления является увеличение концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови, таких как С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , интерлейкины и цитокины [3]. Кроме того, уровень сывороточных маркеров воспаления увеличивался как у пациентов с изолированной ФП, так и с ФП, ассоциированной с основным заболеванием [4]. Однако объяснить появление клеточной инфильтрации и увеличение маркеров воспаления только наличием ФП без присутствия инфекционного агента невозможно.

Нередко под диагнозом “идиопатическая ФП” кроется нераспознанное поражение миокарда определенной этиологии, и одной из наиболее частых причин является хронический миокардит, протекающий без ярких клинических проявлений [5]. Подтверждение активного миокардита, наличие которого можно заподозрить по совокупности минимальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков с помощью эндомикардиальной биопсии дает основание с успехом проводить противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

Миокардит является сложным для диагностики заболеванием, что связано, прежде всего, с неоднородностью его клинических проявлений. Данные, касающиеся распространенности миокардитов, ограничены, а исследований, посвященных их субклиническому течению, нет.

Key words: atrial fibrillation, endomyocardial biopsy, inflammatory myocardium diseases, radiofrequency ablation.

¹FSBSI Scientific-Research Institute for Cardiology, Tomsk; ²FSAOI HE National Research Tomsk State University, Tomsk; ³FSBI Federal Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

Так, исследования биоптатов миокарда у внезапно умерших молодых людей указывают на наличие миокардита в 2–42% случаев [6, 7]. Часто отсутствие специфической клинической картины, четкой связи с перенесенной инфекцией, изменений в переносимости физической нагрузки, изменений на ЭКГ и ЭхоКГ не позволяют заподозрить наличие миокардита, а спонтанное выздоровление полностью исключает дальнейший диагностический поиск в этом направлении. Однако эволюция вирусов, их быстрое распространение, склонность к хронизации и появлению аутоиммунного компонента увеличивают количество пациентов с прогрессирующей дилатацией сердца и плохим прогнозом. В настоящее время миокардитом принято определять воспалительное заболевание миокарда, установленное согласно гистологическим (Далласские критерии), иммунологическим и иммуногистохимическим критериям (14 и более лимфоцитов на мм², включая до 4 моноцитов, при этом 7 и более CD3 Т-лимфоцитов). Причина возникновения миокардита часто остается неизвестной. В большинстве случаев считается, что причиной поражения миокарда является вирусная инфекция. Так, при проведении гистологических и иммунологических исследований, применении полимеразной цепной реакции в миокарде обнаруживаются энтеровирус, аденовирус, парвовирус В19, вирус простого герпеса 1,2 и 6-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра [8]. Перенесенное острое вирусное заболевание и появление, как следствие, латентного вялотекущего миокардита, скорее всего, не редкость в современном мире, но у большинства пациентов происходит самопроизвольное излечение без последствий. У части пациентов миокардит сохраняется и приводит к развитию фиброза, появлению тахикардий и/или сердечной недостаточности. Одним из таких проявлений является ФП. Современное лечение ФП в основном предполагает использование интервенционных методик — радиочастотной изоляции легочных вен, нанесения множественных линий повреждения и т.д. В то же время при внутрисердечном вмешательстве есть возможность проведения ЭМБ для подтверждения воспалительных или дегенеративных заболеваний миокарда. Поэтому мы поставили перед собой цель: оценить вклад воспаления в клинические результаты РЧА ФП.

Материал и методы

Работа выполнена в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии. Обследовано 274 пациента, поступивших в клинику с диагнозом “идиопатиче-

