

Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде по результатам эндомикардиальной биопсии правого желудочка

Для корреспонденции:

Алексей Евгеньевич Шелемехов,
smartsokol@mail.ru

Поступила в редакцию 29 апреля 2020 г.
Исправлена 1 июня 2020 г. Принята к печати
3 июня 2020 г.

Цитировать:

Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Усенков С.Ю., Арчаков Е.А., Гусакова А.М., Ребенкова М.С. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде по результатам эндомикардиальной биопсии правого желудочка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):90-106. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3-90-106>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов
Сбор, анализ и интерпретация данных:
А.Е. Шелемехов, Ю.В. Роговская,
С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, М.С. Ребенкова
Написание статьи: А.Е. Шелемехов
Статистическая обработка данных:
А.Е. Шелемехов, А.М. Гусакова
Исправление статьи: Р.Е. Баталов,
Ю.В. Роговская, А.М. Гусакова
Утверждение окончательной версии: все авторы

ORCID ID

А.Е. Шелемехов, <https://orcid.org/0000-0001-5671-7201>
Р.Е. Баталов, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>
Ю.В. Роговская, <https://orcid.org/0000-0001-5553-7831>
С.Ю. Усенков, <https://orcid.org/0000-0001-9553-9647>
Е.А. Арчаков, <https://orcid.org/0000-0002-2530-361X>
А.М. Гусакова, <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>
М.С. Ребенкова, <https://orcid.org/0000-0002-3496-0224>

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

Научно-исследовательский институт кардиологии,
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук», Томск, Россия

Актуальность. Фибрилляции предсердий сочетается с воспалительным процессом в миокарде. Диагностика гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, в миокарде является сложной задачей для современной медицины. Единственным достоверным способом определения воспалительных изменений миокарда является эндомикардиальная биопсия. В современной литературе отсутствуют данные о влиянии гистологических изменений в миокарде на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий. В то же время оценка динамики результатов эндомикардиальной биопсии позволяет более детально подойти к лечению пациентов, снизив тем самым риск развития и прогрессирования серьезных кардиальных патологий, в частности фибрилляции предсердий.

Цель. Изучение характера и динамики гистологических изменений в миокарде и оценка их влияния на эффективность катетерного лечения идиопатической формы фибрилляции предсердий.

Методы. В исследование включено 48 пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий; медиана возраста составила 39 лет (33,5; 48,0). Среди них 42 мужчин (87,5 %) и 6 женщин (12,5 %). Медиана продолжительности аритмического анамнеза составила 4 года (2; 7). Всем пациентам выполнены радиочастотная изоляция легочных вен и эндомикардиальная биопсия из правого желудочка. Проведено гистологическое (с использованием критериев Cristina Basso) и иммуногистохимическое (на определение антигенов вирусов: простого герпеса 1, 2 и 6 типов, энтеровируса, Эпштейна – Барр, аденовируса и парвовируса) исследования. Через 6 мес. повторно выполнена эндомикардиальная биопсия, гистологическое и иммуногистохимическое исследования. В зависимости от клинической формы фибрилляции предсердий пациенты разделены на 3 группы: 1 — пароксизмальная форма (21 пациент (43,7 %)); 2 — персистирующая (13 пациентов (27,1 %)), 3 — длительно персистирующая (14 пациентов (29,2 %)). По результатам наблюдения и оценки эффективности все группы были разделены на 3 подгруппы: А — отсутствие фибрилляции предсердий в течение 12 мес. наблюдения; Б — зарегистрированы ранние рецидивы аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения, В — наличие позднего рецидива аритмии после 3 мес. наблюдения.

Результаты. Согласно данным гистологического исследования, критерии активного лимфоцитарного миокардита выявлены в подгруппах: 1А — у 5 пациентов (35,7 %); 1В — у 2 пациентов (50 %); 2А — у 6 пациентов (75 %); 2Б — у 2 пациентов (66,7 %); 3А — у 7 пациентов (70 %), 3Б — у 2 пациентов (66,7 %); 3В — у 1 пациента (100 %). У остальных пациентов выявлены признаки лимфоцитарной инфильтрации. В динамике через 6 мес. только в группе 2А документировано статистически

© Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е.,
Роговская Ю.В., Усенков С.Ю.,
Арчаков Е.А., Гусакова А.М.,
Ребенкова М.С., 2020

Статья открытого доступа,
распространяется по лицензии
[Creative Commons Attribution 4.0](#).

значимое снижение количества пациентов с активным лимфоцитарным миокардитом ($p < 0,05$). У всех пациентов выявлены фиброзные изменения и экспрессия антигенов вируса простого герпеса 6-го типа и энтеровирус различной степени выраженности, которые через 6 мес. не изменились. Общая эффективность оперативного лечения составила 66,7 % для пароксизмальной, 61,5 — персистирующей, 71,4 — длительно персистирующей фибрилляции предсердий в течение 12 мес. наблюдения.

Выводы. 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: при пароксизмальной форме — 66,7 %, персистирующей — 61,5, длительно персистирующей — 71,4.

Ключевые слова: миокардит; радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; эндомиокардиальная биопсия; эффективность

Введение

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее часто встречающихся предсердных нарушений ритма сердца, ассоциированное с увеличением риска ишемического инсульта в 6 раз и риска внезапной сердечной смерти в 2 раза [1]. Выявить ведущий этиологический фактор, способный объяснить развитие аритмии, не удалось, поэтому лечение ФП остается сложным вопросом для современной кардиологии. Разработан интегрированный подход к лечению ФП, включающий профилактику тромбэмболических осложнений, лечение основного заболевания и аритмии.

Развитие интервенционных методов лечения и, в частности, радиочастотной изоляции легочных вен показали достаточно высокую эффективность по сравнению с применением антиаритмических препаратов. Накопленные данные позволяют заключить, что у больных пароксизмальной формой ФП метод радиочастотной изоляции устьев легочных вен является более эффективным, чем медикаментозная терапия [2]. В целом удержания синусового ритма после катетерной процедуры в течение года удается достичь у 64–86 % пациентов с пароксизмальной ФП и у 41–62 % больных персистирующей и длительно персистирующей формами аритмии [3; 4].

В связи с тем, что ФП полиэтиологична, а патогенез развития и прогрессирования аритмии многогранен, на эффективность катетерного лечения оказывает влияние огромное количество факторов. К неблагоприятным факторам относятся пер-

систирующая и длительно персистирующая формы, ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ, пожилой возраст, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, увеличение размеров (более 60 мл) и фиброз левого предсердия, а также длительность аритмического анамнеза [3; 5–7].

У части пациентов с ФП не удается установить основное заболевание, которое могло привести к аритмии, поэтому она называется идиопатической, но данный термин является условным и требует более детального обследования для выявления основного заболевания, которое могло привести к ФП и течение которого в свою очередь способно влиять на эффективность катетерного лечения [8]. Возможными причинами аритмии и ее рецидивов после интервенционного лечения могут быть гистологические изменения в миокарде, в том числе и воспалительного характера, так как они способны приводить к развитию неотъемлемой части патогенеза аритмии — фиброзу. Фибрилляция предсердий является одним из возможных проявлений протекающего воспалительного процесса в миокарде [9]. При этом некоторые авторы указывают на то, что воспаление миокарда является нераспознанной причиной развития фибрилляции предсердий [10].

Единственным достоверным способом диагностики воспалительного процесса в миокарде, согласно современным рекомендациям, является эндомиокардиальная биопсия [11]. Кроме того, в данных рекомендациях отдельными понятиями

выделены активный миокардит, характеризующийся воспалительной инфильтрацией 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, исследование Л.Б. Митрофановой с соавт. позволяет экстраполировать данные, полученные при заборе тканей из правого желудочка на предсердные структуры сердца [12]. Морфологическая верификация миокардита проводится в соответствии с пересмотренными Всемирной федерацией сердца Далласкими критериями [13]. Л.Б. Митрофанова была одним из первых ученых в России, применивших сочетание эндомиокардиальной биопсии и иммуногистохимических методов для диагностики миокардита. На основании работ, выполненных по данной методике, составлены методические рекомендации по морфологической диагностике миокардитов в клинической практике [14]. В дальнейшем Л.Б. Митрофанова в литературном обзоре делает большой акцент на важность и необходимость совмещения эндомиокардиальной биопсии и иммуногистохимических методов обследования тканей сердца, в том числе при фибрилляции предсердий у пациента [15].

Таким образом, оценка гистологических изменений в тканях сердца позволяет определить влияние гистологических изменений миокарда на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Цель исследования — изучение характера и динамики гистологических изменений в миокарде и оценка их влияния на эффективность катетерного лечения идиопатической фибрилляции предсердий.

