

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и
профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАЛЕМБЕРГ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**Влияние морфологических и иммунологических механизмов
возникновения фибрилляции предсердий на результаты изоляции
устьев легочных вен, верифицированные с применением петлевых
регистраторов электрокардиограммы**

3.1.20. – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
Давтян Карепет Воваевич;
доктор медицинских наук, доцент
Благова Ольга Владимировна

Москва – 2023 год

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Эпидемиология ФП и значимость проблемы.....	9
1.2. Механизм фибрилляции предсердий	10
1.2.1. Электрофизиологические основы механизма ФП.....	10
1.2.2. Роль теории эктопической активности муфт легочных вен в развитии ФП.....	13
1.2.3. Роль кардиологических заболеваний в развитии ФП	14
1.3. Концепция предсердной кардиомиопатии (заболевание предсердий) и ее роль в поддержании ФП	16
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	31
2.1. Характеристики исследования.....	31
2.1.1. Критерии включения и исключения	31
2.1.2. Критерии исключения	31
2.1.3. Дизайн исследования.....	32
2.2. Клинико-демографические характеристики пациентов	36
2.3. Методы исследования.....	38
2.3.1. Предоперационное обследование	38
2.3.2. Периоперационный этап	40
2.3.3. Операционный этап	41
2.3.4. Ход процедуры криобаллонной изоляции устьев легочных вен	42
2.3.5. Имплантация петлевого регистратора ЭКГ и дальнейшее мониторирование пациентов	43
2.3.6. Эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой и межпредсердной перегородок	45
2.3.7. Протокол выполнения биопсии из МПП.....	46
2.3.8. Послеоперационное ведение	47
2.3.9. Повторное оперативное вмешательство	48
2.3.10. Маркеры воспаления	49

2.3.11. Анализ крови на антимииокардиальные антитела	49
2.4. Статистический анализ.....	50
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	55
3.1. Анализ групп пациентов с рецидивами и без рецидивов ФП после первой процедуры КБА УЛВ	55
3.1.1. Анализ различий между группами по лабораторным показателям	55
3.1.2. Анализ биопсии МЖП у пациентов с и без рецидивов ФП после первой операции КБА УЛВ	63
3.1.3. Сопоставление данных биопсии и лабораторных показателей у пациентов с рецидивами и без рецидивов ФП после первой операции КБА УЛВ.....	67
3.2. Анализ групп пациентов с венозависимой ФП (без рецидивов после достигнутой изоляции ЛВ) и не-венозависимой ФП (с рецидивами после достигнутой изоляции ЛВ).....	71
3.2.1. Сравнительный анализ пациентов с вено-зависимой и не-венозависимой ФП по всем характеристикам	72
3.2.2. Однофакторный анализ. Сопоставление групп пациентов с вено-зависимой и не-венозависимой ФП по всем характеристикам.....	78
3.2.3. Сопоставление групп по данным морфологического анализа биоптатов миокарда.....	81
3.3. Сравнение пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с не-венозависимой ФП.....	89
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов.....	100
4.1. Маркеры воспаления, фиброза, биомаркеры	100
4.1.1. NT-proBNP	101
4.1.2. Маркеры воспаления, фиброза и белки системы протеолиза	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее распространенный вид нарушений ритма сердца [67, 70]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов индукции и поддержания ФП. В конце 1990-х гг. была показана важная роль эктопической активности муфт в легочных венах (ЛВ) в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей форм ФП [30]. Исходя из этого, были предложены различные методы катетерного лечения ФП, основанные, в первую очередь, на электрической изоляции ЛВ.

Однако данная теория не объясняет механизм происхождения очагов триггерной активности, то есть причин появления клеток с патологической электрической функцией вне ЛВ. Очевидно, что в таком случае даже радикальное (хирургическое) лечение не сможет препятствовать дальнейшему прогрессированию процесса, что подтверждается длительным наблюдением за пациентами и выявлением рецидивов аритмии спустя годы после успешной абляции ЛВ.

В настоящее время существует и продолжает появляться множество работ, описывающих важную роль воспалительных и аутоиммунных реакций в прогрессировании структурного и электрического ремоделирования миокарда предсердий и, как следствие, рецидивировании ФП. В последние годы изучение различных этапов воспаления и гистологических изменений миокарда предсердий при ФП нашло отражение в теории атриопатии (предсердной кардиомиопатии) [2, 5, 23, 41, 65]. В профессиональном сообществе широко известны фундаментальные работы Frustaci A. и соавт. показавшие, что в биопсии межпредсердной перегородки (МПП) у пациентов с изолированной ФП в 66% случаев выявляются воспалительные изменения, а в 25% - активный миокардит [26].

Однако, несмотря на накопленные знания о связи локального и системного воспалительного процесса с развитием и рецидивированием ФП, до настоящего момента не существует четких критериев распознавания на дооперационном эта-

пе «не-венозависимой» ФП. Кроме того, выявление взаимосвязи между признаками воспаления и рецидивированием ФП затруднено в связи часто встречающимся асимптомным течением ФП у пациентов, которым была выполнена изоляция ЛВ.

В связи с вышеописанным, вопрос выявления предикторов рецидивирования ФП после катетерной изоляции устьев легочных вен остается актуальным. Выявление процессов, ведущих к возникновению субстрата для ФП вне муфт устьев ЛВ, позволит более точно прогнозировать потенциальный эффект от изоляции ЛВ на дооперационном этапе, оптимизировать отбор пациентов и тем самым снизить нагрузку на здравоохранение.

Цель исследования

Определить клинические, морфологические и биохимические предикторы субстратной, не-венозависимой ФП путем морфологического и иммунологического исследований у пациентов с рецидивами ФП после изоляции легочных вен.

Задачи исследования

1. Оценить частоту рецидивов ФП после изоляции ЛВ, в том числе асимптомных, по данным имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства.
2. Оценить значимость ряда маркеров воспаления, белков системы протеолиза в крови как предикторов рецидива ФП после процедуры изоляции ЛВ.
3. Оценить значимость концентрации NTproBNP в крови как предиктора рецидива ФП после процедуры изоляции ЛВ.
4. Оценить значимость морфологических изменений миокарда по данным биопсии межпредсердной и межжелудочковой перегородки как предикторов рецидива ФП после процедуры изоляции ЛВ.
5. Оценить значимость антикардиальных антител как предикторов рецидива ФП после процедуры изоляции ЛВ.

Научная новизна

Впервые на проспективной исследуемой выборке сопоставлены данные воспалительного процесса (маркеров воспаления в крови, белков системы протео-

лиза), NTproBNP и данные эндокардиальной биопсии с объективизированными (с помощью петлевого регистратора ЭКГ) данными о рецидивировании ФП, в том числе - бессимптомном.

Впервые проведена попытка выявить лабораторные предоперационные предикторы изоляции ЛВ.

Теоретическая и практическая значимость

– Одна из наиболее значимых клинических задач в настоящее время состоит в разработке подходов верификации пациентов, которые будут иметь больший и меньший эффект от катетерной изоляции устьев легочных вен. С этой точки зрения большую теоретическую и практическую значимость имеет выявление возможных лабораторных и морфологических маркеров не-венозависимой ФП для использования на предоперационном этапе для более тщательного отбора пациентов с хорошим ожидаемым результатом процедуры. Такой подход к скринингу пациентов на дооперационном этапе – важный инструмент для оптимизации затрат на здравоохранение: выявление догоспитальных маркеров эффективности изоляции ЛВ сокращает количество повторных процедур. Полученные данные работы возможно использовать для планирования более крупных рандомизированных исследований.

Методология и методы исследования

Данное исследование одноцентровое, проспективное.

Протокол исследования был разработан в соответствии с критериями Хельсинской декларации и был одобрен Независимым этическим комитетом центра. Номер протокола 01-04/18. Выборка пациентов для участия в исследовании составила 100 человек. К основным методам исследования относятся КБА и сегментарная КА УЛВ с контролем достижения критериев изоляции ЛВ, имплантация петлевого регистратора ЭКГ для отслеживания рецидивов, эндомиокардиальная биопсия миокарда (1 кусочек из МПП, 2 кусочка из МЖП). забор и биобанкирование крови для последующего изучения уровней маркеров воспаления (СРБ, ФНО -альфа, ИЛ-1В, БСЖК), АкАТ, NTproBNP и белков системы протеолиза (ММП-1,3,9, ТФР – В1, ТИМП-1, ФРФ).

Анализ полученных данных позволил выявить ряд лабораторных и морфологических предикторов рецидивирования ФП после криобаллонной изоляции устьев ЛВ в целом и в соответствие с локализацией субстрата в устьях ЛВ или за их пределами.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота рецидивирования ФП с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 34,3% после первичной КБА УЛВ и 10,7% после повторной изоляции легочных вен без дополнительных воздействий.

2. Изученные маркеры воспаления и белки системы протеолиза не показали прогностической значимости в отношении предсказания рецидивов ФП после изоляции устьев легочных вен.

3. У пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ отмечалась статистически значимо более высокая концентрация NTproBNP, прогностически неблагоприятным значением обладала концентрация выше 504 пмоль\мл.

4. Предиктором рецидивирования ФП после изоляции ЛВ является вторая степень фиброза миокарда. Также с выявлением не-венозависимой ФП ассоциирована инфильтрация лимфоцитами эндокарда межжелудочковой перегородки.

5. Пациенты с рецидивированием ФП после катетерной изоляции ЛВ имели достоверно более высокие титры нтител к антигенам кардиомиоцитов и более низкий титр антител к антигенам волокон проводящей системе сердца.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается репрезентативностью выборки пациентов, применением современного диагностического медицинского оборудования, использованием общепризнанных корректных методов статического анализа.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, четко аргументированы и логически вытекают

из анализа полученных результатов, соответствующих целям и задачам исследования.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 21 сентября 2023 г., протокол № 68/1.

Личный вклад автора

Автор являлся непосредственным участником на этапе отбора пациентов в исследование, курации пациента в стационаре в периоперационном периоде. Проводилась подготовка образцов биоптатов для морфологического анализа. Автором сформирована база данных, проведено 12-месячное наблюдение за пациентами, включавшее программирование и анализ данных петлевых регистраторов ЭКГ. Подготовлены статьи и тезисы, которые опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них 6 статьи, 1 тезис: 4 статьи представлены в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК, 2 статьи представлены в международном журнале.

Сведения о внедрении результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу на амбулаторном и госпитальном этапах ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 74 источника. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ФП и значимость проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) - самый часто встречающийся вид нарушений ритма сердца в популяции, с распространенностью 0,9% среди населения в целом. В мире ФП зафиксирована более чем у 30 млн человек с 2010 года.

Риск развития ФП в течение жизни составляет 1 к 4 для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше. Риски иметь ФП высоки (1 из 6), даже при отсутствии в анамнезе застойной сердечной недостаточности или инфаркта миокарда.[49]

В США в 2010 г. у 1,2 млн человек впервые была диагностирована ФП. Прогнозируется, что к 2030 г. это число увеличится до 2,6 млн человек в год. [70]. Этот рост в значительной степени объясняется повышением выявления заболевания, старением населения и увеличением выживаемости пациентов с сопутствующими патологиями, связанными с развитием ФП[7, 67]. Она независимо связана с повышенной смертностью и неблагоприятно влияет на качество жизни из-за нарушения когнитивной функции и симптомов, связанных с ФП (например, сердцебиения, утомляемости, и одышки)[33].

С точки зрения физиологии, значимость ФП заключается в изменении сердечного цикла. Роль предсердной систолы в здоровом, нормально работающем сердце заключается в увеличении на 10 до 20% количества поступающей в желудочек крови и, соответственно, выброса желудочка. В функциональном плане – предсердие является «резервуаром» для крови, которая в дальнейшем попадает в желудочек при открытии атриовентрикулярных клапанов во время систолы предсердий. Прекращение упорядоченной работы предсердий и нерегулярность их сокращений, что происходит при ФП, могут негативно сказаться на выбросе желудочков и привести к снижению качества жизни и возрастанию смертности.

ФП – значимая социально-экономическая проблема, существенно влияющая на ресурсы здравоохранения. Это связано, в том числе, с тем, что ФП – лидирующая среди нарушений ритма сердца причина госпитализации [33] и кардиоэмболического инсульта [10]

В связи с этим вопрос восстановления и поддержания синусового ритма остается важной целью в терапии ФП и непрерывно изучается на протяжении многих лет. Несмотря на применение всех доступных в настоящее время методов (электрическая кардиоверсия, хирургическая изоляция фибрилляторной активности (операция Maze) или катетерная модификация, операция Лабиринт, антиаритмическая терапия), рецидивирование ФП происходит у существенной части пациентов в течение 1 года после того или иного метода лечения [54].

Социально-экономическая значимость проблемы ФП создает необходимость разработки эффективных методов профилактики, выделения клинических критериев и провоцирующих факторов и поиска работающих методов лечения. Однако, несмотря на длительное изучение аритмогенеза, до конца не удалось сформулировать конкретные причины, пусковые факторы, устранение которых помогло бы предотвратить возникновение и прогрессирование заболевания. В настоящее время очевиден лишь сложный и многофакторный генез ФП, при этом клиническое разнообразие пациентов с ФП не позволяет очертить характерную группу пациентов: заболевание распространено в том числе и среди молодых людей без наличия очевидных сопутствующих заболеваний.

В настоящее время существует несколько ведущих теорий, стремящихся объяснить генез ФП. Суть данных теорий изложена ниже.

1.2. Механизм фибрилляции предсердий

1.2.1. Электрофизиологические основы механизма ФП

Первая ЭКГ с ФП была зарегистрирована в 1906 году [63] в попытках изучить природу нерегулярного пульса и сердцебиения, которое описывалось в ме-

дицинской литературе еще с 16 века под самыми разными терминами – «упорное сердцебиение» (*palpitatio rebellis*), «*delirium cordis*», «*pulsus irregularis perpetuus*», «*ataxia of the pulse*» [25]

После 1906 года последовали десятки лет, в течение которых проводилось множество работ по выявлению одной конкретной основной патологии, лежащей в основе ФП.