ская форма ФП”, в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст — $42,2 \pm 18,6$ лет), из которых мужчин было 182 (66,4%). Критерием включения в исследование было отсутствие ассоциированных заболеваний: артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета, дислипидемии, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, легочных заболеваний, патологии щитовидной железы или других заболеваний, которые потенциально могут быть причиной развития ФП. В стационаре всем пациентам проводилось обследование: ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, тест 6-минутной ходьбы, клинический и биохимический анализы крови, суточное мониторирование артериального давления, трансторакальная эхокардиография, коронарография для исключения атеросклеротических изменений коронарных артерий и, соответственно, ишемического генеза аритмии. В случае выявления патологических изменений в результатах обследования пациент из исследования исключался. Не обнаружив всеми доступными нам способами причину ФП, в исследование были включены 67 (22,9%) пациентов, из которых было 43 (64,2%) мужчины в возрасте от 34 до 50 лет (средний возраст — $41,1 \pm 7,6$ лет). При поступлении в клинику все пациенты предъявляли жалобы на перебои в работе сердца. Персистирующая форма ФП диагностирована у 29 пациентов (43,3%), длительно-персистирующая (более 1 года) — у 38 (56,7%). Продолжительность аритмического анамнеза составила $5,7 \pm 1,4$ года. Все пациенты на амбулаторном этапе с целью профилактики ФП принимали антиаритмические препараты, в 73,2% случаев это был амиодарон, в 11,3% — соталол, в остальных 15,6% — пропафенон. Однако необходимо отметить, что в анамнезе пациенты принимали все доступные антиаритмические препараты, а среднее количество принимаемых препаратов составило 2,8.

Всем пациентам проводилось интервенционное лечение ФП. В качестве подготовки к процедуре использовалась компьютерная ангиотомография с реконструкцией левого предсердия, чреспищеводное ЭхоКГ, применялась антикоагулянтная терапия. Всем пациентам выполнена радиочастотная антральная изоляция легочных вен, задней стенки левого предсердия, левого истмуса сердца с использованием системы CARTO (Biosense Webster, США). Контроль изолированности вен проводился циркулярным электродом Lasso (Biosense Webster, США). Синусовый ритм в случае необходимости был восстановлен электрической кардиоверсией. После восстановления синусового ритма была выполнена ЭМБ. Биоптаты забирались под рентгеноскопическим контролем из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Полученные образцы маркировали соответствующим образом и фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине.

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толлуидиновым синим,

у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Проводилось иммуногистохимическое исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата (CD3, CD45, CD68) в каждом фрагменте эндомиокарда и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Использовали следующие антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3 (Spring BioScience), моноклональные мышинные антитела к CD45R0 (MONOSAN), моноклональные мышинные антитела к CD68 (DCS), поликлональные кроличьи антитела к VP-2 протеину парвовируса B19 (Dako Cytomation), моноклональные мышинные антитела к VP-1 протеину энтеровирусов (MONOSAN), поликлональные кроличьи антитела к вирусу гепатита 2-го типа (Dako Cytomation), мышинные моноклональные к вирусу простого герпеса 1-го типа (Leica Microsystems), мышинные моноклональные к аденовирусу (Leica Microsystems), мышинные моноклональные антитела к раннему ядерному протеину цитомегаловируса (Dako Cytomation), моноклональные мышинные антитела к LMP антигену вируса Эпштейна-Барра (Dako Cytomation). При проведении исследования с антителами к CD3, CD68, парвовирусу B19, аденовирусу, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1, 2-го типа, LMP антигену вируса Эпштейна-Барра проводили высокотемпературную демаскировку антигенов. Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP-DAB (Spring BioScience).

Исследование гистологических препаратов проводилось на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioLab A1 Zeiss. При морфологической верификации миокардита применяли Марбургское соглашение 1997г [9]. Подсчёт клеток инфильтрата проводился с учётом их иммунофенотипа (CD3, CD45, CD68) [10, 11].