Методы

В исследование включено 48 пациентов с идиопатической формой ФП, медиана возраста составила 39 лет (33,5; 48,0): 42 мужчины (87,5 %)

и 6 женщин (12,5 %). Медиана продолжительности аритмического анамнеза составила 4 года (2; 7). Пароксизмальная форма ФП выявлена у 21 пациента (43,7 %), персистирующая — у 13 (27,1 %), длительно персистирующая — у 14 (29,2 %). По результатам обследования, данных о заболеваниях, в том числе ишемической, гипертонической болезнях, тиреотоксикозе, ревматизме, клапанных пороках, способных привести к аритмии, не выявлено. В случае определения патологических изменений по результатам обследования пациент исключался из исследования. Все пациенты до включения в исследование принимали антиаритмические препараты: 18 (37,5 %) — амиодарон, 7 (14,6%) — соталол, 23 (47,9 %) — пропafenон.

Всем пациентам проводили радиочастотную изоляцию устьев легочных вен. Под медикаментозной седацией и местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера трижды пунктировали правую бедренную вену, устанавливали 3 интродьюсера 9 Fr, 6 Fr и Fast-Cath 8,5 Fr. Через интродьюсеры 9 и 6 Fr в полость сердца проводили электроды-катетеры NaviStar ThermoCool 3,5 мм (Biosense Webster, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Boston Scientific, США). Под контролем чреспищеводной эхокардиографии пунктировали межпредсердную перегородку при помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5 Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США), после чего в левом предсердии проводили абляционный электрод и циркулярный Lasso (Biosense Webster, США). После пункции межпредсердной перегородки начинали инфузию гепарина с поддержанием показателя активированного времени свертывания в течение всей операции 300–350 с. Электрофизиологическое исследование выполняли на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» (Электропульс, Россия). Анатомическая реконструкция левого предсердия осуществляли с использованием трехмерной нефлюороскопической системы CARTO 3 (Biosense Webster, США) с применением технологии FАM. Циркулярный электрод помещали поочередно в каждую легочную вену, регистрировали электрическую активность в них. Радиочастотную энергию наносили с применением радиочастотного деструктора RF100-TZ (Электропульс, Россия) с контролем по мощности 45 Вт и температурой 500 °С. Орошение прово-

Таблица 1 Классификация воспалительной кардиомиопатии

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

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

По общепринятой методике выполняли эндомиокардиальную биопсию. Образцы эндомиокарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине не более 24 ч. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Исследовали гистологические препараты на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной Федерацией сердца Далласкими критериями [13]. Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивали с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных С. Basso с соавт. для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии с учетом консенсуса Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардитов [16; 17] (табл. 1). Площадь интерстициального фиброза по отношению к площади среза миокарда оценивали с помощью программы ZEN.

Иммуногистохимическое исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов проводили на парафиновых срезах. После депарафинизации и высокотемпературной демаскировки антигенов наносили следующие первичные антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3 (anti CD3), вирусу простого герпеса (ВПГ) 2-го типа (anti Herpes simplex virus 2); моноклональные мышинные антитела к CD45 (anti CD45), CD68 (anti CD68), VP-1 протеину энтеровируса (ЭВ) (anti Enterovirus VP1), аденовирусу (anti Adenovirus), цитомегаловирусу (anti Cytomgalovirus); поликлональные мышинные антитела к парвовирусу (anti Parvovirus B19); кроличьи моноклональные антитела к ВПГ 1 (anti Herpes simplex virus 1), ВПГ 6 (anti Herpes simplex virus 6), вирусу Эпштейна – Барр (anti Epstein – Barr virus). Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP DAB (Spring BioScience). Подсчет CD3+, CD45+ и CD68+ клеток инфильтрата проводили с учетом площади срезов в каждом фрагменте эндомиокарда, рассчитывали количество указанных клеток в 1 мм². Экспрессию вирусных антигенов оценивали полуколичественно: 0 — экспрессия отсутствует, слабая — экспрессия определяется в 1–25 % клеток; умеренная — в 26–50 %; выраженная — в более 50 %.

В течение 3 мес. после оперативного лечения все пациенты принимали антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. Через 6 мес. пациентам повторно выполняли биопсию миокарда с последующим гистологическим и иммуногистохимическим

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика пациентов по группам

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пациенты, n (%)	21 (43,7)	13 (27,1)	14 (29,2)	
Аритмический анамнез, лет *	3 [2; 7]	4 [2; 7]	4,5 [1; 7]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Пол, мужской, n (%)	19 (90,5)	11 (84,6)	12 (85,7)	$p_1 = 0,61, p_2 = 0,67, p_3 = 0,94$
Пол, женский, 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 [33; 42]	47 [37; 51]	45,5 [36; 48]	$p_1 = 0,06, p_2 = 0,25, p_3 = 1$
Эхокардиография	Фиброэластоз эндокарда	нет	есть	
ЛП, мм *	36 [35; 40]	41 [38; 48]	42,5 [40; 48]	$p_1 = 0,06, p_2 = 0,03, p_3 = 1$
ПЖ, мм *	23 [19; 24]	25 [22; 26]	25 [23; 26]	$p_1 = 0,24, p_2 = 0,08, p_3 = 1$
КДР, мм *	49 [47; 52]	50 [46; 53]	48,5 [46; 54]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
КСР, мм *	30 [29; 33]	35 [29; 38]	32,5 [29; 37]	$p_1 = 0,27, p_2 = 0,4, p_3 = 1$
ФВ (М), % *	67 [65; 70]	57 [51; 67]	60,5 [53; 66]	$p_1 = 0,03, p_2 = 0,02, p_3 = 1$
ФВ (В), % *	67 [66; 70]	58 [48; 65]	59,5 [53; 67]	$p_1 = 0,005, p_2 = 0,01, p_3 = 1$
МЖП, мм *	9 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [8; 11]	$p_1 = 1, p_2 = 0,97, p_3 = 1$
ЗСЛЖ, мм *	9 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [8; 10]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
КДО, мл *	104 [97; 120]	118 [93; 128]	114 [96; 140]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
КСО, мл *	35 [31; 38]	44 [33; 68]	44,5 [37; 55]	$p_1 = 0,25, p_2 = 0,1, p_3 = 1$
Масса миокарда, г *	162 [141; 186]	180 [174; 211]	184,5 [138; 212]	$p_1 = 0,61, p_2 = 1, p_3 = 1$
ИММ *	77 [69; 84]	84 [78; 95]	79 [68; 98]	$p_1 = 0,29, p_2 = 1, p_3 = 0,98$
Ударный объем, мл *	74 [65; 79]	63 [60; 70]	69,5 [61; 74]	$p_1 = 0,25, p_2 = 1, p_3 = 1$
СДПЖ, мм рт. ст. *	24 [23; 28]	29 [24; 29]	30 [27; 33]	$p_1 = 1, p_2 = 0,03, p_3 = 0,38$

Примечание. * Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]; p — уровень достоверности; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудок; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ (М) — фракция выброса в М-режиме; ФВ (В) — фракция выброса в В-режиме; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ИММ — индекс массы миокарда; СДПЖ — среднее давление в правом желудочке; p_1 — уровень различий между 1 и 2 группой; p_2 — уровень различий между группами 1 и 3; p_3 — уровень различий между группами 2 и 3

исследованиями. Эффективность лечения оценивали в течение 12 мес.

Статистический анализ

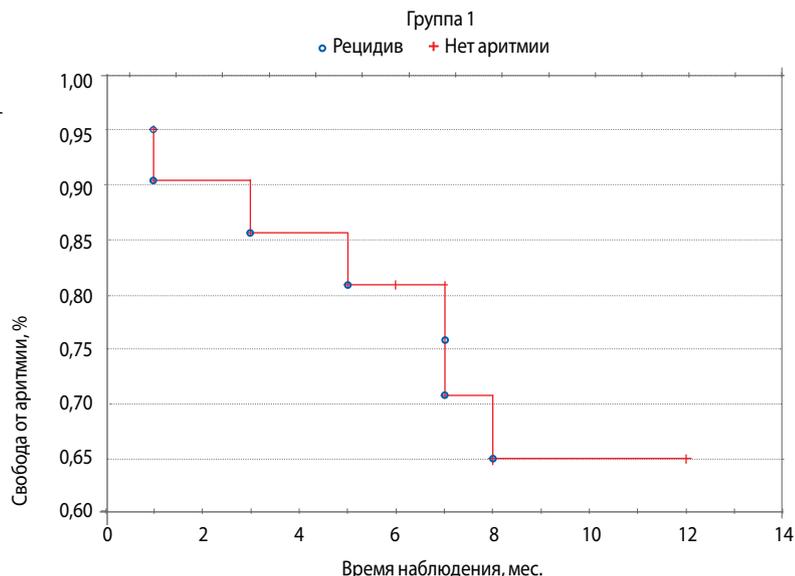
Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро – Уилка, косвенные признаки нормального распределения: коэффициент асимметрии и эксцессов. Так как распределение данных не согласовывалось с нормальным законом распределения, вычислялась медиана (Ме) и верхний и нижний квартиль [Q1; Q3] для описания полученных данных. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Краскела – Уоллиса для нескольких независимых выборок. Оценку динамики для ранговых

показателей проводили с использованием критерия Уилкоксона. Для сравнения показателей между группами, измеряемых в балльных и номинальных шкалах, применяли точные критерии Фишера и χ^2 . Динамику в группах оценивали с использованием критерия МакНемара. Статистическую значимость принимали с учетом поправки Бенферрони. Для определения и графического отображения процента пациентов, свободных от аритмии, построили кривые выживаемости Каплана – Майера.