Несмотря на обилие полученных данных и безусловный разносторонний прогресс в изучении вопроса, единственное, что можно сказать с уверенностью даже в настоящее время - ФП имеет сложный, многофакторный патогенез. Тем не менее, удалось выделить несколько электрофизиологических механизмов, играющих роль в развитии фибрилляторной активности. Эти механизмы обычно делятся в литературе на две категории: фокусная эктопическая активность (то, что нужно для запуска ФП) и реентри (повторный вход импульса - то, что нужно для поддержания ФП) (рисунок 1).

Фокусная активность представляет собой патологически усиленное формирование импульса в отдельном кардиомиоците. В основе фокусной активности лежит повышенный автоматизм или триггерная активность. Механизм микро-реентри, также участвующий в патогенезе ФП, тоже в данном случае условно классифицируется как фокусная активность, поскольку из-за малого размера круга реентри (несколько кардиомиоцитов) стандартное электрофизиологическое картирование не позволяет провести различие между контурами повторного входа и фокусной активностью одной клетки.

Автоматизм – это способность сердечных клеток генерировать потенциалы действия. Все сердечные клетки обладают этим потенциалом, но в норме синоатриальный узел генерирует потенциалы действия с самой высокой частотой и, следовательно, подавляет автоматизм других клеток. Однако некоторые состояния (например, гипокалиемия, гипоксия) могут вызывать аномальный автоматизм, изменяя мембранный потенциал покоя клетки, приближая его к порогу деполяризации.

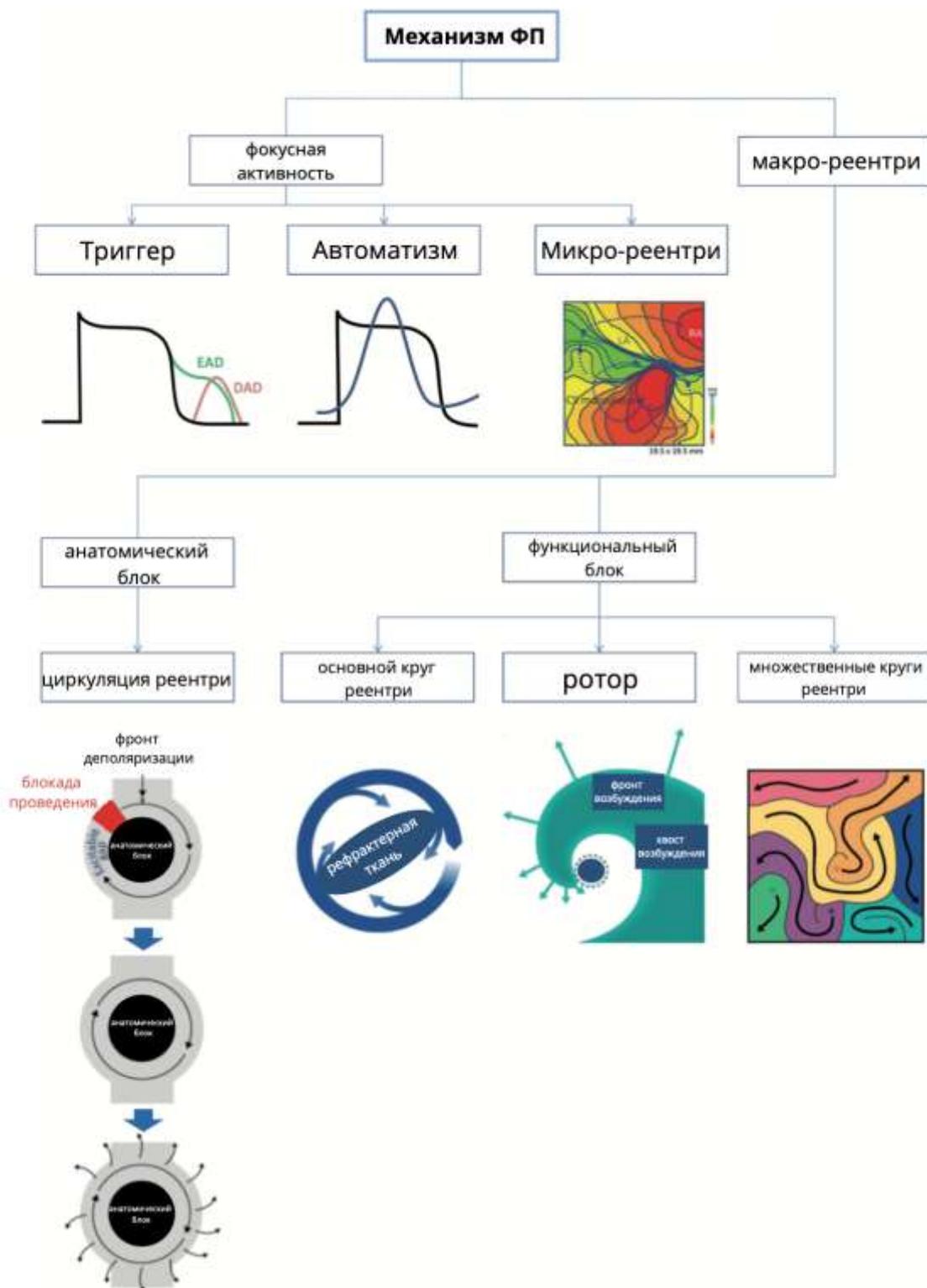


Рисунок 1 – Электрофизиологические механизмы, лежащие в основе ФП

Повышенная триггерная активность возникает, если клеточная мембрана электрически нестабильна из-за колебаний после полной реполяризации нормального потенциала действия. Это может вызвать постдеполяризацию, происходя-

щую либо во время фазы реполяризации (ранняя постдеполяризация), либо после фазы реполяризации (отсроченная постдеполяризация). Постдеполяризация может спровоцировать новые потенциалы действия и деполяризации в других клетках и, таким образом, инициировать устойчивую тахикардию.

1.2.2. Роль теории эктопической активности муфт легочных вен в развитии ФП

Значительный прорыв в понимании патогенеза ФП произошел к концу XX века, когда в 1998г была показана важная роль фокусной активности муфт ЛВ и их пусковой роли в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей форм ФП [31] (рисунок 2). На основании вышесказанного, последовал вывод, что изоляция легочных вен может остановить индукцию ФП. Эта работа Haïssaguerre M и соавторов стала основополагающей для построения дальнейших теорий о возможности катетерного лечения ФП путем изоляции устьев ЛВ.

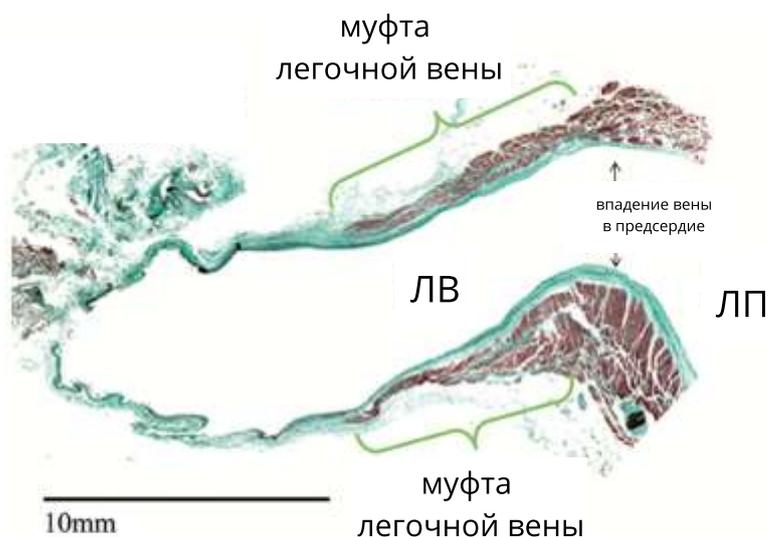


Рисунок 2 – Анатомия строения муфты легочной вены. ЛВ – легочная вена. ЛП – левое предсердие

Предполагается, что эктопическая активность в этой анатомической области может быть вызвана «вплетением» миокарда левого предсердия в легочные вены,

с формированием так называемых муфт ЛВ. Известно, что скорость проводимости в ЛВ медленнее, чем в окружающей ткани предсердия [56]. Такой анатомический переход от эндокарда левого предсердия к эндотелию ЛВ может формировать структурную гетерогенность и проаритмогенную среду в результате слияния двух типов тканей с различными электрофизиологическими свойствами[35].

Исходя из теории эктопической активности муфт ЛВ были предложены различные хирургические, в т.ч.. катетерные методы лечения ФП. Долгое время методы, основанные на электрической изоляции муфт ЛВ – то есть, радиочастотная или криобаллонная изоляция устьев ЛВ - считались наиболее эффективными в лечении ФП. Действительно, данные рандомизированных исследований и мета-анализов показывали, что радиочастотная изоляция ЛВ в качестве терапии первой линии является более эффективным методом удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП в сравнении с медикаментозным лечением[32]

И несмотря на то, что более поздние исследования, в частности, SABANA[57], продемонстрировали равную эффективность хирургического и медикаментозного лечения, значимость и уместность катетерной изоляции в лечении пациентов с ФП не вызывает сомнения в виду своей высокой эффективности. Однако, несмотря на достигнутый прогресс и верификацию важной роли эктопической активности ЛВ, одна лишь эта теория не охватывает в полной мере причин появления клеток с патологической электрической функцией в миокарде предсердия[3].

1.2.3. Роль кардиологических заболеваний в развитии ФП

В процессе изучения дополнительных факторов, ведущих к возникновению ФП, быстро стало понятно, что клинические условия, в которых наблюдается ФП, включают в себя заболевания сердца, связанные с повышением давления в левом

предсердия (рисунок 3). Так, наиболее распространенным фактором риска развития ФП в общей популяции является артериальная гипертензия. У таких пациентов гипертрофия левого желудочка с последующим увеличением левого предсердия создает анатомическую основу для ФП – ремоделирование предсердного миокарда [59]. Активация ренин-ангиотензиновой системы способствует возникновению ФП у пациентов с гипертензией; в рандомизированных контролируемых исследованиях лечение пациентов с гипертензией или гипертрофией ЛЖ препаратами, которые ингибируют ренин-ангиотензиновую систему, облегчает бремя ФП.[64]. Поражение митрального или аортального клапанов, систолическая дисфункция ЛЖ также могут вызывать устойчивое повышение давления в левом желудочке, создавая благоприятную почву для генеза фибрилляторной активности.

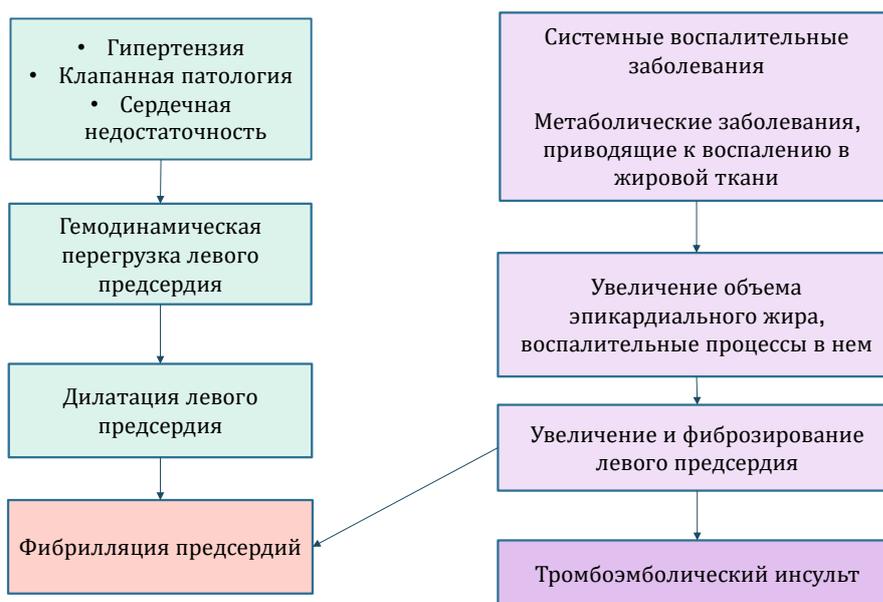


Рисунок 3 – Участие коморбидных состояний в патогенезе ФП

Однако наблюдения последних нескольких десятилетий демонстрируют, что многие пациенты с ФП не имеют признаков заболеваний, вызывающих гемодинамическую перегрузку левого предсердия. Эхокардиография у таких пациентов, как правило, не выявляет признаков значимых аномалий клапанов, дилатации, гипертрофии или нарушения систолической функции левого желудочка. У

этих пациентов визуализация сердца обычно выявляет нарушения структуры или функции предсердий, особенно левого предсердия, например его увеличение, нарушение наполнения, а также функции резервуара [34]. Нарушения структуры ЛП предсказывают развитие ФП независимо от наличия в анамнезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда [69]

Таким образом сформировалась концепция, что у этих пациентов есть миопатия предсердий, и ее наиболее клинически очевидным проявлением является ФП.