Все пациенты были выписаны из клиники с синусовым ритмом. После проведенной процедуры всем пациентам на 3 месяца назначались антиаритмические и антикоагулянтные препараты. Первые 3 месяца наблюдения считали слепым периодом и эффект от проведенной процедуры не оценивали, однако возникновение эпизодов ФП расценивали как ранние рецидивы. Последующее наблюдение за пациентами включало в себя оценку жалоб, регистрацию ЭКГ 2 раза в квартал, холтеровское мониторирование ЭКГ 2 раза в полгода. Результаты ЭМБ и иммуногистохимических исследований после их получения незамедлительно отправлялись пациентам с соответствующими рекомендациями.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

По результатам ЭМБ у 9 (13,4%) пациентов гистологических изменений в миокарде правого желудочка

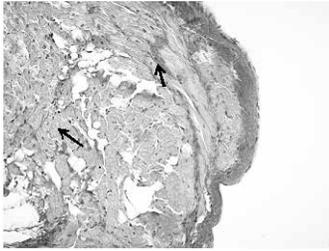


Рис. 1. Перимускулярный фиброз в МЖП, x100, окраска по Ван Гизону. Стрелками указано разрастание соединительной ткани.

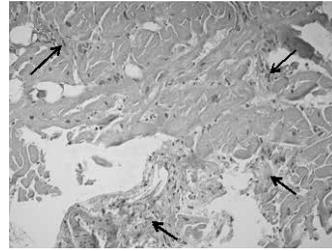


Рис. 2. Мелкоочаговый фиброз в МЖП x200, окраска по Ван Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани.

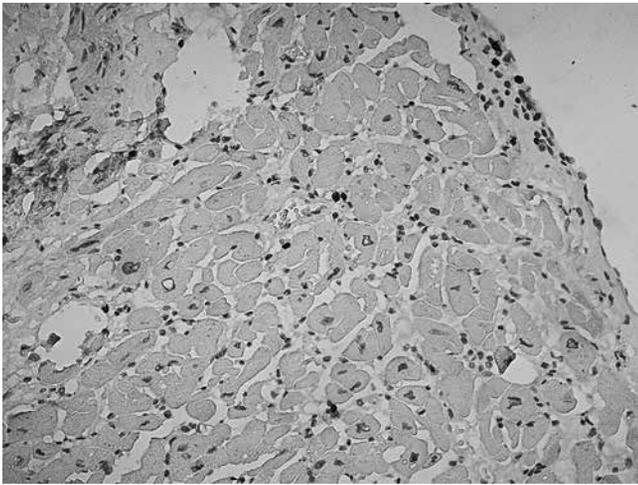


Рис. 3. Инфильтрация эндомикарда CD3+ лимфоцитами. Иммуногистохимическое исследование, AT к вирусу Эпштейна-Барра. x200.

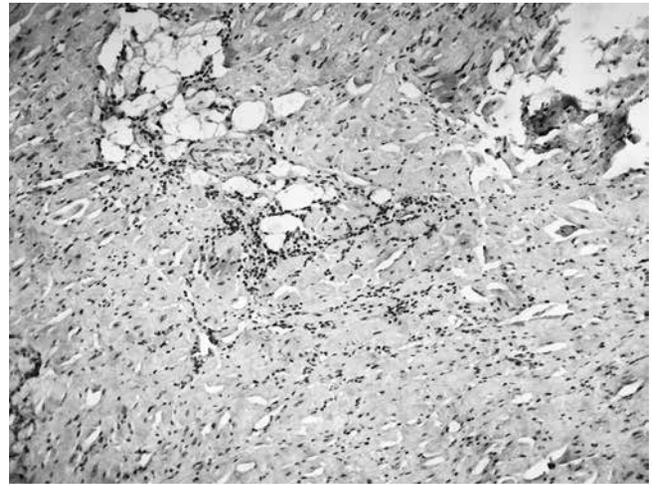


Рис. 4. Активный лимфоцитарный миокардит. x100. Окраска Гематоксилин-Эозин.