Результаты

В зависимости от клинической формы ФП пациенты разделены на 3 группы: 1 — пароксизмальная (21 пациент (43,7 %)); 2 — персистирующая (13 пациентов (27,1 %)); 3 — длительно персистирующая

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



(14 пациентов (29,2 %)). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Согласно полученным данным пациенты в группе 3 имели достоверно больший размер левого предсердия в сравнении с группой 1 ($p < 0,05$). Также пациенты в группе 1 имели достоверно более высокую фракцию выброса в обоих режимах в сравнении с группой 2 и 3. Изменения в параметрах эхокардиографии можно объяснить тем, что у пациентов в группе 1 менее тяжелая форма аритмии.

По результатам наблюдения и оценки эффективности все группы разделены на 3 подгруппы: А — отсутствие ФП в течение 12 мес. наблюдения; Б — ранний рецидив аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения; В — поздний рецидив аритмии после 3 мес. наблюдения.

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

Согласно данным гистологического исследования, критерии активного лимфоцитарного миокардита (АЛМ) (рис. 2) выявлены в подгруппах: 1А — у 5 пациентов (35,7 %), 1В — у 2 пациентов (50 %). В подгруппе 1Б критериев активного воспалительного процесса не выявлено. У остальных пациентов с пароксизмальной ФП во всех подгруппах обнаружены признаки инфильтрации миокарда иммунокомпетентными клетками: 1А — у 9 пациентов (64,3 %), 1Б — у 3 пациентов (100 %), 1В — у 2 паци-

ентов (50 %). Степень активности воспалительного процесса, оцененная в соответствии с классификацией воспалительной кардиомиопатии (Grading), не имела статистических различий между подгруппами ($p > 0,05$). Во всех подгруппах пациентов с пароксизмальной ФП у большинства регистрировался очаговый некроз или дегенерация кардиомиоцитов: 1А — у 6 пациентов (42,9 %), 1Б — у 2 пациентов (66,7 %), 1В — у 3 пациентов (50 %). При этом в большинстве случаев вовлечение эндокарда отсутствовало у 10 (71,4 %), 3 (100 %) и 2 (50 %) пациентов соответственно. Через 6 мес. по данным повторной эндомиокардиальной биопсии в подгруппе 1А количество пациентов с АЛМ увеличилось до 6 (42,9 %), в подгруппе 1Б признаки АЛМ были у 1 пациента (33,3 %), в подгруппе 1В количество пациентов с АЛМ не изменилось. Лимфоцитарная инфильтрация миокарда при отсутствии критериев миокардита регистрировалась у 8 (57,1 %), 2 (66,7 %) и 5 (50 %) пациентов соответственно. Степень активности воспалительного процесса (Grading) во всех подгруппах достоверно не изменилась ($p > 0,05$). В подгруппе 1А увеличилось количество пациентов с очаговым некрозом или дегенерацией миокарда до 8 (57,1 %), в остальных подгруппах без изменений (табл. 3).

Фиброзные изменения миокарда (рис. 3) обнаружены у всех пациентов группы 1. Степень фиброза (Staging) не имела отличий

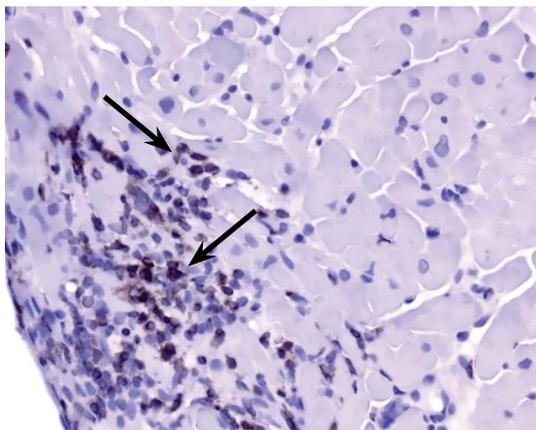


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования: активный лимфоцитарный миокардит. Инфильтрация миокарда CD3+ клетками. Увеличение $\times 400$, окраска (стрелками указаны CD3+ Т-лимфоциты)

между подгруппами ($p > 0,05$). В подгруппе 1А преобладал интерстициальный фиброз от 10 до 20 % площади миокарда (6 пациентов (42,9 %)). В подгруппе 1Б у всех пациентов регистрировалась разная степень выраженности интерстициального фиброза. В подгруппе 1В у 2 пациентов выявлен фиброз от 10 до 20 % и у 2 — от 20 до 40 % площади срезов. Субэндокардиальный фиброз обнаружен в подгруппах: 1А — у 11 пациентов (78,6 %), 1Б — у 3 пациентов (100 %), 1В — у 4 пациентов (100 %). Фиброэластоз миокарда

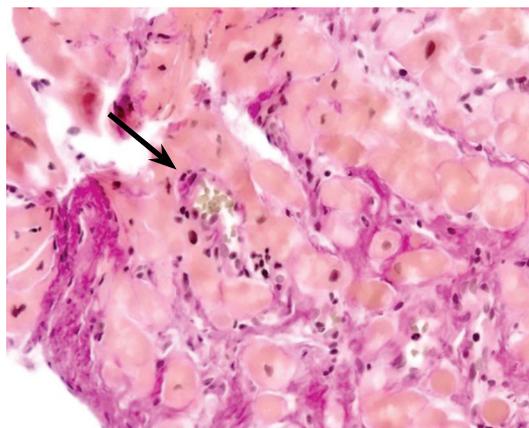


Рис. 3. Распространенный фиброз миокарда (более 60 % от общей площади миокарда). Увеличение $\times 200$, окраска по Ван-Гизону (стрелками указаны очаги разрастания фиброзной ткани)

в подгруппах: 1А — у 11 пациентов (78,6 %), 1Б — у 3 пациентов (100 %), 1В — у 4 пациентов (100 %). Через 6 мес. во всех подгруппах степень выраженности фиброза существенно не отличалась от исходной. В подгруппе 1А увеличилось количество пациентов с интерстициальным фиброзом (от 20 до 40 %) до 6 (42,9 %). В остальных подгруппах динамика не выявлена (табл. 3).

В группе 2 по итогам наблюдения в течение 12 мес. общая эффективность катетерного лечения составила 61,5 % (рис. 6).

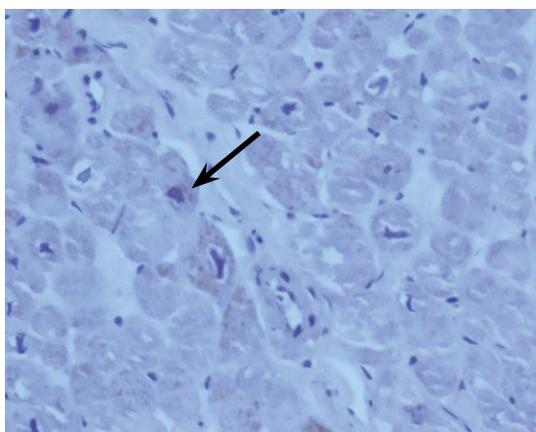


Рис. 4. Результаты иммуногистохимического исследования. Экспрессия энтеровирусного антигена VP-1 в клетках миокарда. Увеличение $\times 400$ (стрелками указаны включения антигенов энтеровируса в клетки миокарда)

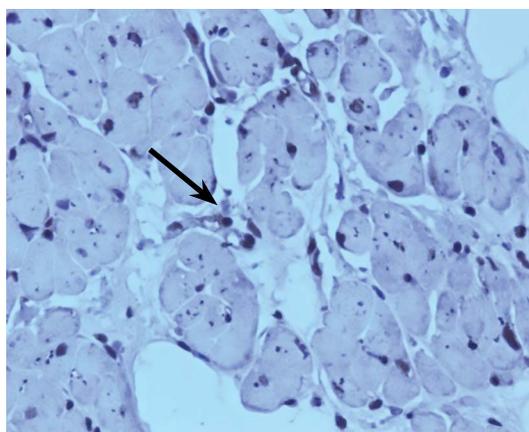


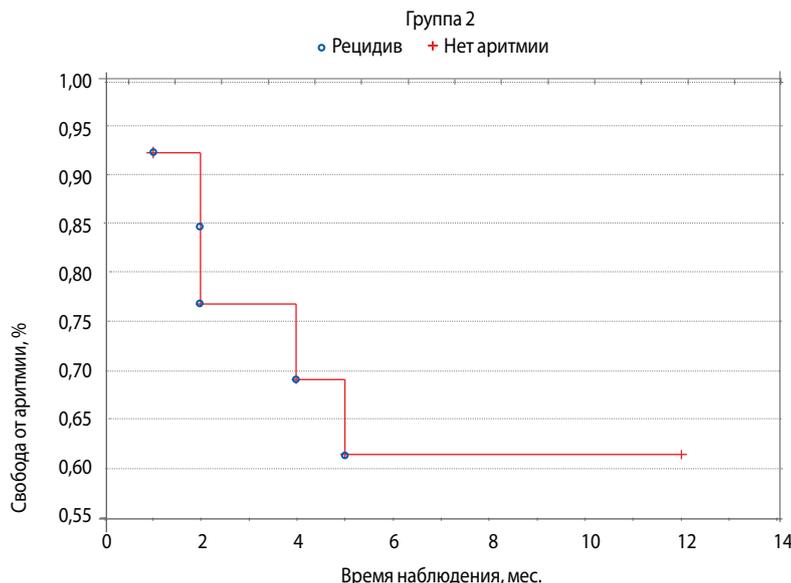
Рис. 5. Результаты иммуногистохимического исследования. Экспрессия антигенов вируса простого герпеса 6-го типа в клетках миокарда. Увеличение $\times 400$ (стрелками указаны включения антигенов вируса простого герпеса 6-го типа в клетки миокарда)