1.3. Концепция предсердной кардиомиопатии (заболевание предсердий) и ее роль в поддержании ФП

Общие данные

Накапливающиеся современные данные о ФП все больше сводятся к выводу о том, что целесообразно рассматривать ФП как часть, или одно из проявлений заболевания предсердий, так называемой атриопатии, а не как самостоятельное, отдельное заболевание [21]

Можно заметить, что уже в клинических рекомендациях 2020 года по ведению пациентов с ФП авторы отказались от термина «lone AF» (идиопатическая, изолированная ФП), объяснив это тем, что даже если у пациента отсутствуют очевидные клинические факторы, приведшие к возникновению ФП, это не значит что их нет, и провоцировать и поддерживать аритмию могут заболевания и процессы, которые пока не проявились клинически[33]

Хотя первое упоминание термина «предсердная миопатия» произошло в контексте описания структурного ремоделирования предсердия именно вследствие ФП, далее появилось множество работ, подтверждающих более сложную взаимосвязь между ФП и изменениями предсердного миокарда, в частности, и об

обратной последовательности этих изменений: сначала атриопатия, потом – ФП. [74]

Концепция формирования болезни предсердий заключается в том, что под влиянием различных пусковых факторов (естественное старение, кардиометаболические факторы риска и заболевания, генетическая предрасположенность, активирующие патогенетические механизмы, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, фиброз, растяжение предсердий) развивается субклиническое заболевание предсердий. Оно характеризуется структурными, электрическими и функциональными изменениями, также называемым ремоделированием предсердий. В дальнейшем это состояние под продолжающимся влиянием провоцирующих факторов прогрессирует до явных клинических проявлений заболевания, в том числе - ФП (рисунок 4). [21]

Действительно, анатомические или структурные изменения, в частности – фиброз, играют значимую роль в патогенезе ФП за счет достижения эффекта гетерогенности предсердного миокарда, и тем самым способствуя формированию множества субстратов для ре-ентри[41]

Научный интерес к теории, постепенно прогрессирующей атриомиопатии связан с гипотезой о том, что выявление субклинического поражения предсердий позволит предпринять меры и предотвратить прогрессирование перестройки миокарда предсердий и исход атриопатии в ФП. Предполагается, что обнаружение субклинического заболевания предсердий с помощью визуализации, биомаркеров и других методов даст окно возможностей для вмешательств, которые потенциально могут позволить обратить вспять субклиническое заболевание. [21]

Какие процессы лежат в основе развития предсердной миопатии на клеточном уровне?



Рисунок 4 – Концепция формирования предсердной миопатии

Структурное ремоделирование

Считается, что структурное ремоделирование предсердного миокарда – процесс, неотъемлемо сопровождающий ФП: сначала перестройка свойств миокарда является следствием ФП, а впоследствии – уже субстратом для ее поддержания и закручивания порочного круга «ФП порождает ФП». Хорошо известно,

что размер левого предсердия, его деформация и степень изменения структуры предсердного миокарда взаимосвязаны с клинической формой ФП, прогнозами по способности удерживать синусовый ритм, прогнозами по эффективности лечения. Не зря переднее-задний размер левого предсердия – один из ключевых параметров, используемых в клинической практике для оценки потенциальной эффективности лечения (как медикаментозного, так и оперативного).

На клеточном уровне известно, что замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами является ключевым механизмом структурного изменения при ФП, что было неоднократно показано в гистологических (биопсийных и аутопсийных) исследованиях. [26] Замечено, что степень выраженности фиброза зависит от бремени аритмии. В исследовании Suman S. Kuppahally et al, посвященном изучению структурных изменений предсердного миокарда с помощью МРТ и ЭХОКГ, у пациентов с персистирующей ФП выявлен больший объем фиброза левого предсердия по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП (22,17% против 14,9%, $P=0,04$) [42].

В исследовании случай-контроль с участием 118 пациентов была проанализирована гипотеза о том, что экспрессия основных белков внеклеточного матрикса, который составляет основу для фиброза, в ткани левого предсердия различается у пациентов с синусовым ритмом, изолированной ФП и ФП на фоне порока митрального клапана. Основными компонентами внеклеточного матрикса являются коллаген I, коллаген III и фибронектин. Было выявлено, что концентрация белков повышена у больных с ФП (при всех формах) по сравнению с пациентами с синусовым ритмом: коллаген I [1,15 (0,11) против 0,45 (0,28) соответственно; $p=0,002$], коллагена III [0,74 (0,05) против 0,46 (0,11); $p=0,002$], и фибронектин [0,88 (0,06) против 0,62 (0,13); $p=0,08$] по сравнению с синусовым ритмом [0,56 (0,28); оба $p=0,01$] [14]

Таким образом, действительно, существует достаточно убедительных доказательств того, что фиброз является гистологической основой структурного ремоделирования. Однако вопрос, что именно приводит к инициации фиброзирования миокарда, изучается и представляется весьма актуальным. Какие именно процес-

сы запускают вышеописанные изменения? Длительное время известна роль различных сердечно-сосудистых и соматических заболеваний в этом процессе, таких как гипертоническая болезнь, ишемия миокарда, апноэ сна, ожирение, сахарный диабет и т.д. Часть из этих состояний оказывает прямое механическое влияние – как, например, растяжение стенок предсердия при гипертонии, а другая часть – посредством запуска различных клеточных метаболических процессов. В последние годы как никогда ранее активно изучается именно это влияние и проводятся множественные попытки верифицировать маркеры этого процесса. В частности, стремительно изучается роль воспаления в генезе структурного ремоделирования и проводятся попытки выявить маркеры воспаления, сопровождающие эти метаморфозы. Подробнее об этом информация приводится в главе «маркеры воспаления».

Электрическое ремоделирование

Различные медиаторы воспаления влияют на ионные токи в каналах и АТФ-регулируемых помпах, тем самым могут приводить к перегрузке кардиомиоцитов ионами Са, что является ключевым звеном в инициации ФП.

Суммарно эти эффекты можно представить себе на примере снижения амплитуды и повышении частоты f_f волн как на поверхностной ЭКГ, так и в ходе электрофизиологического исследования (регистрация низкоамплитудных хаотичных предсердных потенциалов), что является объективным негативным предиктором относительно удержания синусового ритма после проведения кардиоверсии. Воспаление не только влияет на электрическую активность клетки, но и на передачу импульса к соседней клетке.

Далее подробнее изложены представления о роли воспаления в патогенезе ФП и механизмы, участвующие в развитии структурного и электрического ремоделирования предсердий у пациентов с ФП на фоне воспаления.

Теория воспаления как фактора развития предсердной кардиомиопатии и ФП

Накопленные сведения о взаимосвязи ФП с воспалительными заболеваниями

Связь ФП с воспалительными заболеваниями замечается регулярно врачами-клиницистами в рутинной практике и подтверждена множеством научных работ.

В обзорной статье 2020 года [15] освещено несколько исследований, посвященных верификации взаимосвязи сепсиса и ФП. Так, в обсервационном исследовании [71] программы Medicare в США Walkey et al. исследовали 138 722 выживших после сепсиса и отметили, что 24% из них были с ФП при поступлении, в т.ч. у 7% она была впервые выявлена. Пациенты с впервые развившейся ФП и сепсисом имели значительно более высокий 5-летний риск госпитализации по поводу новых пароксизмов ФП [1,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–1,34], риск развития ишемического инсульта (ОР 1,22; 95% ДИ 1,10–1,36) и смерти (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07). Более того, в течение 1 года после госпитализации у 44,2% пациентов ФП была зарегистрирована повторно (следовательно, ФП является устойчивой/рецидивирующей) по сравнению с 7,7% пациентов без ФП. Эти данные подтверждают гипотезу, предполагающую, что впервые возникшая ФП на фоне сепсиса не должна рассматриваться просто как временное явление, которое исчезает после лечения возбудителя инфекции, а воспаление, ставшее триггером для возникновения ФП, может рассматриваться как условие для поддержания дальнейшего прогрессирования заболевания.

В 2020 году опубликованы результаты крупного исследования в дании, проведенного на базе общенационального датского регистра. [11]. Авторы сопоставили 1-летние исходы у пациентов с сепсисом с манифестацией фп во время острого воспалительного процесса и без фп. Было включено 30 304 пациента с инфекцией и фп и 90 912 пациентов с инфекцией без фп, которые были

сопоставимы по возрасту (медиана 79 лет), полу (47,6% мужчин), типу инфекции и годам госпитализации (1996–2016 гг.). Было обнаружено, что пациенты с сепсисом и фп (по сравнению с сепсисом без фп) имели значительно более высокий 1-летний абсолютный риск возникновения повторной фп (36,4% против 1,94%; скорректированный *ор* 25,98, 95% *ди* 24,64–27,39), тромбоэмболических осложнений. (7,6% против 4,4%; скорректированный *ор* 1,91, 95% *ди* 1,81–2,02) и смерти (скорректированный *ор* 1,52; 95% *ди* 1,48–1,56). Эти результаты оставались в высокой степени последовательными в ряде различных анализов чувствительности.

Помимо того, при анализе выявлены различия по частоте возникновения фп в зависимости от вида инфекции: самые высокие риски наблюдались у пациентов с пневмонией, в то время как наибольший риск тромбоэмболических осложнений был выявлен у пациентов с кишечными инфекциями. Влияние типа инфекции на риск фп труднее объяснить. Это может быть обусловлено (частично) различиями в профилях цитокинов и ремоделированием предсердий в зависимости от типа, продолжительности и тяжести инфекции.

Как можно рационально объяснить эту постоянно наблюдаемую связь между сепсисом и ФП? Ответ может в значительной степени относиться к связанному с ним системному воспалительному ответу, который является общим для всех видов сепсиса. Системные воспалительные заболевания могут вызвать повреждение эндотелия сосудов, участвующих в кровоснабжении миокарда, что приводит к нарушению микроциркуляции, и, следовательно, к фиброзу миокарда. [59]

Системный воспалительный ответ, аналогичный таковому при острых септических состояниях, сопровождается многие другие хронические заболевания, оказывая схожие эффекты на риск манифестации ФП в будущем. Так, хорошо известно, что системные воспалительные, в том числе аутоиммунные заболевания сопровождаются повреждением миокарда левого предсердия и повышают риск возникновения ФП. Например, ревматоидный артрит сопровождается увеличением частоты развития ФП на 40% [48]. Этот риск остается явным даже после поправок на традиционные факторы риска развития ФП (например, гипертоническая

болезнь). Наблюдается увеличение частоты ФП на 40% у пациентов с псориазом [62]. При обоих заболеваниях на ЭКГ выявлялись изменения, соответствующие нарушению электрической активации в предсердиях с признаками электромеханической задержки и замедления проведения. Кардио-визуализирующие методики подтверждают наличие значительных отклонений в геометрии и характеристиках наполнения предсердий, что согласуется с распространением системного воспалительного процесса на стенку предсердия. Аналогичным образом частота и распространенность ФП повышаются при системном склерозе, системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите, воспалительных заболеваниях кишечника и хронических легочных заболеваниях, таких как бронхиальная астма [17, 18, 20, 52]

Помимо системных воспалительных процессов, в патогенезе ФП изучена роль широкого спектра метаболических нарушений, которые характеризуются воспалением жировой ткани. Ожирение резко увеличивает частоту и распространенность ФП на 49% в общей популяции, причем вероятность растет в прямой пропорциональности к увеличению индекса массы тела [72]. Выявлено значительное снижение количества эпизодов ФП в результате снижения веса после бариатрических операций. Состояние системного воспаления или воспаления жировой ткани могут вызывать трансформационные изменения в эпикардальном жире, тем самым увеличивая его массу и изменяя клеточные процессы, приводя к провоспалительным реакциям [58]. Поскольку эпикард и миокард объединены беспрепятственной микроциркуляцией, любые биологически-активные вещества, провоспалительные агенты из эпикардальной жировой ткани легко проникают в миокард и приводят к развитию воспалительных процессов уже в кардиомиоцитах. В частности, секреция провоспалительных адипоцитокинов (например, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 1- β , интерлейкина-6) из дисфункционального эпикардального жирового депо может вызывать микроциркуляторное повреждение и фиброз в подлежащем прилегающем миокарде, особенно в миокарде предсердий. [8, 55]

Таким образом, увеличения объема эпикардального жира и протекающие в нем воспалительные процессы, тесно связаны с анатомическими и патофизиологическими причинами ФП в прилегающих отделах миокарда. Говоря о метаболических заболеваниях, следует отметить, что сахарный диабет 2 типа также ассоциирован с повышением риска развития ФП, степень ассоциации пропорциональна степени плохого гликемического контроля [37]. Описаны и другие состояния, сопровождающиеся воспалением жировой ткани и инсулинорезистентностью и связанные с повышенным риском развития ФП: метаболический синдром, неалкогольная болезнь печени [39, 43] а также гормональные заболевания, которые способствуют образованию жировой ткани (адипогенезу) и ее дисфункции (например, гипотиреоз и первичный гиперальдостеронизм)[12, 53]. Каждое из этих заболеваний сопровождается высокой распространенностью изменений геометрии и функции левого предсердия при неинвазивной визуализации, обычно в виде дилатации левого предсердия, фиброзом или аномальной динамикой наполнения, причем тяжесть и степень этих отклонений часто пропорциональна величине метаболического нарушения или системного воспаления.

Гистологические изменения предсердного миокарда у пациентов с ФП

У пациентов с идиопатической формой ФП патологоанатомические исследования показали наличие лимфоноуклеарной инфильтрации и очагов некроза в миокарде предсердий [26], которые отсутствовали у лиц без анамнеза аритмии.

Увеличенное количество молекул, считающихся провоспалительными, было описано при анализе биоптатов миокарда предсердий пациентов с ФП, что позволяет рассматривать предсердный миокард как источник повышенного уровня этих молекул в крови. В другой работе Frustaci A. и соавт. было выполнено 146 биопсий миокарда предсердий (эндомиокардиально и хирургическим способом) у пациентов с ФП и различными сопутствующими заболеваниями[19]. Среди общей выборки исследования также были включены 23 пациента с идиопатической ФП. У 66% пациентов были выявлены признаки миокардита, у 20% - изменения по ти-

пу кардиомиопатии (гипертрофия кардиомиоцитов, вакуолярная дегенерация кардиомиоцитов предсердий, что при электронной микроскопии выглядит как обширный миофибролиз), у 14% - фиброз.