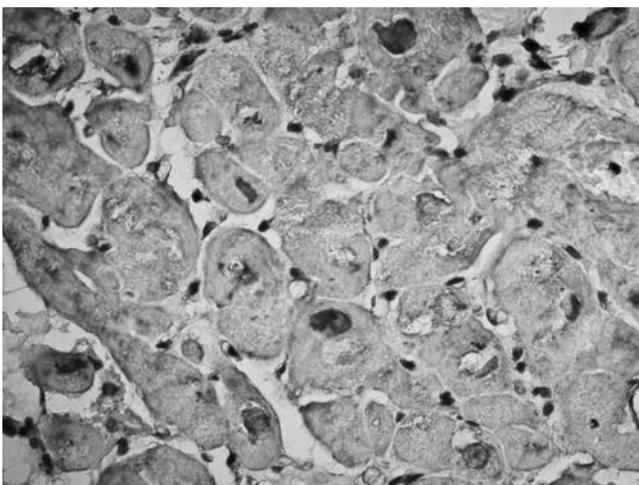


Рис. 5. Экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в миокарде. Иммуногистохимическое исследование, моноклональные мышинные антитела. x400.

выявлено не было. У 26 (38,8%) пациентов выявлены фиброзные изменения миокарда, из которых у 11 (42,3%) преимущественно обнаружен периваскулярный фиброз, у 8 (30,8%) — мелкоочаговый, у 7 (26,9%) — перимускулярный. (рис. 1, 2).

Воспалительные изменения миокарда выявлены у 32 (47,8%) пациентов, из которых у 9 (28,1%) обнару-

жена лимфоцитарная инфильтрация (менее 14 лимфоцитов в мм²), рисунок 3. По результатам иммуногистохимического анализа у одного из этих пациентов (3,1%) была выявлена экспрессия вирусов. Обнаружено сочетание простого вируса герпеса человека 2-го типа и Эпштейна-Барра. У оставшихся пациентов экспрессии вирусов не обнаружено.

У 23 (34,3%) пациентов, согласно Далласским критериям, выявлено наличие миокардита (рис. 4). Причем у 18 (78,3%) из них по результатам иммуногистохимического анализа выявлена экспрессия вируса. У одного пациента (5,6%) обнаружена экспрессия трех вирусов — энтеровируса, вируса простого герпеса человека 1-го типа, вируса Эпштейна-Барра; у шести (33,3%) пациентов — двух вирусов: у одного сочетание парвовируса и вируса простого герпеса 2-го типа, у трех — энтеровируса и вируса простого герпеса 1-го типа, у двух — вируса Эпштейна-Барра и простого герпеса человека 2-го типа. Наличие одного вирусного антигена выявлено у 11 (61,1%) пациентов: у 5 (27,8%) — вирус Эпштейна-Барра, у 3 (16,7%) — энтеровирус (рис. 5), у 2 (11,1%) — вирус простого герпеса человека, у 1 (5,6%) — парвовирус. Еще 5 (21,7%) пациентов не имели вирусной инвазии.

По результатам наблюдения за пациентами в течение 16-28 (в среднем — 19,3±3,7) месяцев пациенты

Таблица 1

Эффективность РЧА ФП при различных гистологических изменениях в миокарде

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=32)	
		Ранние рецидивы n (%)	Поздние рецидивы n (%)
Без изменений на ЭМБ (n=9)	8 (88,9%)	-	1 (11,1%)
Фиброзные изменения (n=26)	12 (46,2%)	14 (53,8%)	9 (34,6%)
периваскулярный фиброз (n=11)	3 (11,5%)	8 (30,8%)	7 (26,9%)
мелкоочаговый (n=8)	3 (11,5%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)
перимускулярный (n=7)	6 (23,1%)	1 (3,8%)	-
Воспалительные изменения (n=32)	15 (46,9%)	12 (37,5%)	17 (53,1%)
лимфоидная инфильтрация (n=9)	4 (12,5%)	3 (9,5%)	5 (15,6%)
миокардит (n=23)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	12 (37,5%)

были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты, не имевшие рецидивов ФП за время наблюдения, по данным объективного и субъективного обследования. Группу 2 составили пациенты с зарегистрированными рецидивами ФП или другими предсердными тахикардиями. Данные представлены в таблице 1.