Таблица 3. Характеристика гистологических изменений в группе 1

Показатели	Группа 1, 21 (43,7 %)			p
	Подгруппа А 14 (66,7 %)	Подгруппа Б 3 (14,3 %)	Подгруппа Б 3 (14,3 %)	
Исходная ЭМБ				
Активный миокардит, n (%)	5 (35,7)	–	2 (50)	$p_1 = 0,22, p_2 = 0,6, p_3 = 0,16$
Инфильтрация миокарда, n (%)	9 (64,3)	3 (100)	2 (50)	$p_1 = 0,22, p_2 = 0,6, p_3 = 0,16$
Активность воспалительного процесса, Me [Q1; Q3]	1 [0; 3]	1 [0; 1]	2 [1; 4]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 0,52$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	5 (35,7)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,94, p_2 = 0,16, p_3 = 0,21$
Очаговый, n (%)	6 (42,9)	2 (66,7)	3 (75)	$p_1 = 0,45, p_2 = 0,26, p_3 = 0,81$
Мультифокальный, n (%)	3 (21,4)	–	1 (25)	$p_1 = 0,38, p_2 = 0,95, p_3 = 0,41$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	10 (71,4)	3 (100)	2 (50)	$p_1 = 0,29, p_2 = 0,42, p_3 = 0,15$
Наличие, n (%)	4 (28,6)	–	2 (50)	$p_1 = 0,29, p_2 = 0,42, p_3 = 0,15$
ЭМБ через 6 мес.				
Наличие активного миокардита, n (%)	6 (42,9)	1 (33,3)	2 (50)	$p_1 = 0,76, p_2 = 0,8, p_3 = 0,66$
Инфильтрация миокарда, n (%)	8 (57,1)	2 (66,7)	2 (50)	$p_1 = 0,76, p_2 = 0,8, p_3 = 0,66$
Активность воспалительного процесса, Me [Q1; Q3]	1 [0; 3]	1 [0; 3]	1,5 [1; 2]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	1 (25)	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,61, p_3 = 0,81$
Очаговый, n (%)	8 (57,1)	2 (66,7)	3 (75)	$p_1 = 0,76, p_2 = 0,52, p_3 = 0,81$
Мультифокальный, n (%)	4 (28,6)	–	–	$p_1 = 0,29, p_2 = 0,23$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	10 (71,4)	2 (66,7)	3 (75)	$p_1 = 0,87, p_2 = 0,89, p_3 = 0,81$
Наличие, n (%)	4 (28,6)	1 (33,3)	1 (25)	$p_1 = 0,87, p_2 = 0,89, p_3 = 0,81$
Исходная ЭМБ				
Степень фиброза, Me [Q1; Q3]	3 [3; 4]	4 [3; 5]	3,5 [3; 4]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Интерстициальный фиброз				
От 10 до 20 %, n (%)	6 (42,9)	1 (33,3)	2 (50)	$p_1 = 0,76, p_2 = 0,8, p_3 = 0,66$
От 20 до 40 %, n (%)	5 (35,7)	1 (33,3)	2 (50)	$p_1 = 0,94, p_2 = 0,61, p_3 = 0,66$
Более 40 %, n (%)	3 (21,4)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,66, p_2 = 0,31$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	3 (21,4)	–	–	$p_1 = 0,38, p_2 = 0,31$
Наличие, n (%)	11 (78,6)	3 (100)	4 (100)	$p_1 = 0,38, p_2 = 0,31, p_3 = 1$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	2 (14,3)	–	–	$p_1 = 0,49, p_2 = 0,42$
Наличие, n (%)	12 (85,7)	3 (100)	4 (100)	$p_1 = 0,49, p_2 = 0,42, p_3 = 1$
ЭМБ через 6 мес.				
Степень фиброза, Me [Q1; Q3]	4 [3; 5]	3 [3; 3]	4 [4,0; 4,5]	$p_1 = 0,14, p_2 = 1, p_3 = 0,15$
Интерстициальный фиброз				
От 10 до 20 %, n (%)	3 (21,4)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,66, p_2 = 0,31, p_3 = 1$
От 20 до 40 %, n (%)	6 (42,9)	2 (66,7)	3 (75)	$p_1 = 0,45, p_2 = 0,26, p_3 = 0,81$
Более 40 %, n (%)	5 (35,7)	–	1 (25)	$p_1 = 0,22, p_2 = 0,69, p_3 = 0,35$
Субэндокардиальный фиброз, n (%)	14 (100)	3 (100)	4 (100)	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	1 (7,1)	2 (66,7)	–	$p_1 = 0,02, p_2 = 0,58, p_3 = 0,21$
Наличие, n (%)	13 (92,9)	1 (33,3)	4 (100)	$p_1 = 0,02, p_2 = 0,58, p_3 = 0,21$
Исходная ЭМБ				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	–	1 (33,3)	1 (25)	$p_1 = 0,03, p_2 = 0,06, p_3 = 0,81$
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	–	–	–	–
ЭВ, n (%)	1 (7,1)	–	–	$p_1 = 0,63, p_2 = 0,58,$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	13 (92,9)	1 (33,3)	3 (75)	$p_1 = 0,02, p_2 = 0,32, p_3 = 0,27$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ + ЭВ + ВПГ 6, n (%)	–	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,03, p_3 = 0,21$
ЭМБ через 6 мес.				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	–	–	–	–
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,42, p_3 = 0,21$
ЭВ, n (%)	2 (14,3)	1 (33,3)	1 (25)	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,61, p_3 = 0,81$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ЭВ + ВПГ 2, n (%)	1 (7,1)	–	–	$p_1 = 0,63, p_2 = 0,58,$
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	8 (57,1)	1 (33,3)	3 (75)	$p_1 = 0,45, p_2 = 0,52, p_3 = 0,27$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ + АВ + ВПГ 6, n (%)	1 (7,1)	–	–	$p_1 = 0,63, p_2 = 0,58$

Примечание. ЭВ — энтеровирус; ВПГ 6 — вирус простого герпеса 6-го типа; ВПГ 2 — вирус простого герпеса 2-го типа; АВ — аденовирус; ЭВ — вирус Эпштейна – Барр; p_1 — уровень различий между группами 1 и 2; p_2 — уровень различий между группами 1 и 3; p_3 — уровень различий между группами 2 и 3

Рис. 6. Кривая выживаемости Каплана – Майера свободы от аритмии в группе 2



Активный лимфоцитарный миокардит выявлен в подгруппах: 2А — у 6 пациентов (75 %), 2Б — у 2 пациентов (66,7 %). В подгруппе 2В критерии АЛМ в биоптатах эндомиокарда не обнаружены. У остальных пациентов с персистирующей ФП во всех подгруппах определена лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Степень активности воспаления (Grading) в подгруппе 2А была несколько выше, чем в подгруппах 2Б и 2В, но эти различия не были достоверными ($p > 0,05$). В подгруппе 2А очаговый и мультифокальный некроз/дегенерация кардиомиоцитов выявлен у 4 пациентов (50 %). В подгруппе 2Б некроз/дегенерация кардиомиоцитов найден у 2 пациентов (66,6 %): у одного — очаговый, у другого — мультифокальный, у 1 пациента (33,3 %) повреждение кардиомиоцитов отсутствовало. В подгруппе 2В у 1 пациента (50 %) обнаружен очаговый некроз/дегенерация, у 1 пациента (50 %) некроза/дегенерации не выявлено. Вовлечение эндокарда в большинстве случаев в подгруппах отсутствовало: 2А — у 5 пациентов (62,5 %), 2Б — у 2 пациентов (62,7 %), 2В — у 2 пациентов (100 %). Через 6 мес. количество пациентов с АЛМ уменьшилось в подгруппах: 2А — до 2 пациентов (25 %) ($p = 0,04$), 2Б — до 1 пациента (33,3 %). В подгруппе 2В у 1 пациента (50 %) впервые выявлены признаки активного лимфоцитарного миокардита. В подгруппе 2А обнаружено достоверное снижение активности воспалительного процесса ($p < 0,05$), в других

подгруппах подобная динамика отсутствовала. Возможно, появление или обострение хронического воспалительного процесса в миокарде является косвенным предиктором рецидива аритмии в данной группе пациентов: 2А — у 6 пациентов (75 %), 2Б — 2 пациентов (66,7 %). В подгруппе 2А количество пациентов с очаговым некрозом/дегенерацией кардиомиоцитов увеличилось с 2 до 5 (62,5 %), у 1 пациента (12,5 %) обнаружен мультифокальный некроз/дегенерация, у 2 пациентов (25 %) некроза/дегенерации кардиомиоцитов не выявлено. В подгруппе 2Б у всех пациентов обнаружен очаговый некроз/дегенерация, а в подгруппе 2В у 1 пациента (50, 0%) впервые выявлен мультифокальный некроз/дегенерация. Возможно, появление новых очагов некроза/дегенерации кардиомиоцитов стало причиной рецидива аритмии в группе 2 (табл. 4).