Отдельно стоит отметить более ранние исследования Frustaci A. и соавт., в которых были исследованы пациенты с изолированной ФП. На выборке изучался предсердный гистологический субстрат ФП и сопоставлялся с изменениями в биоптатах правого и левого желудочков у пациентов с ФП, устойчивой к стандартной антиаритмической терапии. У всех пациентов предсердная биопсия выявила отклонения от нормы, но гистологические находки варьировали, в 66% пациентов изменения соответствовали диагнозу миокардит, у 17% пациентов - кардиомиопатии невоспалительного генеза, еще у 17% - очаговый фиброз, который, возможно, явился исходом токсического или воспалительного процесса. Гистологические изменения при эндокардиальной бивентрикулярной биопсии выявлялись лишь в 25% случаев и подтверждали изменения, обнаруженные в биоптатах из предсердий [27]. По мнению автора, в независимости от происхождения, воспалительный процесс в предсердном миокарде, с высокой степенью вероятности является главной причиной предсердной тахикардии, персистирующей ФП и идиопатической ФП.

Маркеры воспаления

Одним из клинических, прикладных выводов, следующих из описанной выше теории предсердной миопатии, является необходимость верификации неких маркеров, признаков, которые позволяли бы выявить изменения предсердий еще на стадии субклинического поражения и, возможно, предотвратить дальнейшее прогрессирование атриопатии и, соответственно, ФП. Выявление лабораторных маркеров наличия и степени атриопатии сделает возможным внедрение более тщательного и обоснованного отбора пациентов для катетерного лечения, у которых ведущая роль в патогенезе ФП принадлежит фокусной активности устьев ЛВ.

Биоактивные молекулы были определены как потенциальный «участник» рецидивирования ФП. По результатам исследований широкий спектр провоспалительных состояний и циркулирующих медиаторов воспаления был связан с увеличением заболеваемости ФП. [15] Он включает в себя белки и цитокины, которые влияют на изменение электрических процессов в предсердных кардиомиоцитах, структурной организации предсердного внеклеточного матрикса, и которые в целом ассоциированы с воспалением.

Изначально роль воспаления в патогенезе возникновения и рецидивирования ФП стала изучаться благодаря статьям, в которых было описано, что у пациентов с ФП регистрируется повышенный уровень СРБ в крови. Было продемонстрировано что высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), интерлейкин (IL)-6, IL-8 и фактор некроза опухоли (TNF)- α были связаны с увеличением заболеваемости ФП [15]

При этом отмечено, что еще более высокий уровень СРБ отмечался у пациентов с рецидивированием ФП после терапии [36]

Несколько проспективных эпидемиологических исследований различных маркеров воспаления также подтвердили, что воспаление увеличивает риск ФП. Например, в большой когорте исследования Women's Health Study, включавшей 25 883 женщин, биомаркеры воспаления, включая СРБ, молекулу межклеточной адгезии-1 и фибриноген, были независимо связаны с увеличением частоты ФП у изначально здоровых женщин среднего возраста во время лечения в течение медианы наблюдения 14,4 года, после учета традиционных факторов риска.[22] В другом крупном когортном исследовании с участием 47 000 человек повышенные уровни СРБ в плазме были достоверно связаны с увеличением частоты ФП.[51]

Более того, исследования демонстрируют что воспаление может не только провоцировать манифестацию ФП, но и способствовать ее прогрессированию, рецидивированию. Об этом свидетельствует наблюдение, что уровни СРБ выше у пациентов, у которых осталась ФП, по сравнению с пациентами, у которых восстановился синусовый ритм.[9]

В множестве других работ также описана немалая роль количества биологически активных молекул как предикторов рецидивирования ФП после восстановления синусового ритма.

Если посмотреть на этот процесс с обратной стороны и предположить что ФП сама по себе приводит к воспалению, то окажется, что у пациентов с анамнезом ФП повышение медиаторов воспаления будет отчетливо превалировать в группе непрерывного рецидивирования аритмии в сравнении с пациентами на синусовом ритме[28]. Также следует отметить, что восстановление синусового ритма (в результате кардиоверсии или радиочастотной аблации) приводит к постепенному снижению уровня СРБ в сравнении с исходным значением, в то время как уровень СРБ не снижается у пациентов с ранним рецидивированием аритмии[28]. В экспериментальной модели на животных непрерывная сверхчастая стимуляция предсердий приводила к повышению уровня СРБ и индуцируемости ФП, а параллельное назначение глюкокортикостероидов нивелировало эти эффекты[66].

Медиаторы воспаления, показатели системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста.

Во многих работах, помимо всего прочего, отдельное место для изучения выделяется факторам роста и показателям системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста. В отечественном исследовании Р.Е. Баталова и соавторов, у 87 пациентов определялись следующие показатели: матриксная металлопротеиназа -1, 3 и 9 типов, трансформирующий фактор роста – бета 1, тканевой ингибитор матриксной протеиназы – 1, и фактор роста фибробластов. Авторы сравнили данные показатели между группой здоровых добровольцев и пациентами с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма, пациенты с различным бременем аритмии), которым было выполнена катетерная изоляция ЛВ. Авторы установили, что концентрация ММП-1, ТИМП-1, ФРФ повышена вне зависимости от формы ФП, а повышение концентрации ММП-3 выявлялось у пациентов с

длительной персистенцией ФП. Более того, в выводах авторы отмечают, что увеличение концентрации ММП-1 более 1.93 нг/мл является предиктором рецидива ФП после РЧА (HR – 1,009;p-0,051)[6].

По мнению авторов, результаты, касающиеся металлопротеиназ и ФРФ, могут свидетельствовать о повышении активности фибробластических процессов, особенно у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией, так как у них определялось увеличенное отношение ММП-1 к ТИМП-1.

Эту гипотезу подтверждают и результаты других исследований. Так, было показано, что ФНО α активирует миофибробласты и их секрецию ММП2 и ММП9, что в свою очередь активирует продукцию коллагена[47], а введение АТ к ФНО ингибирует данный процесс[44].

Схожий эффект наблюдался при введении кромолина (стабилизатора тучных клеток) и антител к рецептору PGDF, которые замедляли экспрессию и пролиферацию коллагена в фибробластах[45]. При этом было выявлено, что селективное ингибирование PGDF приводит к селективному ингибированию фиброза в предсердиях в сравнении с желудочками, и снижению восприимчивости миокарда к фибрилляции[16]. Роль остальных медиаторов воспаления в генезе ремоделирования недостаточно изучена, однако повышение СРБ, HSP27 и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением левого предсердия[50, 61].

Антимиокардиальные антитела

В ряде работ, целью которых являлся поиск неинвазивных маркеров, демонстрирующих развитие воспалительных процессов в миокарде и повреждение кардиомиоцитов, изучалась роль анtimiокардиальных антител, определяемых в сыворотке крови.

Так, в отечественном исследовании Осиповой Ю.В., Благовой О.В. и других соавторов проводилась оценка значимости роли анtimiокардиальных антител в диагностике миокардита у пациентов с идиопатическими аритмиями, дилатационной кардиомиопатией. Исследовалась панель антител к антигенам: эндотелия,

кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца и антинуклеарный фактор с антигеном сердца быка. При сопоставлении полученных титров антител с результатами биопсии миокарда (активный/пограничный миокардит выявлялся у 71,6% пациентов с аритмиями и ДКМП) авторы продемонстрировали диагностическую значимость антимиокардиальных антител в диагностике миокардита, чувствительность метода составила 84,9%, прогностическая ценность положительного результата – 69,7%, отрицательного – 63,6%. Максимальной специфичностью обладало выявление антител к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160-1:320. При этом диагностическая значимость описана для совокупности всех антикардиальных антител. [13]

В другом исследовании описана связь этой же панели антител с кардиотропными вирусными инфекциями – такими как герпесвирусы, респираторные вирусы. Авторы выдвинули гипотезу о том, что вероятным механизмом повреждения миокарда при инфекционных процессах может являться воздействие неспецифических и специфических антител, что приводит к разрушению структур кардиомиоцита. Результаты работы демонстрируют, что положительные титры антикардиальных антител (более 1:160) выявлены более чем в половине случаев как при ОРВИ, так и при инфицировании герпес-вирусом, а в 18% случаев при герпесвирусе и в 4; [1]

Заключение

Изучение вопроса ФП созвучно с цитатой Альберта Эйнштейна «The more I learn, the more I realize how much I don't know», переводящейся как «Чем больше я узнаю, тем больше я понимаю, как много я не знаю». Действительно, патогенез ФП настолько сложен и многогранен, что, открывая новые его звенья, ученые убеждаются в необходимости изучения все новых и новых нюансов. Однако экономическая, социальная и клиническая значимость ФП настолько высока, что действительно требует от врачей и исследователей непрерывного изучения и выделения новых точек приложения для терапии этой когорты пациентов.

Открытие Haïssaguerre M. и соавторов, выявивших и доказавших роль устьев легочных вен в патогенезе ФП, стало настоящим прорывом в изучении заболевания и позволило улучшить качество жизни и прогноз сотен тысяч пациентов с ФП. Однако из обзора литературы очевидно, что устья ЛВ– далеко не единственное звено в патогенезе ФП, и что атриопатия (в частности, являющаяся результатом воспалительных изменений) – важное составляющее процесса. С точки зрения фундаментальной кардиологии накоплено уже немало тому доказательств. Но клинически мы по-прежнему нуждаемся в выделении, верификации неких критериев, которые позволили бы более точно сепарировать пациентов, у которых ведущая роль в возникновении ФП принадлежит триггерной активности легочных вен, и, наоборот, у которых изменения предсердного миокарда формируют более значимый аритмогенный субстрат. Подобные критерии позволят стратифицировать пациентов как потенциальных ответчиков на катетерное лечение ФП.

Данный вопрос является предметом изучения и нашего, настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристики исследования

Это одноцентровое, проспективное исследование, выполненное на базе национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины. Набор и наблюдение пациентов осуществлялись в 2017-2021 гг. Протокол исследования был разработан в соответствии с критериями Хельсинкской декларации и был одобрен Независимым этическим комитетом центра. Номер протокола 01-04/18.

Выборка пациентов для участия в исследовании составила 100 человек. Начало включения пациентов – 2017 год, окончание – 2019 год.

2.1.1. Критерии включения и исключения

Критерии включения соответствовали стандартным показаниям к катетерной аблации фибрилляции предсердий и были следующими:

- возраст старше 18 лет;
- пароксизмальная или персистирующая форма ФП;
- симптомность ФП по шкале EHRA 2b-4;
- согласие пациента на участие в исследовании.

2.1.2. Критерии исключения

- ранее выполнявшееся интервенционное/ хирургическое лечение ФП;

- переднезадний размер левого предсердия $> 5,0$ см;
- наличие тромба в полостях сердца;
- органическая патология митрального клапана (регургитация выше 3 и более степени, митральный стеноз);
- состояние после протезирования клапанов сердца;
- фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$;
- ХСН III и IV ФК по классификации NYHA;
- АВ блокада IIст. (тип 2) и АВ блокада IIIст.;
- транзиторная ишемическая атака (ТИА) головного мозга/ инсульт < 6 мес. до процедуры;
- нестабильная стенокардия/ инфаркт миокарда < 3 мес. процедуры;
- выполненная коронароангиопластика (ЧТКА) или маммарокоронарное/ аортокоронарное шунтирование (МКШ/АКШ) < 6 мес. процедуры;
- не поддающаяся коррегированию артериальная гипертензия (АГ);
- гипер- и гипотиреоз;
- ожирение 3 степени (ИМТ выше 36 кг/м^2);
- наличие тромбозов глубоких вен конечностей;
- известные аномалии развития ЛВ, ограничивающие проведение КБА;
- тяжелые онкологические заболевания;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность;
- отказ пациента от участия в исследовании/

2.1.3. Дизайн исследования

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 5, схема наблюдения пациентов – на рисунке 6.

В данной работе нами были введены и использовались следующие термины:

Венозависимая ФП: ФП, пусковой механизм которой локализуется в устьях ЛВ

Не-венозависимая ФП: ФП, субстрат для которой располагается вне устьев легочных вен, в миокарде левого предсердия.

До включения пациентов в исследование всем проводился общий и кардиологический осмотр (оценка кожных покровов, аускультация сердца, легких, измерение артериального давления, антропометрия), также проводился сбор анамнеза с изучением истории возникновения нарушений ритма сердца. Критерии включения и исключения оценивались на основании описанных в методах скрининговых лабораторных и инструментальных обследований, выполненных по месту жительства и предоставленных пациентом.

Всем включенным пациентам во время госпитализации в день операции или накануне проводился забор венозной крови с целью дальнейшего определения в ней уровня маркеров воспаления и антимиокардиальных антител. Забранный материал хранился в Биобанке НМИЦ ТПМ, в дальнейшем материал изымался из Биобанка для определения лабораторных показателей (для каждого пациента выполнялся анализ уровня маркеров воспаления сыворотки крови). При включении в исследование пациенты подписывали согласие на биобанкирование материала.

Далее всем пациентам проводилась первичная криобаллонная абляция (КБА) устьев легочных вен ЛП. В ходе операции до начала абляционного воздействия выполнялась биопсия МПП и МЖП, а также имплантация петлевого регистратора ЭКГ. После выписки из стационара за пациентами продолжалось наблюдение в течение 1 года после оперативного вмешательства с графиком визитов 3, 6, 12 месяцев. Во время визитов проводилось считывание информации с петлевого регистратора ЭКГ, анализ принимаемых препаратов (пациентам с низким риском тромбоэмболических осложнений через 3 мес после операции проводить отмена антикоагулянтной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям российского и европейского кардиологических обществ), определение показаний к повторной операции.

Формирование групп для наблюдения

По результатам годового наблюдения пациенты были разделены на тех, у кого возникали рецидивы аритмии после первичной операции (в том числе важным представлялось выявление бессимптомных рецидивов посредством анализа данных петлевого регистратора ЭКГ), и тех, у кого не было рецидивов. Полученные группы сопоставлялись по показателям анализов крови, биопсии, клинкоморфологическим характеристикам для оценки их предсказательной способности в отношении рецидива после стандартной первичной изоляции УЛВ.