Не имели пароксизмов аритмии 35 пациентов (группа 1), таким образом, общая эффективность однократной процедуры составила 52,2%. Ранние рецидивы зарегистрированы у 26 (41,3%) пациентов, причем у 14 (22,2%) — с фиброзными изменениями и у 12 (19,1%) — с воспалительными. При дальнейшем наблюдении пароксизмы аритмий зарегистрированы у 27 (42,9%) пациентов, из которых у 1 (1,6%) пациента с интактным миокардом, у 9 (14,3%) пациентов — с фиброзными изменениями и у 17 (26,9%) — с воспалительными.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику в 1998г метода РЧА ФП, описанного М. Haissague, с одной стороны, открыло возможности устранения аритмии, с другой стороны, во многих случаях диагностический поиск останавливается на банальной регистрации ЭКГ с тахикардией [12]. Использование эндокардиальных вмешательств при ФП приобрело глобальное распространение. Однако общая эффективность процедур, по данным разных авторов, редко больше 80% [13]. Изменение методик, создание дополнительных линий и участков повреждений позволяет увеличить эффективность, но на довольно скромную величину. Скорее всего, ограничения связаны не с тем, что операция имеет малую эффективность, а с тем, что, как правило, при проведении операции используется чисто механистический — анатомический подход, когда электрически изолируются вены и наносятся линии, не обращая внимания на причины возникновения ФП. Но этиология и патофизиология ФП многогранна, и не последнюю роль в ее развитии играет субклиническое воспаление и его последствия — фиброзные изменения.

В нашем исследовании из 274 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом “идиопатическая форма ФП”, только у 67 (24,5%) мы не смогли стандартными

способами обследования обнаружить сердечно-сосудистые или другие заболевания, объяснявшие возникновение аритмии. Из этих 67 пациентов с “идиопатической” формой ФП, не имевших клинических и анамнестических данных за наличие воспаления, практически у половины пациентов (47,8%) были обнаружены воспалительные изменения миокарда с клеточной инфильтрацией или критериями миокардита, а экспрессия вируса, по результатам иммуногистохимического исследования, обнаружена у большинства из них — 59,4%. Необходимо отметить, что отсутствие данных за наличие вирусной инфекции у негативных пациентов не исключает наличие таковой в случае использования диагностических наборов для других вирусов, не вошедших в рамки нашего исследования.

При оценке эффективности вмешательства в зависимости от результатов гистологического исследования нами было выявлено, что у пациентов, имевших интактный миокард, эффективность первичной РЧА составила 88,9%. При фиброзных изменениях различной степени выраженности эффективность первичной РЧА составила 46,2%, а при наличии критериев миокардита — только 34,4%. Ранние рецидивы аритмии отсутствовали при неизменном миокарде. При наличии фиброзных изменений чаще регистрировались ранние рецидивы (53,8%) и реже — поздние (34,6%), что в какой-то степени можно рассматривать как благоприятный прогноз, несмотря на наличие фиброзных изменений в миокарде. При наличии воспалительных изменений нами выявлена обратная зависимость: чаще выявлялись поздние рецидивы (53,1%), но реже — ранние (37,5%). Это, вероятнее всего, свидетельствует о сохраняющемся и продолжающемся воспалительном процессе и, соответственно, возникновении рецидивов аритмий. Именно эта часть пациентов требует более тщательной диагностики, наблюдения и специфического лечения.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют возможности по диагностике воспаления миокарда предсердий *in vivo*. ЭМБ предсердий опасна ввиду развития осложнений, а другие виды диагностики не всегда оправданы у “абсолютно здоровых” пациентов, прежде

всего, из-за отсутствия указаний на возможное наличие миокардита, если единственным симптомом заболевания является ФП. Воспалительные изменения, протекающие в предсердиях, с одной стороны, менее опасны и не могут являться первичной причиной внезапной кардиальной смерти или сердечной недостаточности, а с другой стороны, возможности их диагностики ограничены. В то же время предсердия в сравнении с желудочками более уязвимы в отношении фиброза и разрастания соединительной ткани, ввиду меньшей массы миокарда, что в итоге приводит к анизотропности распространения возбуждения и появления предсердных тахикардий.