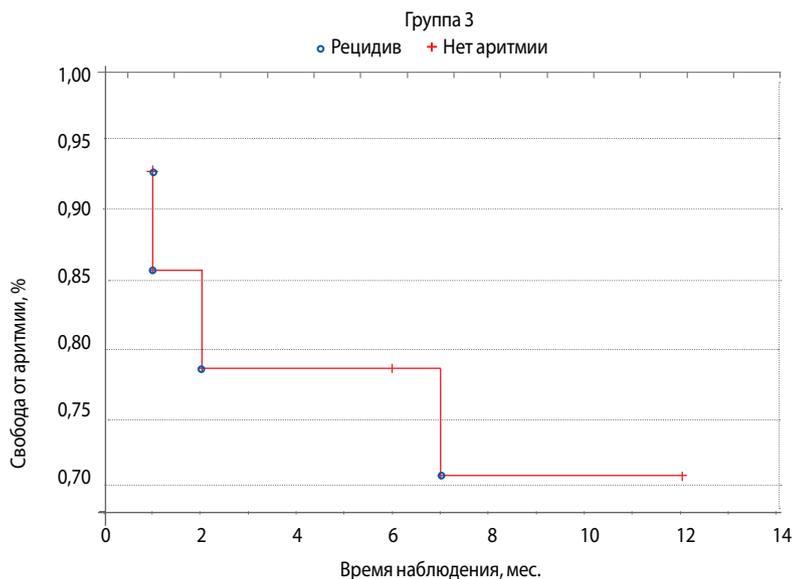
В группе 2 обнаружены фиброзные изменения миокарда, которые в свою очередь были сопоставимы по степени фиброза ($p > 0,05$). В подгруппе 2А преобладал интерстициальный фиброз, занимающий от 10 до 20 % площади срезов (4 пациента (50 %)), в подгруппах 2Б и 2В выявлен интерстициальный фиброз от 20 до 40 %, что может выступать косвенным предиктором развития раннего и позднего рецидивов фибрилляции предсердий. В группе 2 у всех пациентов выявлен субэндокардиальный фиброз и фиброэластоз эндокарда. Через 6 мес. в подгруппе 2А количество пациентов с интерсти-

Таблица 4. Характеристика гистологических изменений в группе 2

Показатели	Группа 2, 13 (27,1 %)			p
	Подгруппа А 8 (61,5 %)	Подгруппа Б 3 (23,1 %)	Подгруппа Б 2 (15,4 %)	
Исходная ЭМБ				
Активный миокардит, n (%)	6 (75)	2 (66,7)	–	$p_1 = 0,78, p_2 = 0,05, p_3 = 0,14$
Инфильтрация миокарда, n (%)	2 (25)	1 (33,3)	2 (100)	$p_1 = 0,78, p_2 = 0,05, p_3 = 0,14$
Активность воспалительного процесса, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,5 [0; 1]	$p_1 = 0,96, p_2 = 0,09, p_3 = 0,78$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	–	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,09, p_2 = 0,04, p_3 = 0,71$
Очаговый, n (%)	4 (50)	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,62, p_2 = 1, p_3 = 0,71$
Мультифокальный, n (%)	4 (50)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,62, p_2 = 0,2, p_3 = 0,36$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	5 (62,5)	2 (66,7)	2 (100)	$p_1 = 0,89, p_2 = 0,3, p_3 = 0,36$
Наличие, n (%)	3 (37,5)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,89, p_2 = 0,3, p_3 = 0,36$
ЭМБ через 6 мес.				
Наличие активного миокардита, n (%)	2 (25)	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,78, p_2 = 0,49, p_3 = 0,71$
Инфильтрация миокарда, n (%)	6 (75)	2 (66,7)	1 (50)	$p_1 = 0,78, p_2 = 0,49, p_3 = 0,71$
Активность воспалительного процесса, Ме [Q1; Q3]	1 [0,5; 1,5]	1 [1; 3]	2 [0; 4]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	2 (25)	–	1 (50)	$p_1 = 0,34, p_2 = 0,49, p_3 = 0,17$
Очаговый, n (%)	5 (62,5)	3 (100)	–	$p_1 = 0,21, p_2 = 0,11, p_3 = 0,03$
Мультифокальный, n (%)	1 (12,5)	–	1 (50)	$p_1 = 0,52, p_2 = 0,32, p_3 = 0,24$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	8 (100)	2 (66,7)	2 (100)	$p_1 = 0,09, p_2 = 1, p_3 = 0,36$
Наличие, n (%)	–	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,09, p_2 = 1, p_3 = 0,36$
Исходная ЭМБ				
Степень фиброза, Ме [Q1; Q3]	3,5 [3,0; 4,5]	4 [3; 4]	4 [4; 4]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Интерстициальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	–	–	–	–
От 10 до 20 %, n (%)	4 (50)	–	–	$p_1 = 0,13, p_2 = 0,2,$
От 20 до 40 %, n (%)	2 (25)	3 (100)	2 (100)	$p_1 = 0,03, p_2 = 0,05, p_3 = 1$
Более 40 %, n (%)	2 (25)	–	–	$p_1 = 0,34, p_2 = 0,43,$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	–	–	–	–
Наличие, n (%)	8 (100)	3 (100)	2 (100)	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	–	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,09, p_3 = 0,36$
Наличие, n (%)	8 (100)	2 (66,7)	2 (100)	$p_1 = 0,09, p_2 = 1, p_3 = 0,36$
ЭМБ через 6 мес.				
Степень фиброза, Ме [Q1; Q3]	3,5 [2; 4]	3 [2; 5]	3,5 [3; 4]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Интерстициальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	1 (12,5)	–	–	$p_1 = 0,52, p_2 = 0,59$
От 10 до 20 %, n (%)	3 (37,5)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,89, p_2 = 0,3, p_3 = 0,36$
От 20 до 40 %, n (%)	3 (37,5)	1 (33,3)	2 (100)	$p_1 = 0,89, p_2 = 0,11, p_3 = 0,14$
Более 40 %, n (%)	1 (12,5)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,16, p_3 = 0,66$
Субэндокардиальный фиброз, n (%)	8 (100)	3 (100)	2 (100)	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	1 (12,5)	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,24, p_3 = 0,71$
Наличие, n (%)	7 (87,5)	2 (66,7)	1 (50)	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,24, p_3 = 0,71$
Исходная ЭМБ				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	–	–	–	–
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	1 (12,5)	–	–	$p_1 = 0,008, p_2 = 0,16,$
ЭВ, n (%)	–	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,09, p_3 = 0,36$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ВПГ 2 + ВПГ 6, n (%)	1 (12,5)	–	–	$p_1 = 0,52, p_2 = 0,59$
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	5 (62,5)	2 (66,7)	2 (100)	$p_1 = 0,89, p_2 = 0,3, p_3 = 0,36$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ + ВПГ 2 + ВПГ 6, n (%)	1 (12,5)	–	–	$p_1 = 0,52, p_2 = 0,59$
ЭВ + ЭВ + ВПГ 6, n (%)	–	–	–	–
ЭМБ через 6 мес.				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	–	–	–	–
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	1 (12,5)	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,24, p_3 = 0,71$
ЭВ, n (%)	1 (12,5)	1 (33,3)	–	$p_1 = 0,43, p_2 = 0,59, p_3 = 0,36$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	6 (75)	1 (33,3)	1 (50)	$p_1 = 0,2, p_2 = 0,49, p_3 = 0,71$

Примечание. ЭВ — энтеровирус; ВПГ 6 — вирус простого герпеса 6-го типа; ВПГ 2 — вирус простого герпеса 2-го типа; АВ — аденовирус; ЭВ — вирус Эпштейна – Барр; p_1 — уровень различий между группами 1 и 2; p_2 — уровень различий между группами 1 и 3; p_3 — уровень различий между группами 2 и 3

Рис. 7. Кривая выживаемости Каплана – Майера свободы от аритмии в группе 3



циальным фиброзом, занимающим от 20 до 40 % площади миокарда, увеличилось до 3 (37,5 %), у 1 пациента (12,5 %) обнаружен фиброз более 40 %. В подгруппе 2Б выявлено по 1 пациенту (33,3 %) с интерстициальным фиброзом 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 определен у меньшего числа пациентов в подгруппах: 2А — у 7 пациентов (87,5 %), 2В — у 1 пациента (50 %) (табл. 4). Возможно это связано с забором миокарда из другой точки.