Далее, группе пациентов с рецидивами выполнялось повторное эндокардиальное ЭФИ – для определения причины рецидивирования ФП. По результатам ЭФИ происходило либо выявление участков несостоятельности первичной изоляции устьев ЛВ, и в дальнейшем выполнялась сегментарная РЧА в данных местах, либо констатация субстрата аритмии за пределами устьев ЛВ (верификация не-венозависимой ФП). Пациенты, которым была выполнена повторная РЧА, вновь подвергались годовому наблюдению с прежним графиком визитов для верификации рецидивирования ФП после повторной операции. Наблюдение у повторно оперированных пациентов длилось до 1 года, либо до первого рецидива ФП вне слепого периода (срок 3 месяца после аблации). По результатам общего наблюдения пациенты были исходно разделены на 2 группы: пациенты без рецидивирования ФП после одной или двух операций катетерного лечения ФП и пациенты с рецидивированием ФП после двух вмешательств, либо констатации очага вне легочных вен в ходе повторного вмешательства. Полученные две группы сравнивались по лабораторным показателям и морфологическим параметрам.

Далее был проведен дополнительный анализ. Сравнивались три группы пациентов: 1 - пациенты с эффектом от первой процедуры; 2- пациенты с эффектом от 2-й процедуры; 3 – пациенты без эффекта (не-венозависимая ФП). Целью данного анализа являлось выделение показателей (лабораторных, морфологических), являющихся предикторами именно не-венозависимой ФП, а не рецидивирования ФП в целом (независимо от достигнутой изоляции вен).

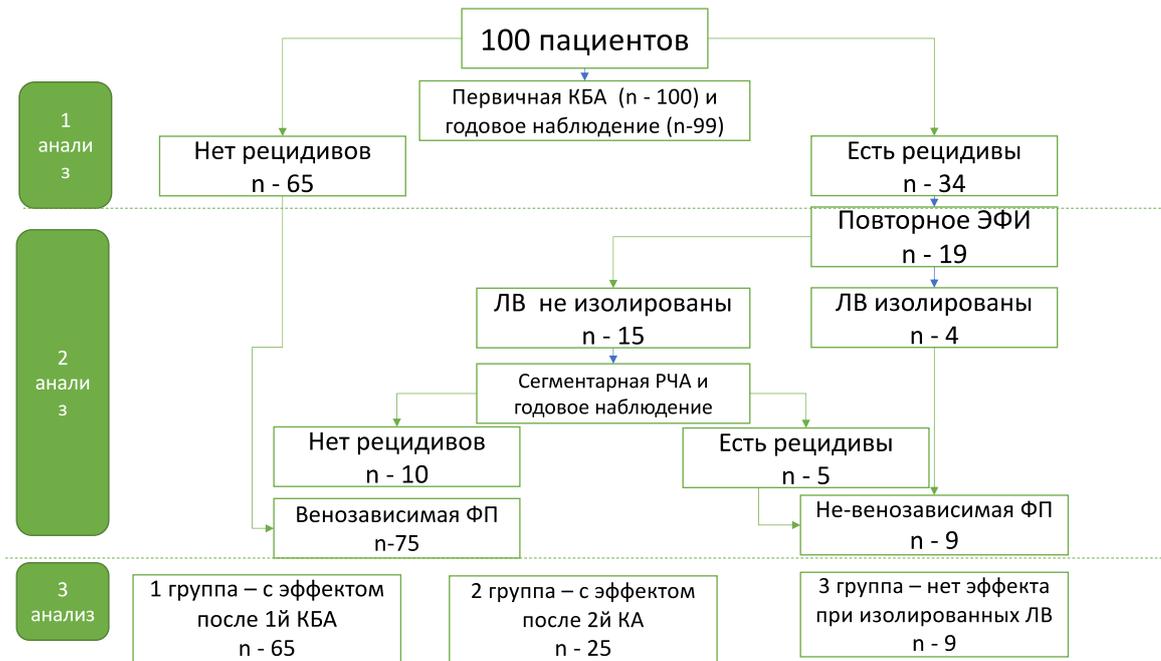


Рисунок 5 – Дизайн исследования

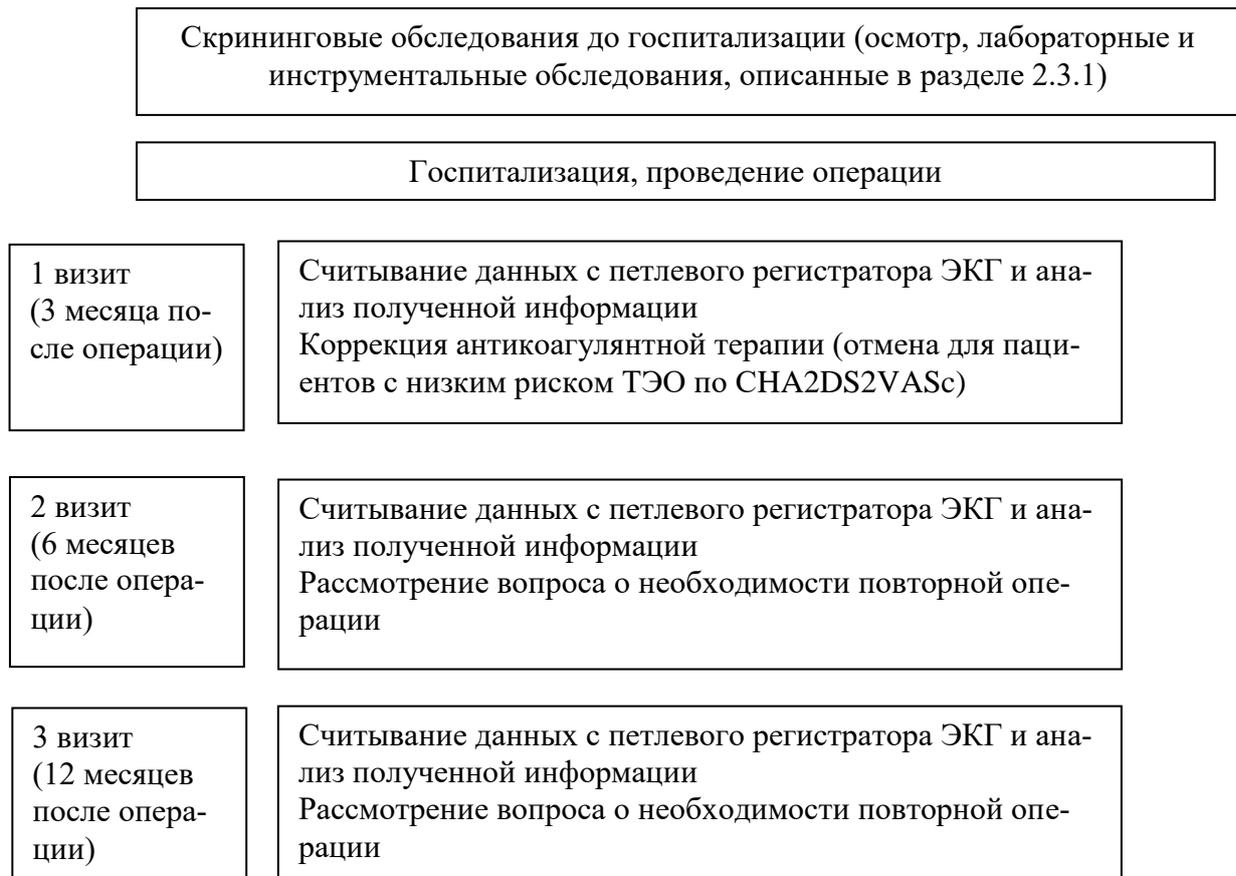


Рисунок 6 – Схема наблюдения пациентов

2.2. Клинико-демографические характеристики пациентов

Средний возраст включенных пациентов составил $58,0 \pm 9,4$ лет, возраст манифестации аритмии – $53,2 \pm 10,2$ лет. Большинство пациентов относились к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc – 2). Медиана длительности анамнеза ФП составила 4,5 года. Большинство пациентов имели высокую и очень высокую симптомность ФП (43 пациента – 2b класс по EHRA, 44 пациента – 3 класс по EHRA). Средний переднезадний размер ЛП составил $41,2 \pm 3,7$ мм. Гипертрофия миокарда левого желудочка более 14 мм отмечалась у 2 пациентов. 71 пациент имел контролируемую гипертоническую болезнь в анамнезе, 2 пациента – стабильную ишемическую болезнь сердца (клиническая картина стенокардии на момент включения в исследования отсутствовала), из них один пациент имел постинфарктный кардиосклероз. У 2 пациентов в анамнезе имело место острое нарушение мозгового кровообращения, у 5 – транзиторная ишемическая атака, 4 пациента имели контролируемый сахарный диабет 2 типа с достигнутым индивидуальным целевым уровнем гликозилированного гемоглобина, еще 4 – нарушение толерантности к глюкозе. Пятеро пациентов имели системные заболевания: миастения (1 пациент), псориаз (2 пациента), лимфогранулематоз в анамнезе и полихимиотерапия по этому поводу (20 лет назад) (1 пациент), подагра (1 пациент). Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики группы

Параметр	Значение
Возраст, лет M±SD	58,2±9,4
Возраст манифестации аритмии, лет M±SD	53,2±10,2
Длительность анамнеза фибрилляции предсердий, лет Me (ИКР)	4,5 (2-7)
Количество баллов по CHA ₂ DS ₂ VASc, Me (ИКР)	2 (1-3)
Количество баллов по HASBLED, Me (ИКР)	1(0- 2)
Индекс массы тела, Me (ИКР)	29,5 (27,5-32,2)

Переднезадний размер левого предсердия (мм), M±SD	41,20±3,73
Фракция выброса ЛЖ (%), Me (ИКР)	63 (60-66)
Конечный диастолический размер ЛЖ (мм), Me (ИКР)	51(48-55)
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	2 (2)
Женский пол, n (%)	42 (42)
Форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная n (%)	89 (89)
Симптомность по EHRA (%)	
– I класс	2
– IIa класс	11
– IIb класс	43
– III класс	44
Гипертоническая болезнь, n (%)	71 (71)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (2%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	5 (%)
Системные заболевания, n (%)	5 (5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (4)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	4 (4)

Примечание: M±SD – среднее значение со стандартным отклонением, Me-медиана, ИКР-интерквартильный размах, ЛЖ – левый желудочек, шкала HASBLED (**H**ypertension — гипертония; **A**bnormal renal/liver function – нарушение функции почек и печени; **S**troke — инсульт; **B**leeding history or predisposition – кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним; **L**abile international normalized ratio – лабильное международное нормализованное отношение (МНО); **E**lderly – возраст (>65 лет); **D**rugs/alcohol concomitantly – совместный прием медикаментов и/или алкоголя), EHRA –European Heart Rhythm Association.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Предоперационное обследование

При включении пациентов в исследование проводились рутинные обследования для исключения противопоказаний к операции - острой патологии на момент планируемого вмешательства. Данные обследования выполнялись пациентами по месту жительства, результаты предоставлялись к моменту госпитализации.

Предоперационное обследование выполнялось в следующем объеме и со следующими целями:

Лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови. Исследуемые показатели: лейкоциты, средний объем тромбоцита, тромбоциты, цветовой показатель, коэффициент анизотропии эритроцитов, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средний объем эритроцита, эритроциты, гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, лейкоцитарная формула. Основные цели исследования: верификация анемии, оценка отклонений в клеточном составе крови – лейкоцитарной формуле, показателях тромбоцитов.

2. Биохимический анализ крови. Исследуемые показатели: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, билирубин общий, общий белок, мочевины, креатинин, мочевины, калий, натрий, креатинфосфокиназа, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, ХС ЛПОНП. Основные цели исследования: оценка показателей электролитного баланса (калий, натрий), оценка функции печени, почек, оценка липидного спектра, гликемии, общего белка.

3. Общий анализ мочи. Исследуемые показатели: цвет, прозрачность, кислотность, удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, уробилиноген, билирубин, эпителий плоский, эпителий цилиндрический, эпителий переходный, слизь, бактерии, цилиндры, эритроциты, кристаллы оксалатов, мочевой кислоты, фосфата кальция. Основные цели исследования: исключение признаков воспаления мочевыводящего тракта, нефритического и нефротического синдромов.

4. Анализ на тиреотропный гормон. Цель исследования - скрининг функции щитовидной железы.

Инструментальные исследования:

1. Стандартная 12-канальная ЭКГ в 12 отведениях. Оценивались показатели: ритм пациента, частота сердечных сокращений, длительность интервалов PQ, QRS, QT, QTc.

2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях. Оценивались: прозрачность легочной ткани, ширина сосудистого пучка, бронхолегочный рисунок, размер тени сердца, наличие или отсутствие выпота в плевральных полостях. Цель исследования: исключить органические заболевания легких.

3. Эзофагогастродуоденоскопия. Цель исследования - выявление дефектов слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки (эрозии, язвы) и оценка риска желудочных кровотечений с учетом необходимости введения антикоагулянтных препаратов в ходе оперативного вмешательства.

4. Трансторакальная ЭХОКГ. Исследование проводилось по стандартному протоколу ЭХОКГ. Цели исследования: оценка структурно-функциональных параметров сердца, в частности, оценка степени дилатации левого предсердия, исключение патологий, перечисленных в критериях исключения.

5. Суточное мониторирование ЭКГ в 3 отведениях. Цель исследования: оценка характеристик суточного профиля ЧСС, ритма пациента, верификации дополнительных нарушений ритма сердца.

6. 12-канальная ЭКГ в момент аритмии. Цель исследования - подтверждение диагноза ФП.

2.3.2. Периоперационный этап

Непосредственно в стационаре перед операцией (не более чем за 48 часов) проводилась чреспищеводная ЭХОКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия. Исследование выполнялось на аппарате Philips Affinity 50 (Philips, Netherlands).

В день операции до поступления в операционную всем пациентам проводился забор венозной крови для дальнейшего анализа на уровень маркеров воспаления и белков системы протеолиза [высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкин-1 бета (ИЛ-1В), белок связывающий жирные кислоты (БСЖК), матриксная металлопротеиназа 1,3 и 9 (ММП-1,3,9), тканевой фактор роста В1 (ТФР – В1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), фактор роста фибробластов (ФРФ)], NTproBNP и антитимиокардиальных антител (АкАТ). Забор материала проводился из периферических вен, натощак (8 часов голода). Использовались пробирки: 2 пробирки с цитратом натрия (голубые), 2 пробирки с лимонной кислотой, натрия цитратом, декстрозой (желтые) и 3 пробирки с этилендиаминуксусной кислотой.