Проведенное исследование и выявленные нами воспалительные изменения вызывают больше вопросов, чем ответов. Во-первых, проведенное исследование с использованием ЭМБ носит трансляционное направление и не должно распространяться в широкой клинической практике. Но выявленные воспалительные изменения требуют всесторонней оценки и, прежде всего, поиска способов их неинвазивной или минимально инвазивной диагностики. С другой стороны, для применения таких способов в клинической практике требуются исходные данные, чтобы врач-клиницист мог заподозрить наличие миокардита.

Во-вторых, требует ли лечения наличие субклинического воспаления и вирусной инвазии в кардиомиоцитах у соматически “здоровых” пациентов. Если да, то что должно являться конечной точкой этого лечения: устранение ведущего симптома — аритмии или элиминация вируса? Если аритмия устранена, будет ли это означать, что миокард здоров, и в нем не сохраняется вирусная инфекция и вялотекущий миокардит, который через неопределенное время может привести к внезапной сердечной смерти, развитию воспалительной кардиомиопатии или сердечной недостаточности? Если целью лечения является элиминация вируса, то, без сомнения, на первое место выходит комплексная этиотропная терапия, применение которой, как правило, занимает не один месяц. Однако каким образом убедить “здорового” пациента в ее необходимости, а самое главное, а может и основное, каким образом провести конт-

роль за эффективностью этой терапии — необходима повторная биопсия или применение других диагностических методов, и будут ли эти методы отражать процессы, происходящие в миокарде? Немаловажным остается вопрос о последствиях перенесенной инфекции — количестве и распространенности фиброзной ткани в предсердиях и желудочках, что, как известно, приводит к появлению и прогрессированию ремоделирования предсердий и желудочков.

Из довольно узкой группы пациентов, вошедших в исследование, только у 9 (13,4%) не обнаружены гистологические изменения, что, наверное, можно рассматривать как вариант истинной электрической болезни сердца, проявившейся в виде развития ФП. Однако данное утверждение ограничено возможностями диагностических методов, использованных в исследовании.

Заключение

Диагноз “идиопатическая форма ФП” используется неоправданно часто, по нашим данным, при проведении стандартного обследования только 24,5% пациентов не имеют заболеваний, способствующих развитию аритмии. Проведение гистологического исследования показало, что только около 10% пациентов имеют истинную идиопатическую форму аритмии, в то время как половина имеют латентные воспалительные изменения миокарда, а оставшиеся пациенты — фиброзные изменения как результат перенесенного воспаления. Наличие воспалительных и фиброзных изменений в миокарде в сравнении с интактными пациентами увеличивает количество ранних и поздних рецидивов аритмии, и, соответственно, уменьшает эффективность РЧА ФП вдвое.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке и на оборудовании Томского регионального центра коллективного пользования, приобретенного при поддержке Минобрнауки России по Соглашению № 14.594.21.0001, а также в рамках программы повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

Литература

1. Camm J, Kirchhof P, Lip G, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2010; 31: 2369-429.
2. Schoonderwoerd A, Van Gelder I, Van Veldhuisen D, et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. Progress In Cardiovascular Diseases 2005; 48(3): 153-68.
3. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. Am. J. Cardiol. 2005; 95: 567-764.
4. Lau D, Mackenzie L, Kelly D, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. Heart Rhythm. 2010; 7: 1282-90.
5. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-84.
6. Ellis CR, Salvo TDI. Myocarditis. Basic and Clinical Aspects. Cardiology in Review. 2007; 15: 170-7.
7. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur. Heart J. 2008; 29: 2073-82.
8. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur. Heart J. 2011; 32: 897-903.
9. Maisch B, Bultman B, Factor S, et al. World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. Heartbeat. 1999; 4: 3-4.
10. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. Heart Failure Reviews. 2013; 18(6): 673-81.
11. Rogovskaya Y, Batalov R, Ryabov V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis. Advanced Materials Research — in press.
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 659-66.
13. Calkins P, Reynolds M, Spector P. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circulation. Arrhythmias Electrophysiology 2009; 2: 349-61.