По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов в группе 2 диагностирована экспрессия ЭВ, вируса простого герпеса 2-го и 6-го типов. В подгруппе 2А у 1 пациента (12,5 %) выявлена моноэкспрессия антигенов вируса простого герпеса 6-го типа. В группе 2 обнаружена сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ 6 у 5 (62,5 %), 2 (66,7 %) и 2 (100 %) пациентов соответственно. Экспрессия антигенов трех вирусов (ЭВ, вирус простого герпеса 2-го и 6-го типов) определена у 1 пациента (12,5 %) в подгруппе 2А. Через 6 мес. в подгруппе 2А выявлен 1 пациент (12,5 %) с моноэкспрессией антигенов энтеровируса. Количество пациентов с сочетанной экспрессией антигенов ЭВ и ВПГ 6 увеличилось до 6 (75 %). В подгруппах 2Б и 2В впервые найдено по 1 пациенту с моноэкспрессией ВПГ 6, что, вероятнее всего, стало косвенной причиной раннего и позднего рецидива фибрилляции предсердий (табл. 4).

Статистически значимых отличий между подгруппами не получено. 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 мес. общая эффективность катетерного лечения составила 71,4 % (рис. 7).

В группе 3 критерии АЛМ выявлены в подгруппах: 3А — у 7 пациентов (70 %), 3Б — у 2 пациентов (66,7 %), 3В — у 1 пациента (100 %), у остальных пациентов регистрировалась лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Подгруппы не имели статистических отличий по степени активности воспаления ($p > 0,05$). В подгруппе 3А очаговый некроз/дегенерация кардиомиоцитов обнаружены у 3 пациентов (30 %), мультифокальный — у 1 пациента (10 %), у 6 пациентов (60 %) некроз/дегенерация кардиомиоцитов отсутствовали. В подгруппе 3Б мультифокальный некроз/дегенерация выявлен только у 1 пациента (33,3 %), у остальных обнаружен очаговый некроз/дегенерация кардиомиоцитов. В подгруппе 3В задокументировано только мультифокальное поражение (1 пациент (100 %)). Вовлечение эндокарда в воспалительный процесс обнаружено только у 2 пациентов (20 %) в подгруппе 3А (табл. 5). Через 6 мес. количество пациентов с АЛМ в подгруппах: 3А и 3В — не изменилось, 3Б — критерии АЛМ обнаружены только у 1 пациента (33,3 %), у всех остальных определялась лимфоцитарная инфильтрация миокарда. В подгруппе 3В сохранился вы-

Таблица 5. Характеристика гистологических изменений в группе 3

Показатели	Группа 3, 14 (29,2 %)			P
	Подгруппа А 10 (71,4 %)	Подгруппа Б 3 (21,4 %)	Подгруппа Б 1 (7,1 %)	
Исходная ЭМБ				
Активный миокардит, n (%)	7 (70)	2 (66,7)	1 (100)	$p_1 = 0,91, p_2 = 0,52, p_3 = 0,51$
Инфильтрация миокарда, n (%)	3 (30)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,91, p_2 = 0,52, p_3 = 0,51$
Активность воспалительного процесса, Ме [Q1; Q3]	2 [1; 2]	2 [1; 4]	3 [3; 3]	$p_1 = 1, p_2 = 0,72, p_3 = 1$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	3 (30)	-	-	$p_1 = 0,28, p_2 = 0,52$
Очаговый, n (%)	6 (60)	2 (66,7)	-	$p_1 = 0,84, p_2 = 0,25, p_3 = 0,25$
Мультифокальный, n (%)	1 (10)	1 (33,3)	1 (100)	$p_1 = 0,33, p_2 = 0,03, p_3 = 0,25$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	8 (80)	3 (100)	1 (100)	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,62, p_3 = 1$
Наличие, n (%)	2 (20)	-	-	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,62, p_3 = 1$
ЭМБ через 6 мес.				
Активный миокардит, n (%)	7 (70)	1 (33,3)	1 (100)	$p_1 = 0,25, p_2 = 0,52, p_3 = 0,25$
Инфильтрация миокарда, n (%)	3 (30)	2 (66,7)	-	$p_1 = 0,25, p_2 = 0,52, p_3 = 0,25$
Активность воспалительного процесса, Ме [Q1; Q3]	2 [1; 3]	1 [0; 3]	3 [3; 3]	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n (%)	1 (10)	2 (66,7)	-	$p_1 = 0,04, p_2 = 0,74, p_3 = 0,25$
Очаговый, n (%)	7 (70)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,25, p_2 = 0,17, p_3 = 0,5$
Мультифокальный, n (%)	2 (20)	-	1 (100)	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,09, p_3 = 0,05$
Вовлечение эндокарда				
Отсутствие, n (%)	8 (80)	2 (66,7)	1 (100)	$p_1 = 0,63, p_2 = 0,62, p_3 = 0,5$
Наличие, n (%)	2 (20)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,63, p_2 = 0,62, p_3 = 0,5$
Исходная ЭМБ				
Степень фиброза, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 4]	3 [2; 4]	5 [5; 5]	$p_1 = 1, p_2 = 0,54, p_3 = 0,25$
Интерстициальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	1 (10)	-	-	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74$
От 10 до 20 %, n (%)	3 (30)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,91, p_2 = 0,52, p_3 = 0,5$
От 20 до 40 %, n (%)	5 (50)	2 (66,7)	-	$p_1 = 0,61, p_2 = 0,34, p_3 = 0,25$
Более 40 %, n (%)	1 (10)	-	1 (100)	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,03, p_3 = 0,05$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	-	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,06, p_2 = 1, p_3 = 0,5$
Наличие, n (%)	10 (100)	2 (66,7)	1 (100)	$p_1 = 0,06, p_2 = 1, p_3 = 0,5$
Фиброзластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	-	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,06, p_2 = 1, p_3 = 0,5$
Наличие, n (%)	10 (100)	2 (66,7)	1 (100)	$p_1 = 0,06, p_2 = 1, p_3 = 0,5$
ЭМБ через 6 мес.				
Степень фиброза, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 5]	5 [4; 5]	5 [5; 5]	$p_1 = 0,64, p_2 = 0,74, p_3 = 1$
Интерстициальный фиброз				
Отсутствие, n (%)	2 (20)	-	-	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,62$
От 10 до 20 %, n (%)	2 (20)	-	-	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,62$
От 20 до 40 %, n (%)	3 (30)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,91, p_2 = 0,52, p_3 = 0,5$
Более 40 %, n (%)	3 (30)	2 (66,7)	1 (100)	$p_1 = 0,25, p_2 = 0,17, p_3 = 0,5$
Субэндокардиальный фиброз, n (%)	10 (100)	3 (100)	1 (100)	$p_1 = 1, p_2 = 1, p_3 = 1$
Фиброзластоз эндокарда				
Отсутствие, n (%)	1 (10)	-	-	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74$
Наличие, n (%)	9 (90)	3 (100)	1 (100)	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74, p_3 = 1$
Исходная ЭМБ				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	1 (10)	-	-	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74$
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	1 (10)	-	-	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74$
ЭВ, n (%)	3 (30)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,91, p_2 = 0,52, p_3 = 0,5$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ВПГ 2 + ВПГ 6, n (%)	-	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,06, p_3 = 0,5$
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	6 (60)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,42, p_2 = 0,25, p_3 = 0,5$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭМБ через 6 мес.				
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n (%)	1 (10)	-	-	$p_1 = 0,57, p_2 = 0,74$
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n (%)	2 (20)	-	-	$p_1 = 0,4, p_2 = 0,62$
ЭВ, n (%)	2 (20)	2 (66,7)	1 (33,3)	$p_1 = 0,13, p_2 = 0,63, p_3 = 0,42$
Экспрессия антигенов двух вирусов				
ЭВ + ВПГ 6, n (%)	5 (50)	1 (33,3)	-	$p_1 = 0,61, p_2 = 0,34, p_3 = 0,51$

Примечание. ЭВ — энтеровирус; ВПГ 6 — вирус простого герпеса 6-го типа; ВПГ 2 — вирус простого герпеса 2-го типа; АВ — аденовирус; ЭВ — вирус Эпштейна – Барр; p_1 — уровень различий между группами 1 и 2; p_2 — уровень различий между группами 1 и 3; p_3 — уровень различий между группами 2 и 3

сокий уровень активности воспаления, в отличие от подгрупп 3А и 3Б, но изменения в этих подгруппах были статистически недостоверны ($p > 0,05$). В подгруппе 3А увеличилось количество пациентов с очаговым и мультифокальным некрозом/дегенерацией миокарда — у 7 (70 %) и 2 (20 %) пациентов, соответственно, в подгруппе 3Б количество пациентов с некрозом/дегенерацией кардиомиоцитов осталось прежним (табл. 5).