До консервации в биобанке кровь хранилась при температуре не более +6 градусов, не более 1 часа. Далее из цельной крови методом центрифугирования (проводилось на аппарате Eppendorf Centrifuge 5702 R в течение 15 минут при 3500 об/мин. (3,5 тыс Rpm)) выделялись сыворотка и плазма. Полученный материал аликвотировался (1 аликвота = 500 мкл, по 4 аликвоты для каждого пациента) и замораживался. Хранение производилось в морозильной камере SANYO MDF-U4186S при температуре -70⁰С.

2.3.3. Операционный этап

Всем пациентам первично была выполнена криобаллонная абляция (КБА) устьев легочных вен с использованием криоконсоли Medtronic (рисунок 7) с одномоментной имплантацией петлевого регистратора электрокардиограммы (Medtronic Reveal XT) и взятием биопсии эндокарда и миокарда из МПП и МЖП (забор материала выполнялся до КБА). Далее каждый из перечисленных методов будет описан подробнее.

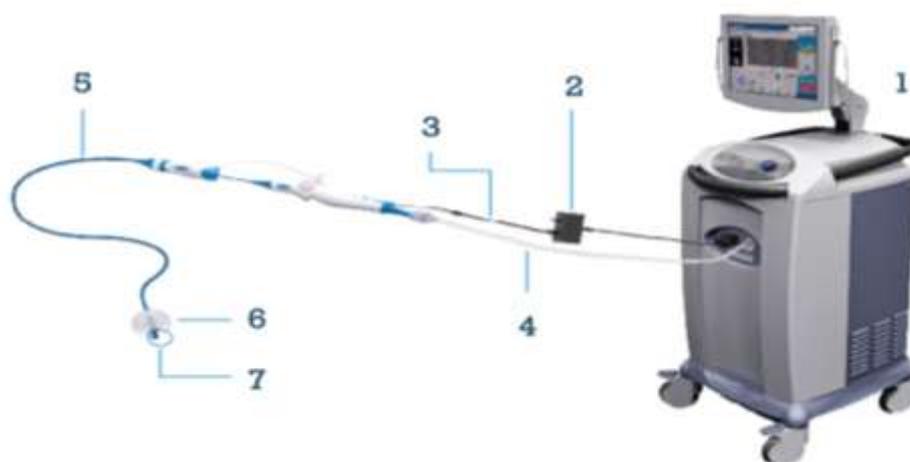


Рисунок 7 – Система для проведения криобаллонной изоляции УЛВ

1. Консоль для криоабляции: CryoConsole, Medtronic (USA)
2. Автоматический блок соединения
3. Электрический кабель
4. Коаксиальный кабель
5. Управляемая система доставки FlexCath
6. Криобаллон 2 поколения Arctic Front Advance
7. Циркулярный картирующий электрод Achieve

2.3.4. Ход процедуры криобаллонной изоляции устьев легочных вен

Под местной инфильтрационной анестезией Sol. Lidocaini 0,5% поочередно выполнялась пункция правой и левой бедренных вен. По методике Сельдингера в вены поочередно устанавливались: интродьюсер 10 Fr в левую бедренную вену и неуправляемая система доставки St. Jude Medical SR-0 в правую, позиционировалась в области овальной ямки. Через интродьюсер 10Fr в сердце проводился датчик для внутрисердечной ЭХОКГ (ВСЭХОКГ). В области овальной ямки под рентгенологическим контролем и ВСЭХОКГ контролем проводилась пункция межпредсердной перегородки. В левое предсердие проводился интродьюсер для транссептальной пункции. В/в вводился гепарин, датчик для ВСЭХО-КГ удалялся, далее через интродьюсер 10Fr проводился диагностический многополюсный электрод Biosense Webster CS, установленный в верхушку правого желудочка. Выполнялось контрастирование легочных вен. Интродьюсер для транссептальной пункции заменялся на систему доставки Medtronic FlexCath, диагностический многополюсный электрод Biosense Webster CS устанавливался в коронарный синус (Cs).

В левое предсердие проводился криобаллон с диагностическим электродом Achieve. Выполнялось поочередное картирование легочных вен для определения спайковой активности по всему периметру устьев легочных вен. Выполнялась поочередная абляция ЛВ при стандартных параметрах абляции – по 1 аппликации длительностью 180-240 сек и температуре при температуре -43 – -56 градусов с изоляцией легочных вен. Во время проведения криоблации оценивалась блокада входа. Во время абляции правых ЛВ проводилась стимуляция диафрагмального нерва электродом Biosense Webster CS, установленным в область правой подключичной вены с целью контроля отсутствия пареза диафрагмального нерва.

После абляции проводился контроль достижения блокады выхода, при недостижении критериев изоляции ЛВ наносились дополнительные аппликации с повторной проверкой критериев изоляции устьев ЛВ.

2.3.5. Имплантация петлевого регистратора ЭКГ и дальнейшее мониторингирование пациентов

В ходе операционного вмешательства выполнялась имплантация петлевого регистратора ЭКГ с целью объективного отслеживания рецидивов ФП в послеоперационном периоде.

Имплантируемый петлевой регистратор ЭКГ Reveal XT (Medtronic) представляет собой компактное (размером 62x19x8 мм, весом 15г) безэлектродное устройство для непрерывной регистрации ЭКГ в течение ~3 лет. Устройство устанавливалось под кожу пациента в левой верхней части грудной клетки согласно рекомендациям фирмы-производителя (рисунок 8): либо от левой парастернальной области до середины ключичной линии между первым межреберьем и четвертым ребром (как можно ближе к груди) (1), либо в нижней части грудной клетки между четвертым и пятым ребром (альтернативное место имплантации)(2).

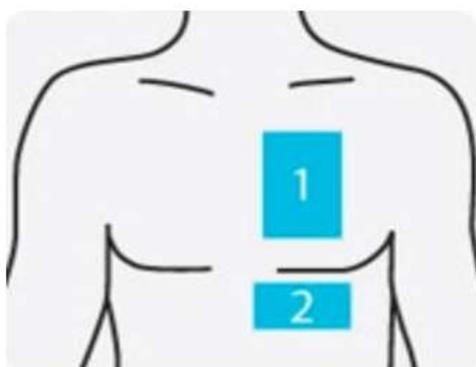


Рисунок 8 – Схематическое изображение рекомендованных мест для имплантации Reveal XT

Имплантация устройства происходила после проведения криобаллонной изоляции устьев ЛВ выведения пациента из медикаментозного сна.

После операции проводилось первичное подключение к петлевому регистратору (интеррогирование) с помощью программатора Medtronic для включения устройства и настроек детекции нарушений ритма сердца.

После активации регистратор автоматически фиксировал все возникающие у пациентов нарушения ритма сердца и сохранял информацию об эпизодах в памяти устройства. Регистратор сохранял следующую информацию о возникших нарушениях ритма сердца: вид НРС, время возникновения и окончания, длительность эпизода, фрагмент ЭКГ (1 отведение), общее количество ФП в %.

При интеррогировании во время визитов исследователю доступен отчет в формате pdf (рисунок 9), содержащий в себе общую статистику по количеству и виду эпизодов аритмии, графическое отображение частоты возникновения аритмии и длительности эпизодов, среднюю ЧСС в момент аритмии, а также фрагменты ЭКГ. Кроме того, все сохраненные эпизоды анализировались вручную для исключения ложной детекции ФП (рисунок 10).

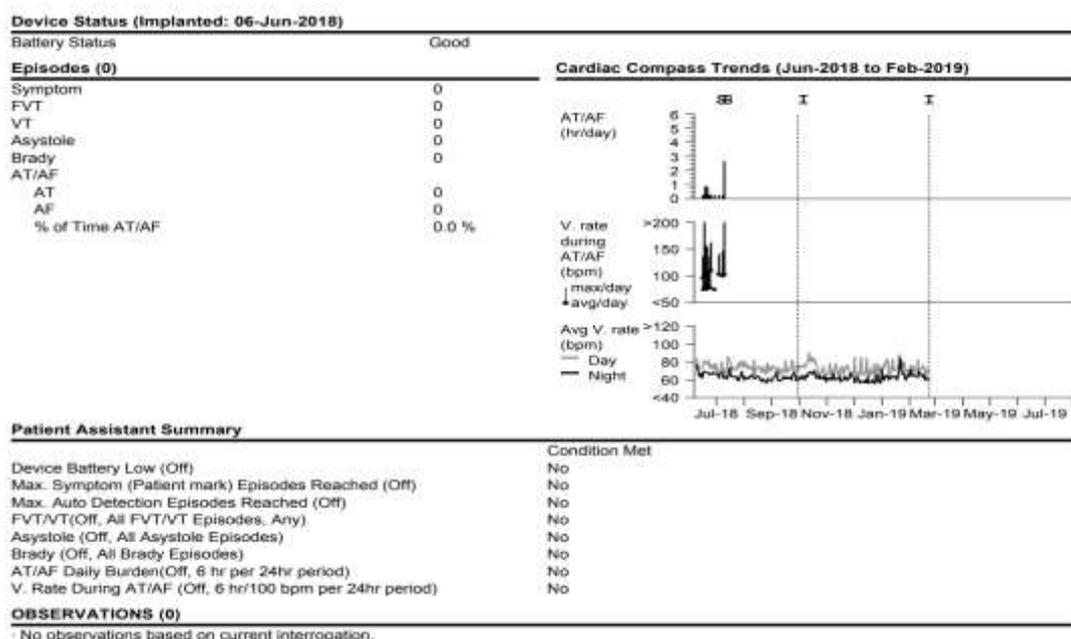


Рисунок 9 – Пример отчета с петлевого регистратора ЭКГ, содержащий информацию о статистике аритмий, графическое отображение частоты аритмий, % ФП

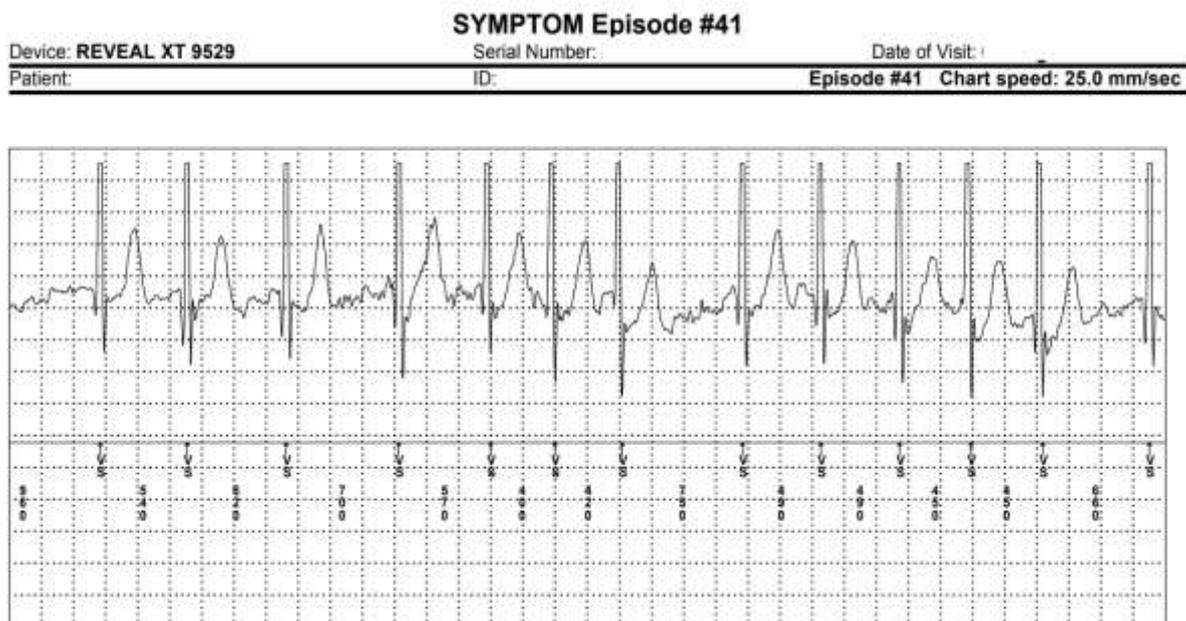


Рисунок 10 – Пример зарегистрированной ФП (1 отведение ЭКГ)

Для нашего исследования ключевой информацией, получаемой посредством петлевого регистратора ЭКГ, являлись бессимптомные эпизоды ФП. В момент визита пациента проводилось считывание данных с петлевых регистраторов, при наличии рецидивов ФП фиксировалась дата первого рецидива и в случае его возникновения вне слепого периода, пациент направлялся на повторное операционное вмешательство.

2.3.6. Эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой и межпредсердной перегородок

Забор биоптатов у пациентов проводился в момент операции под контролем ВСЭХОКГ, на этапе до пункции МПП и, соответственно, до выполнения абляционного воздействия.

Размер биоптатов составлял около 1-2 мм³, для каждого пациента взяты 3 фрагмента – 2 из МЖП и 1 из МПП. После забора материала 1 образец из МЖП и

1 из МПП помещались в пробирки с раствором забуференного формалина, оставшийся фрагмент из МЖП хранился в сухой пробирке и в дальнейшем использовался для проведения вирусологического исследования.

2.3.7. Протокол выполнения биопсии из МПП

Через систему доставки (SJM FastCath SR0 8,5 Fr) в полость правого предсердия проводились биопсийные щипцы Cordis Biopsy Forceps 7F 104cm. Под ультразвуковым контролем (Siemens ACUSON AcuNav 10 Fr) и с верхней мышечной части МПП выполнялся забор биопсийного материала (1 кусочек)

Протокол выполнения биопсии из МЖП:

Через систему доставки SJM FastCath SR0 8,5 Fr по проводнику 0,035in(PTFE) проводился гайд катетер Cordis MPA1 8F в правый желудочек, через него проводились биопсийные щипцы Cordis Biopsy Forceps 7F 104cm.

Под рентген-контролем (RAO 30°, LAO 40°) производился забор биопсийного материала из нижней трети МЖП (2 кусочка) Между выполнением забора биопсийного материала из МПП и МЖП производилась промывка биопсийных щипцов физиологическим раствором NaCl с визуальным контролем отсутствия остатков тканей.

Морфологическое исследование:

Морфологическое исследование осуществлялось на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Полученный биоматериал сразу после биопсии помещался в раствор забуференного формалина 10% с целью фиксации (перевод живой протоплазмы гистоструктур в неизменное состояние для предотвращения ее распада и гниения). Объем формалина превышал объем биоматериала более чем в 30 раз. Далее образец ткани подвергался обезвоживанию и уплотнению для дальнейшего приготовления тонких срезов. Парафи-

новые срезы наклеивались на предметные стекла и подвергались окрашиванию: гематоксилином (синяя краска, окрашивающая хроматин клеточных ядер) и эозином (красная краска, окрашивающая протоплазму клетки), а также по Ван Гизону. Итого, для дальнейшего гистологического исследования для каждого пациента было получено 4 стекла: два с материалом из МПП с разным видом окрашивания, и, соответственно, два с материалом из МЖП.

Гистологическое исследование проводилось с помощью микроскопа с увеличением максимально до 400 раз.

Результаты исследования фиксировались в виде письменных заключений врача-патологоанатома, далее вносились в базу данных в соответствии с разработанным протоколом для анализа полученной информации. Данный протокол включил в себя как морфологические диагнозы (такие как миокардит, эндокардит, ~~липоматоз~~, постмиокардитический кардиосклероз), так и отдельные морфологические изменения в эндо-, миокарде и строме (например, гипертрофия кардиомиоцитов, полосы сокращения миокарда, лимфогистиоцитарная инфильтрация, периваскулярный и перимускулярный склероз интерстиция, отек интерстиция, липоматоз и др.).

2.3.8. Послеоперационное ведение

После операционного этапа пациенты находились под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии. По истечении этого срока выполнялась контрольная ЭХОКГ для исключения гемоперикарда, после чего возобновлялась антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах, и наблюдение за пациентом продолжалось в палате и включало в себя контроль гемоглобина, контроль ЭКГ, перевязи мест операционного доступа.

Пациентам с пароксизмальной формой ФП антиаритмическая терапия после КА не назначалась. Пациентам с персистирующей формой назначались антиарит-

мические препараты на 3 месяца (препараты 1С класса [лаппакоитина гидробромид, пропафенон], соталол, амиодарон; препарат выбирался с учетом структурно-функциональных особенностей сердца и опыта приема препаратов в анамнезе.

Пациент продолжал находиться под амбулаторным наблюдением для оценки эффективности процедуры в рамках графика визитов. При выявлении рецидивов ФП (клинически значимых, или бессимптомных по данным петлевого регистратора ЭКГ) по прохождению «слепого» периода (первые 3 месяца после процедуры) пациенту предлагалось выполнение повторного вмешательства с предварительным выполнением ЭФИ и оценкой состоятельности изоляции ЛВ после первой процедуры в плановом порядке (в порядке очередности квотного финансирования).

2.3.9. Повторное оперативное вмешательство

Электрофизиологическое исследование

Первым этапом пациентам проводилось повторное картирование устьев ЛВ с целью оценки состоятельности изоляционных контуров. Стабильность изоляции ЛВ оценивалась с использованием высокоплотного картирования.

Радиочастотная абляция

В случае регистрации возвратной спайковой активности выполнялась сегментарная РЧА легочных вен с параметрами: мощности 32-35Вт, температура 44Гр. В результате воздействия достигалась полная блокада входа и выхода.

При наличии у пациента других клинически значимых нарушений ритма сердца [трепетание предсердий (ТП), предсердная тахикардия (ПТ), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ)] выполнялась РЧА аритмогенного субстрата с предварительным нефлюороскопическим картированием при необходимости (с использованием систем CARTO 3, Biosense Webster, Rhythmia HDx™ Boston Scientific, Астрокард).

В случае регистрации ФП при достижении состоятельной изоляции устьев ЛВ в ходе первой процедуры, по усмотрению оператора выполнялись линейные РЧ-воздействия.

2.3.10. Маркеры воспаления

В нашем исследовании изучались следующие биомаркеры, маркеры воспаления и белки системы протеолиза сыворотки крови: СРБ, ФНО -альфа, ИЛ-1В, БСЖК, ММП-1,3,9, ТФР – В1, ТИМП-1, ФРФ NTproBNP.

Вышеперечисленные показатели определялись методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) в сыворотке и плазме крови.

2.3.11. Анализ крови на антимиекардиальные антитела

Для определения уровня АкАТ. Аликвоты замороженной сыворотки доставлялись в лабораторию патоморфологии и иммунологии Научно-Исследовательского Клинического Института Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Методом ИФА определялись показатели антител. На срезы миокарда быка наносилась сыворотка пациента в разведении от 1:40 до 1:320, использовались антитела против IgG человека, меченные флюоресцеинизотиоцианатом (ФНИЦЭМ имени Н.Ф.Гамалеи). Методом люминисцентной микроскопии [микроскоп Leica (DM4000B)] оценивалось флюоресцентное свечение различных структур миокарда в зависимости от разведения. Абсолютной нормой считалось отсутствие антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ), а также титр антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы при использовании разведе-

дения сыворотки не более 1:40. Диагностически значимым считалось обнаружение специфического АНФ в любом титре и повышение остальных антител $\geq 1:160$.

Учитывая отраженный в литературе опыт по изучению роли антикардиальных антител, для дальнейшего статистического анализа антитела были сгруппированы в кластеры для дальнейшего анализа.

Таблица 2 – Кластеры

Название кластера	Комментарии
Норма	АНФ нет и все титры не более 1:80
Типичная комбинация	изолированное повышение АТ к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы (1:160-1:320) при более низких остальных титрах и полном отсутствии АНФ
Условная норма	АНФ и типичной комбинации нет и остальные титры не больше 1:160
Антитела КМЦ 1:160-1:320 при отсутствии АНФ, типичной комбинации	АТ к кардиомиоцитам ≥ 160 , отсутствие АНФ и типичной комбинации
АНФ в титре 1:40-1:80	АНФ в титре 1:40 – 1:80
АНФ в титре более 1:80 и остальные в титрах не более 1:160	АНФ в титре более 1/80 и остальные в титрах не более 1/160
АНФ в титре более 1:80 и хотя бы одного из видов АТ 1:320	АНФ в титре более 1:80 и хотя бы одного из видов АТ 1:320
нетипичная комбинация повышенных показателей	АНФ нет. Титры хотя бы одного из остальных АТ 1:320, но пациент не подходит под критерии попадания в другие группы.

Примечание: были пациенты с титрами выше 1:320. Их относили в те же группы что и пациентов с титром 1:320

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ исследования состоял из 3 этапов.

1. Сравнение групп пациентов с рецидивами ФП после первой КБА УЛВ и без них.
2. Анализ групп пациентов с венозависимой ФП и не-венозависимой ФП.
3. Сравнение пациентов без рецидивов после первой процедуры, пациентов без рецидивов после второй процедуры, и пациентов с рецидивами ФП (не-венозависимой ФП).

Все анализы проводилось с использованием среды для статистических вычислений R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Уровнем статистической значимости в проведенных анализах считалось значение $p < 0.05$.

Анализ 1.

Цель данного анализа – изучить предсказательную способность лабораторных и морфологических параметров в отношении рецидива ФП у пациентов после первой процедуры ФП.

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин и сравнение качественных признаков проводилось при помощи точного теста Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона.

В таблицах с исходными характеристиками уровень антител представлен в двух видах: указание процента пациентов с каждым из разведений и в виде медианы и процентилей знаменателей проведенных разведений. Например, 1/40 записано как 40, 1/80, как 80 и т.д.

Для антител, по которым значение p между группами составило < 0.1 , был проведен ROC анализ с целью определения AUC в определение возникновения

рецидива ФП. Специфичность и чувствительность рассчитывалась только при статистической значимости AUC (нижняя граница 95 ДИ для $AUC \geq 0.5$). Граница, имеющая оптимальную комбинацию чувствительности и специфичности, определялась по индексу Юдена (Youden's Index).

Для определения независимых предикторов рецидива ФП после первой процедуры использовалась многофакторная логистическая регрессия. Важно, что цель модели - определение предикторов рецидива, а не попытка определения причинно-следственных связей.

В логистическую регрессию были включены длительность и форма ФП, уровень NTproBNP, как факторы, связанные с риском рецидива по данным литературы, а также антитела, уровни которых статистически значимо отличались у пациентов с рецидивами и без рецидивов после аблации. Однофакторная логистическая регрессия не использовалась для отбора параметров в многофакторную модель в связи с тем, что данный метод не является оптимальным.

Была построена регрессионная модель с включением и без включения антител с целью определения увеличивается ли чувствительность, специфичность и точность модели с антителами по сравнению с моделью с использованием известных предикторов рецидива ФП после первой аблации.

Чувствительность, специфичность и точность определялась путем построения таблиц 2x2.

В логистической регрессии каждому уровню разведения антител давалась нумерация и уровень антител расценивался как количественная переменная, что является предпочтительным подходом над дихотомизацией переменных.

Для построения модели была использована логистическая регрессия, а не модель Кокса по следующим причинам: 1. Цель была определить вероятность наличия рецидива, а не вероятность наступления рецидива в разные периоды времени наблюдения; 2. Схожее время наблюдения за пациентами и отсутствие цензурированных пациентов; 3. Большая часть рецидивов случилась в первой половине времени наблюдения, что неоптимально для использования модели Кокса, пред-

полагающей равномерную вероятность наступления событий в течение времени наблюдения.

Анализ 2.

Цель анализа – оценить ассоциации бинарных и количественных переменных с развитием рецидива после второй процедуры.

Для сравнения показателей у пациентов с и без рецидивов после второй процедуры, использованы те же статистические подходы, что в описательной статистике первого анализа. Также ROC анализ проводился по тем же принципам, что и в первом анализе.

В последующих таблицах (номера таблиц) описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – симметричных и асимметричных выборочных распределений количественных переменных соответственно. Асимметрия выборочного распределения оценивалась с использованием коэффициента асимметрии, в качестве порогового значения использовалось абсолютное значение коэффициента равное 1,96.

Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера, в отношении количественных переменных – тест Манна-Уитни.

Оценка ассоциации бинарных и количественных переменных с развитием рецидива проводилась с использованием однофакторной логистической регрессии, в качестве мер эффекта использовались отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Многофакторная логистическая регрессия не использовалась в определении предикторов рецидива после второй процедуры, так как всего 9 пациентов имели рецидивы после второй процедуры, что не позволяет построить надежную многофакторную модель.

Анализ 3

Цель данного анализа – проверить достоверность полученных в анализе №2 результатов в отношении предикторов не-венозависимой ФП. Другими словами – уточнить, предсказывают ли полученные показатели именно рецидив не-венозависимой ФП, или они предсказывают рецидив в целом безотносительно механизма.

Оценка нормальности распределения так же, как и в предыдущих анализах проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка и описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Краскела — Уоллиса при непараметрическом распределении ANOVA при нормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин и сравнение качественных признаков проводилось при помощи точного теста Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона.

Учитывая ограничение по численности групп для проведения многофакторного анализа, для наглядности распределения показателей в группах и дополнительной интерпретации этих находок был проведен описательный анализ и выполнена визуализация в виде точечных графиков и boxplot.

Уровнем статистической значимости в проведенных анализах считалось значение $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ групп пациентов с рецидивами и без рецидивов ФП после первой процедуры КБА УЛВ

3.1.1. Анализ различий между группами по лабораторным показателям

После первичной КБА УЛВ 34 пациента (34,3%) из 99 имели рецидив ФП. В дальнейший анализ включено 78 пациентов (пациенты, имеющие данные всех лабораторных исследований), у 26 (33,3%) был рецидив ФП. При сопоставлении групп выявлено, что у пациентов с рецидивами ФП отмечался более длительный анамнез ФП ($p=0.014$), а также больше пациентов имели персистирующую форму ФП ($p=0.006$) (таблица 3). Не было выявлено различий между группами по сопутствующей патологии, структурно-функциональным параметрам сердца (таблица 4); 85,9% пациентов имели опыт приема всех доступных в РФ антиаритмических препаратов, не было выявлено разницы между рецидивами ФП у пациентов, принимавших и не принимавших антиаритмическую терапию.

Среди лабораторных показателей в группе пациентов с рецидивами определялись достоверно более высокие значения NTproBNP ($p=0.008$) (таблица 5). Анализ уровня антикардиальных антител продемонстрировал статистически более высокие титры антител к антигенам кардиомиоцитов в группе пациентов, имевших рецидивы ФП, и тенденцию к более высоким титрам антител к эндотелию (таблица 6).