Во всех подгруппах выявлен выраженный фиброз эндомиокарда, при этом подгруппы были однородны ($p > 0,05$). В подгруппах преобладал интерстициальный фиброз: 3А — у 5 (50 %) и 3 (30 %) пациентов от 20 до 40 и от 10 до 20 % площади срезов соответственно; 3Б — у 2 (66,7%) и 1 (33,3%) пациента от 20 до 40 и от 10 до 20 % площади срезов соответственно. Интерстициальный фиброз более 40 % задокументирован у 1 пациента (10 %) в подгруппах 3А и 3Б. Субэндокардиальный фиброз и фиброэластоз миокарда обнаружен в подгруппах: 3А и 3Б — у всех пациентов, 3Б — у 2 пациентов (66,7 %). Через 6 мес. в подгруппе 3А увеличилось количество пациентов с интерстициальным фиброзом более 40 % площади миокарда до 3 (30 %). В подгруппе 3Б впервые выявлено 2 пациента (66,7 %) с интерстициальным фиброзом более 40 %. Субэндокардиальный фиброз по-прежнему регистрировался у всех пациентов. Фиброэластоз эндокарда отсутствовал только у 1 пациента (10 %) в подгруппе 3А (табл. 5).

По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов в группе 3 выявлена экспрессия ЭВ, вируса Эпштейна – Барр и вируса простого герпеса 6-го типа. В подгруппе 3А: у 3 пациентов (30 %) обнаружена моноэкспрессия ЭВ; у 1 пациента (10 %) — моноэкспрессия ВПГ 6; у 6 пациентов (60 %) — сочетанная экспрессия антигенов ЭВ и вируса простого герпеса 6-го типа; у 1 пациента (10 %) экспрессия антигенов кардио-тропных вирусов отсутствовала. В подгруппе 3Б: у 1 пациента (33,3 %) выявлена моноэкспрессия ЭВ; у 1 пациента (33,3 %) — сочетанная экспрессия ЭВ и вируса Эпштейна – Барр; у 1 пациента (33,3 %) — сочетание ЭВ и вируса простого герпеса 6-го типа. Через 6 мес. во всех подгруппах выраженных изменений не было (табл. 5). Статистически значимых различий между подгруппами не было.

Обсуждение

По результатам оценки эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных вен при идиопатической ФП наибольший показатель получен среди пациентов с длительно персистирующей формой аритмии — 71,4 %. Этот результат демонстрирует, что только радиочастотная изоляция устьев легочных вен является высокоэффективным способом устранения аритмии у пациентов с длительно персистирующей формой ФП, несмотря на то что, согласно современным рекомендациям, необходимо проводить дополнительные воздействия в правом и левом предсердиях. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП эффективность составила 66,7 и 61,5 % соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными мировой литературы, в которых эффективность составляет от 57,0 до 77,8 % [18–21]. При этом у пациентов с пароксизмальной формой ФП преобладали поздние (4 пациента (19 %)), а среди пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами — ранние рецидивы аритмии (3 (23,1 %) и 3 (21,4 %) пациента соответственно).

Согласно данным многих авторов, частота выявления 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 [22; 23].

Из 48 пациентов с идиопатической формой ФП, включенных в исследование, критерии активного миокардита выявлены исходно у 25 (52,1 %) и у 22 (45,8 %) человек через 6 мес., у остальных наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация. Согласно данным мировой литературы, воспалительный процесс ассоциирован с наличием антигенов вирусов, в большинстве исследованных нами случаев преобладала экспрессия антигенов ЭВ и ВПГ 6, которые являются наиболее частой причиной миокардита [24].

При наблюдении в течение 6 мес. выявлено, что катетерная абляция не оказывает ни положительного, ни отрицательного влияния на воспалительный процесс, так как статистически значимой динамики морфологических изменений в биоптатах эндомиокарда не получено. Судя по всему,

мы имеем дело с самостоятельно протекающим процессом. Достоверное снижение степени активности у пациентов с персистирующей формой способствовало отсутствию рецидивов аритмии через 12 мес. наблюдения, что в свою очередь может свидетельствовать о весомом вкладе уровня воспалительного процесса в эффективность лечения среди данных пациентов. В то же время в ходе нашего исследования в отношении пароксизмальной и длительно персистирующей форм ФП мы не выявили закономерности изменений в их влиянии на эффективность интервенционного лечения. Выраженность воспалительных изменений, характер фиброзных изменений и экспрессия антигенов кардиотропных вирусов в группах несколько изменялись с течением времени, но эти изменения не были достоверны.

По нашему мнению, изменения в миокарде, определенные с помощью эндомикардиальной биопсии, являются признаками стабильно протекающего процесса, ассоциированного с инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и экспрессией антигенов кардиотропных вирусов, что в свою очередь может приводить к фиброзу.

Как известно, фиброзные изменения миокарда являются фактором риска рецидива ФП и прогрессирования заболевания [25], при этом достоверно неизвестно, что было причиной фиброза. Данные изменения возникают в ответ на повреждение ткани (длительная ишемия, перегрузка миокарда, воздействие 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 фибрилляции предсердий.

Заключение

Пациенты с идиопатической формой ФП имеют воспалительные изменения миокарда, причем 48,7 % из них соответствуют критериям миокардита. У всех пациентов обнаружены экспрессия вирусных агентов и фиброз, соответствующий критериям поствоспалительных изменений. Повторное исследование через 6 мес. показало отсутствие существ-

венной динамики воспалительных и фиброзных изменений. Несмотря на воспалительные изменения миокарда, эффективность катетерного лечения составила при пароксизмальной форме — 66,7 %, персистирующей — 61,5 % и длительно персистирующей — 71,4 %.

Список литературы / References

1. Kirchof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. PMID: 27567408. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., Verma A., Bhargava M., Saliba W., Bash D., Schweikert R., Brachmann J., Gunther J., Gutleben K., Pisano E., Potenza D., Fanelli R., Raviello A., Themistoclakis S., Rossillo A., Bonso A., Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(21):2634-40. PMID: 15928285. <https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634>
3. Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г., Мустапаева З.В., Котанова Е.С. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2014;11(1):46-53. [Revishvili A.Sh., Nardaya S.G., Rzaev F.G., Mustapaeva Z.V., Katanova E.S. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology.* 2014;11(1):46-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2014.1.6>
4. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А., Рыбаченко М.С., Мангутов Д.А., Конев А.В., Волошко С.В., Врублевский О.Ю., Крючко М.В., Ливенцева Э.Н. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. *Кардиология.* 2009;49(1):39-46. [Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Dolgushina E.A., Rybachenko M.S., Mangutov D.A., Konev A.V., Voloshko S.V., Vrublevsky O.Yu., Kryuchko M.V., Liventseva E.N. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation by pulmonary vein isolation and anatomical modification of the arrhythmia substrate. *Cardiology.* 2009;49(1):39-46. (In Russ.)]
5. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.-A., Crijns H.J.G., Damiano R.J.Jr., Davies D.W., DiMarco J., Edgerton J., Ellenbogen K., Ezekowitz M.D., Haines D.E., Haissaguerre M., Hindricks G., Ilesca Y., Jackman W., Jalife J., Jais P., Kalman J., Keane D., Kim Y.-H., Kirchhof P., Klein G., Kottkamp H., Kumagai K., Lindsay B.D., Mansour M., Marchlinski F.E., McCarthy P.M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Packer D.L., Pappone C., Prystowsky E.N., Raviello A., Reddy V., Ruskin J.N., Shemin R.J., Tsao H.-M., Wilber D., AdN, Cummings J., Gillinov A.M., Heidbuchel H., January C., Lip G., Markowitz S., Nair M., Ovsyshcher I.E., Pak H.-N., Tsuchiya T., Shah D., Siong T.W., Vardas P.E. 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: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2012;4:528-606.
6. Kim M.N., Lee J.J., Kim S.-A., Kim Y.H., Choi J.I., Park S.-M., Park S.W., Kim Y.-H., Shim W.-J. The difference of predictors for recurrence after catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation according to follow-up period. *Int Heart J*. 2014;55(4):312-318. PMID: 24898595. <https://doi.org/10.1536/ihj.13-370>
 7. Akoum N., Daccarett M., McGann C., Segerson N., Vergara G., Kuppahally S., Badger T., Burgon N., Haslam T., Kholmovski E., Macleod R., Marrouche N. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):16-22. PMID: 20807271, PMCID: PMC3133570. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x>
 8. Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T., Go A.S., Kalman J.M., Narayan S.M., Nattel S., Schotten U., Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-1723. PMID: 24530673, PMCID: PMC4008692. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.023>
 9. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(5):13-22. [Blagova O.V., Nedostup A.V. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(5):13-22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22>
 10. Носкова М.В. Воспаление и инфекция – нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2006;3(2):47-52. [Noskova M.V. Inflammation and infection are unrecognized causes of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2006;3(2):47-52. (In Russ.)]
 11. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р., Жиров И.В., Зыков К.А., Масенко В.П., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Наумов В.Г., Осмоловская Ю.Ф., Самко А.Н., Сафиуллина А.А., Скорцов А.А., Стукалова О.В., Сычев А.В., Шария М.А., Шевченко А.О. *Миокардиты: клинические рекомендации*. М.; 2016. 57 с. [Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Gilyarevskiy R.S., Zhirov I.V., Zykov K.A., Masenko V.P., Narusov O.Yu., Nasonova S.N., Naumov V.G., Osmolovskaya Yu.F., Samko A.N., Safullina A.A., Skvortsov A.A., Stukalova O.V., Sychov A.V., Shariya M.A., Shevchenko A.O. *Myocarditis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 57 p. (In Russ.)]
 12. Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y., Platonov P.G. 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. *Europace*. 2016;18(suppl 4):iv156-iv162. PMID: 28011843. <https://doi.org/10.1093/europace/euw361>
 13. Maisch B., Bültman B., Factor S., Gröne H.-J., Hufnagel G., Kawamura K., Kühl U., Olsen E.J., Pankuweit S., Virmani R., McKenna W., Richardson P.J., Thiene G., Schultheiß H.-P., Sekiguchi M. 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.
 14. Митрофанова Л.Е., Карев В.Е. Миокардиты (стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомикардиальной биопсии). *Библиотека патологоанатома*. 2010;115:52. [Mitrofanova L.Ye., Karev V.Ye. Myocarditis (standards for morphological diagnostics during autopsy and endomyocardial biopsy). *Pathologist Library*. 2010;115:52. (In Russ.)]
 15. Митрофанова Л.Б. Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(1):73-79. [Mitrofanova L.B. The role of endomyocardial biopsy in diagnostics of inflammatory myocardium diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(1):73-79. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>
 16. Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):673-681. PMID: 23096264. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9355-6>
 17. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.-P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M., European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648. PMID: 23824828. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>
 18. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-361. PMID: 19808490. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.824789>
 19. Noheria A., Kumar A., Wylie J.V. Jr., Josephson M.E. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):581-586. PMID: 18362249. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.6.581>
 20. Nair G.M., Nery P.B., Diwakaramenon S., Healey J.S., Connolly S.J., Morillo C.A. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(2): 138-144. PMID: 18775040. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01285.x>
 21. Parkash R., Tang A.S.L., Sapp J.L., Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(7):729-738. PMID:

21332861. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x>
22. Sekiguchi M., Take M. *World survey of catheter biopsy of the heart*. In: Sekiguchi M., Olsen E.G.J., eds. *Cardiomyopathy: clinical, pathological and theoretical aspects*. Baltimore: University Park Press; 1980:217-225.
23. Rogovskaya Y., Batalov R., Ryabov V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis. *Advanced Materials Research*. 2015;1085:447-452. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447>
24. Mahfoud F., Gärtner B., Kindermann M., Ukena C., Gadomski K., Klingel K., Kandolf R., Böhm M., Kindermann I. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*. 2011;32(7):897-903. PMID: 21217143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq493>
25. Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Татарский Р.Б., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Попов С.В., Карпов Р.С. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(12):7-12. [Batalov R.E., Rogovskaya Yu.V., Ryabov V.V., Tatarsky R.B., Sazonova S.I., Khlynin M.S., Popov S.V., Karpov R.S. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(12):7-12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-7-12>

Clinical effectiveness of catheter treatment for atrial fibrillation depending on the dynamics of histological changes in the myocardium

Aleksey E. Shelemehov, Roman E. Batalov, Yuliya V. Rogovskaya, Stanislav Yu. Usenkov, Evgenii A. Archakov, Anna M. Gusakova, Maria S. Rebenkova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Corresponding author. Aleksey E. Shelemehov, smartsokol@mail.ru

Background. Atrial fibrillation (AF) is combined with an inflammatory process that occurs in the myocardium. Diagnosis of histological changes, including inflammatory changes, in the myocardium is a complex task in the field of modern medicine. The only reliable way of determining the inflammatory changes in the myocardium is endomyocardial biopsy (EMB). As per our literature review, there are no data on the effect of histological changes in the myocardium on the efficacy of interventional treatment for AF. Moreover, assessing the dynamics of EMB results allows us to approach the treatment of patients in greater detail, thereby lowering the risk of the development and progression of serious cardiac pathologies, particularly AF.

Aim. To study the effectiveness of catheter treatment for 'idiopathic' AF, depending on the dynamics of histological changes in the myocardium.

Methods. We enrolled 48 patients with an 'idiopathic' form of AF; the median patient age was 39.0 y (33.5–48.0 y). Of these, 42 (87.5 %) were men and 6 (12.5 %) were women. The median duration of arrhythmic history was 4.0 y (2.0–7.0 y). All the patients underwent radiofrequency isolation of the pulmonary veins (RcI) and EMB from the right ventricle. Histological tests, using the criteria of Cristina Basso, and immunohistochemical (IHC) tests were performed to determine the antigens of the following viruses: herpes simplex virus (HSV) types 1, 2 and 6, enterovirus (EV), Epstein-Barr, adenovirus and parvovirus (PV). After 6 mon, EMB, histological and IHC studies were repeated. Depending on the clinical form of AF, the patients are divided into the following three groups: group 1—paroxysmal form [21 (43.7 %) patients], group 2—persistent [13 (27.1 %) patients], group 3—long-term persistent [14 (29.2 %) patients]. Based on the results of the observation and evaluation of effectiveness, all the groups were divided into the following three subgroups: a—absence of AF during 12 mon of observation, b—early arrhythmia recurrences were registered during the first 3 mon of observation, c—presence of late arrhythmia recurrence after 3 mon of observation.

Results. According to the histological criteria for active lymphocytic myocarditis identified in the subgroups, there were 5 patients (35.7 %) in 1a, 2 (50 %) in 1b, 6 (75 %) in 2a, 2 (66.7 %) in 2b, 7 (70 %) in 3a, 2 (66.7 %) in 3b, and 1 (100 %) in 3c. The rest of the patients showed signs of lymphocytic infiltration. After 6 mon, only in group 2a, there was a significant reduction in the number of patients with active lymphocytic myocarditis ($p < 0.05$). All the patients showed fibrotic changes and expression of HSV 6 and EV antigens of varying severity; this persisted till after 6 mon. The overall effectiveness of the surgical treatment was 66.7 % for paroxysmal, 61.5 % for persistent and 71.4 % for long-term persistent forms of AF during 12 mon of follow-up.

Conclusion. Patients with 'idiopathic' AF show inflammatory changes in the myocardium, and 48.7 % met the criteria for myocarditis. All the patients showed the expression of viral antigens and the development of fibrosis that met the criteria for post-inflammatory changes. A repeat study that was conducted after 6 mon showed no significant dynamics of inflammatory and fibrotic changes. Despite the presence of inflammatory changes in the myocardium, the effectiveness of catheter treatment was 66.7 % for paroxysmal, 61.5 % for persistent and 71.4 % for long-term persistent forms of AF.

Keywords: atrial fibrillation; efficiency; endomyocardial biopsy; myocarditis; radiofrequency ablation

Received 29 April 2020. Revised 1 June 2020. Accepted 3 June 2020.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and design: A.E. Shelemekhov, R.E. Batalov

Data collection and analysis: A.E. Shelemekhov, Yu.V. Rogovskaya, S.Yu. Usenkov, E.A. Archakov, M.S. Rebenkova

Drafting the article: A.E. Shelemekhov

Statistical analysis: A.E. Shelemekhov, A.M. Gusakova

Critical revision of the article: R.E. Batalov, Yu.V. Rogovskaya, A.M. Gusakova

Final approval of the version to be published: A.E. Shelemekhov, R.E. Batalov, Yu.V. Rogovskaya, S.Yu. Usenkov, E.A. Archakov, A.M. Gusakova, M.S. Rebenkova

ORCID ID

A.E. Shelemekhov, <https://orcid.org/0000-0001-5671-7201> R.E. Batalov, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

Yu.V. Rogovskaya, <https://orcid.org/0000-0001-5553-7831> S.Yu. Usenkov, <https://orcid.org/0000-0001-9553-9647>

E.A. Archakov, <https://orcid.org/0000-0002-2530-361X> A.M. Gusakova, <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

M.S. Rebenkova, <https://orcid.org/0000-0002-3496-0224>

Copyright: © 2020 Shelemekhov et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](#).

How to cite: Shelemekhov A.E., Batalov R.E., Rogovskaya Yu.V., Usenkov S.Yu., Archakov E.A., Gusakova A.M., Rebenkova M.S. Clinical effectiveness of catheter treatment of atrial fibrillation depending on the dynamics of histological changes in the myocardium. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3):90-106(In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3-90-106>