Таблица 3 – Анализ клинико-демографических характеристик у пациентов с рецидивами ФП и без после первой процедуры КБА УЛВ

Характеристика	Все пациенты N=78	Нет рецидивов ФП после 1й процедуры	Есть рецидивы ФП после 1й процедуры КБА	p	N
----------------	----------------------	-------------------------------------	---	---	---

		КБА N=52	N=26		
1	2	3	7	5	6
Возраст, Mean (SD)	58.3 (9.54)	57.9 (9.90)	59.2 (8.90)	0.564	78
% женщин, N (%)	31 (39.7%)	18 (34.6%)	13 (50.0%)	0.288	78
Возраст манифестации аритмии (год жизни), Mean (SD)	52.9 (10.2)	52.8 (10.9)	53.1 (8.95)	0.882	78
Длительность анамнеза ФП (годы)	4.00 [2.00;7.00]	4.00 [1.00;5.00]	6.00 [3.50;9.00]	0.014	78
Тип ФП, N (%):				0.006	78
Пароксизмальная	69 (88.5%)	50 (96.2%)	19(73.1%)		
Персистирующая	9 (11.5%)	2 (3.85%)	7 (26.9%)		
Персистирующая или длительная, N (%)	43 (55.1%)	20 (38.5%)	23 (88.5%)	<0.001	78
симптомность.по.ЕHRA медиана [25th; 75th]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	0.934	78
Количество баллов по CHA2DS2VASC, медиана [25th; 75th]	2.00 [1.00;3.00]	1.50 [1.00;3.00]	2.00 [1.25;3.00]	0.235	78
Количество баллов по HASBLED, медиана [25th; 75th]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;1.00]	0.771	78
Антиаритмическая терапия до аблации, N (%)	67 (85.9%)	46 (88.5%)	21 (80.8%)	0.470	78
изоляция_всех_вен, N (%)	78 (100%)	52 (100%)	26 (100%)		78

Таблица 4 – Анализ сопутствующих заболеваний и структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с рецидивами ФП и без после первой процедуры КБА УЛВ

Характеристика	Все пациенты N=78	Рецидив ФП после 1й про- цедуры КБА N=52	Есть реци- дивы N=26	p.over all	N
1	2	3	4	5	6

Артериальная_гипер-тония, N (%)	52 (66.7%)	33 (63.5%)	19 (73.1%)	0.552	78
ИБС, N (%)	2 (2.56%)	1 (1.92%)	1 (3.85%)	1.000	78
ИМ, N (%)	1 (1.28%)	0 (0.00%)	1 (3.85%)	0.337	78
ОНМК, N (%)	2 (2.56%)	1 (1.92%)	1 (3.85%)	1.000	78
ТИА , N (%)	4 (5.13%)	2 (3.85%)	2 (7.69%)	0.582	78
Системные.заболевания, N (%)	5 (6.41%)	4 (7.69%)	1 (3.85%)	0.655	78
Ожирение, N (%)	32 (43.2%)	20 (40.0%)	12 (50.0%)	0.574	74
ИМТ	29.8 (4.25)	29.5 (3.61)	30.4 (5.40)	0.468	72
Саракный диабет, N (%)	4 (5.13%)	1 (1.92%)	3 (11.5%)	0.110	78
Нарушение толерантности к глюкозе, N (%)	4 (5.13%)	1 (1.92%)	3 (11.5%)	0.110	78
ЛП (мм), Mean (SD)	40.9 (3.79)	41.0 (3.35)	40.8 (4.59)	0.878	73
ФВЛЖ, % медиана [25th; 75th]	63.0 [60.2;66.0]	63.0 [61.0;66.0]	62.0 [60.0;68.0]	0.588	70
КДР, мм, медиана [25th; 75th]	51.0 [48.0;57.0]	52.0 [48.5;60.0]	49.5 [48.0;53.0]	0.081	53
Гипертрофия более14 мм, N (%)	2 (2.78%)	1 (2.13%)	1 (4.00%)	1.000	72

Таблица 5 – Анализ NTproBNP, маркеров воспаления и белков системы протеолиза у пациентов с рецидивами ФП и без после первой процедуры КБА УЛВ

Характеристика	Все пациенты N=78	Нет рецидивов ФП после 1й процедуры КБА N=52	Есть рецидивы ФП после 1й процедуры КБА N=26	p	N
hs.CRP, медиана [25th; 75th]	2.24 [1.03;7.93]	2.31 [1.26;7.47]	2.00 [0.65;10.2]	0.618	78
NTproBNP, медиана [25th; 75th]	104 [54.0;248]	70.8 [47.0;190]	164 [85.4;484]	0.008	78
MMP9, медиана [25th; 75th]	154 [100;232]	154 [102;234]	155 [100;213]	0.937	78
MMP1, медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.316	78

MMP3, медиана [25th; 75th]	0.86 [0.69;1.22]	0.90 [0.71;1.42]	0.79 [0.65;1.04]	0.227	78
TGFb1, Mean (SD)	5.14 (1.41)	5.00 (1.31)	5.42 (1.57)	0.253	78
TIMP1, медиана [25th; 75th]	207 [114;352]	212 [117;341]	204 [109;376]	0.987	78
FGF2, медиана [25th; 75th]	16.1 [14.6;20.2]	16.0 [14.5;20.6]	16.2 [14.9;19.6]	0.711	78
FABP3, медиана [25th; 75th]	1.54 [0.00;2.79]	1.56 [0.00;2.78]	1.21 [0.73;2.70]	0.889	78
ИЛ.1.бета, медиана [25th; 75th]	0.83 [0.60;0.96]	0.80 [0.50;1.19]	0.85 [0.65;0.95]	0.803	78
ФНО, Mean (SD)	2.23 (0.75)	2.19 (0.78)	2.31 (0.68)	0.502	78

Таблица 6 – Анализ уровня антикардиальных антител у пациентов с рецидивами ФП и без после первой процедуры КБА УЛВ

Характеристика	Все пациенты N=78	Нет рецидивов ФП после 1й КБА N=52	Есть рецидивы ФП после 1й КБА N=26	p	N
1	2	3	4	5	6
АТ к ядрам кардиомиоцитов (знаменатели), медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;10.0]	0.00 [0.00;0.00]	0.703	78
АТ к ядрам кардиомиоцитов (фактическое значение), N (%)				0.583	78
0	59 (75.6%)	39 (75.0%)	20 (76.9%)		
40	5 (6.41%)	2 (3.85%)	3 (11.5%)		
80	9 (11.5%)	7 (13.5%)	2 (7.69%)		
160	5 (6.41%)	4 (7.69%)	1 (3.85%)		
АТ к эндотелию (знаменатели) медиана [25th; 75th]	160 [40.0;320]	160 [80.0;320]	80.0 [5.00;160]	0.082	78
АТ к эндотелию (фактическое				0.218	78

значение) N (%)					
0	13 (16.7%)	6 (11.5%)	7 (26.9%)		
20	4 (5.13%)	2 (3.85%)	2 (7.69%)		
40	5 (6.41%)	2 (3.85%)	3 (11.5%)		
80	15 (19.2%)	12 (23.1%)	3 (11.5%)		
160	16 (20.5%)	11 (21.2%)	5 (19.2%)		
320	21 (26.9%)	17 (32.7%)	4 (15.4%)		
>320	4 (5.13%)	2 (3.85%)	2 (7.69%)		
АТ к гладкой мускулатуре (фактическое значение), N (%):				0.980	78
20	1 (1.28%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)		
40	18 (23.1%)	12 (23.1%)	6 (23.1%)		
80	33 (42.3%)	22 (42.3%)	11 (42.3%)		
160	16 (20.5%)	11 (21.2%)	5 (19.2%)		
320	10 (12.8%)	6 (11.5%)	4 (15.4%)		
АТ к гладкой мускулатуре (знаменатели) медиана [25th; 75th]	80.0 [80.0;160]	80.0 [70.0;160]	80.0 [80.0;160]	0.750	78
АТ к кардиомиоцитам (фак- тическое значение), N (%)				0.076	78
20	4 (5.13%)	4 (7.69%)	0 (0.00%)		
40	21 (26.9%)	18 (34.6%)	3 (11.5%)		
80	35 (44.9%)	21 (40.4%)	14 (53.8%)		
160	16 (20.5%)	8 (15.4%)	8 (30.8%)		
320	2 (2.56%)	1 (1.92%)	1 (3.85%)		
АТ к кардиомиоцитам (зна- менатели), медиана [25th; 75th]	80.0 [40.0;80.0]	80.0 [40.0;80.0]	80.0 [80.0;160]	0.006	78
АТ к ядрам кардиомиоцитов (фактическое значение), N (%)				0.583	78
0	59 (75.6%)	39 (75.0%)	20 (76.9%)		
40	5 (6.41%)	2 (3.85%)	3 (11.5%)		
80	9 (11.5%)	7 (13.5%)	2 (7.69%)		
160	5 (6.41%)	4 (7.69%)	1 (3.85%)		

АТ к проводящей системе сердца(фактическое значение), N (%):				0.587	78
80	17 (21.8%)	10 (19.2%)	7 (26.9%)		
160	24 (30.8%)	18 (34.6%)	6 (23.1%)		
320	31 (39.7%)	21 (40.4%)	10 (38.5%)		
>320	6 (7.69%)	3 (5.77%)	3 (11.5%)		
АТ к проводящей системе сердца (знаменатели), медиана [25th; 75th]	160 [160;320]	160 [160;320]	240 [100;320]	0.915	78
Кластеры антител, N (%):				0.427	78
1	9 (11.5%)	6 (11.5%)	3 (11.5%)		
2	4 (5.13%)	2 (3.85%)	2 (7.69%)		
3	14 (17.9%)	6 (11.5%)	8 (30.8%)		
4	8 (10.3%)	6 (11.5%)	2 (7.69%)		
5	24 (30.8%)	19 (36.5%)	5 (19.2%)		
6	15 (19.2%)	10 (19.2%)	5 (19.2%)		
8	4 (5.13%)	3 (5.77%)	1 (3.85%)		

Для параметров, продемонстрировавших статистическую значимость, был проведен ROC анализ.

Специфичность и чувствительность рассчитывалась только при статистической значимости AUC (нижняя граница 95 ДИ для $AUC \geq 0.5$). Граница, имеющая оптимальную комбинацию чувствительности и специфичности, определялась по индексу Юдена (Youden's Index).

По данным ROC анализа уровень антител к кардиомиоцитам имел умеренный AUC (0.68 95% ДИ 0.57–0.79) и невысокие показатели специфичности (при границе ≥ 80 специфичность 42% и чувствительность 88% в определении возникновения рецидивов ФП (рисунок 11).

Антитела к антигенам эндотелия по данным ROC анализа имели AUC 0.62 95% ДИ 0.48–0.76. В связи с тем, что нижняя граница ДИ для AUC ниже 0.5 определение чувствительности и специфичности не проводилось (рисунок 12).

Был также сделан ROC анализ для уровня NTproBNP, показавший умеренный AUC 0.68 95% ДИ 0.55–0.81 также и не высокие показатели чувствительности и специфичности (при границе ≥ 71 специфичность 51.9% и чувствительность 84.6% в определении возникновения рецидивов ФП) (рисунок 13).

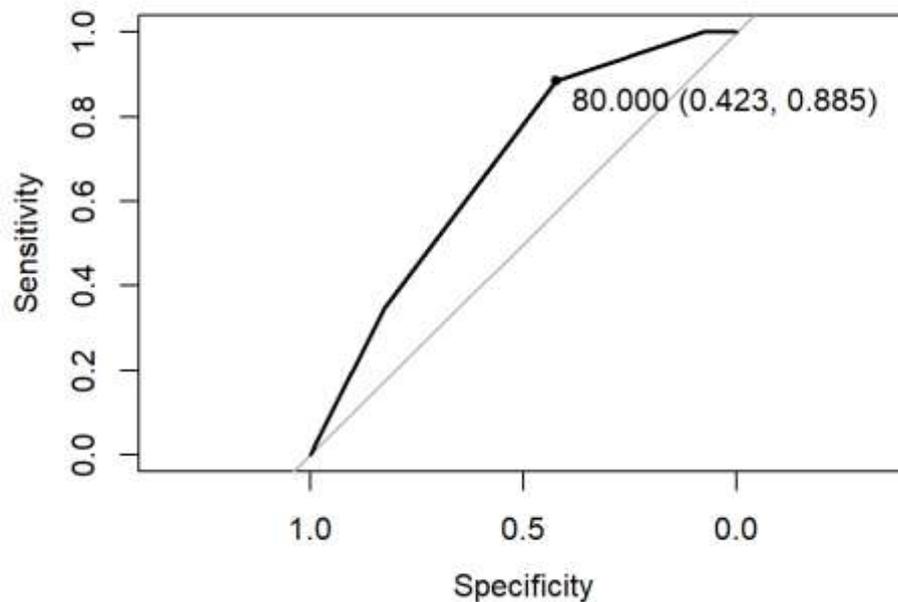


Рисунок 11 – ROC анализ уровня антител к антигенам кардиомиоцитов

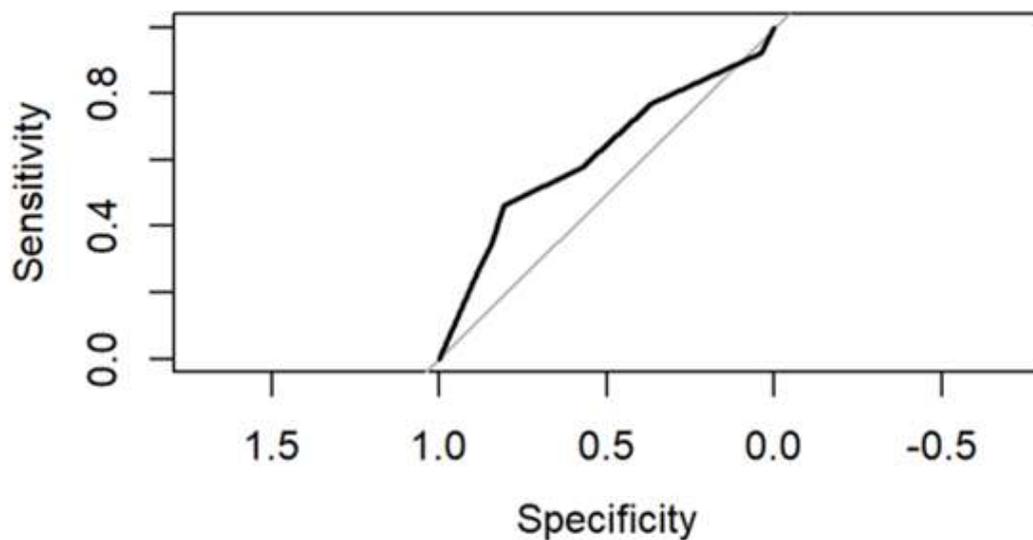


Рисунок 12 – ROC анализ уровня антител к антигенам эндотелия

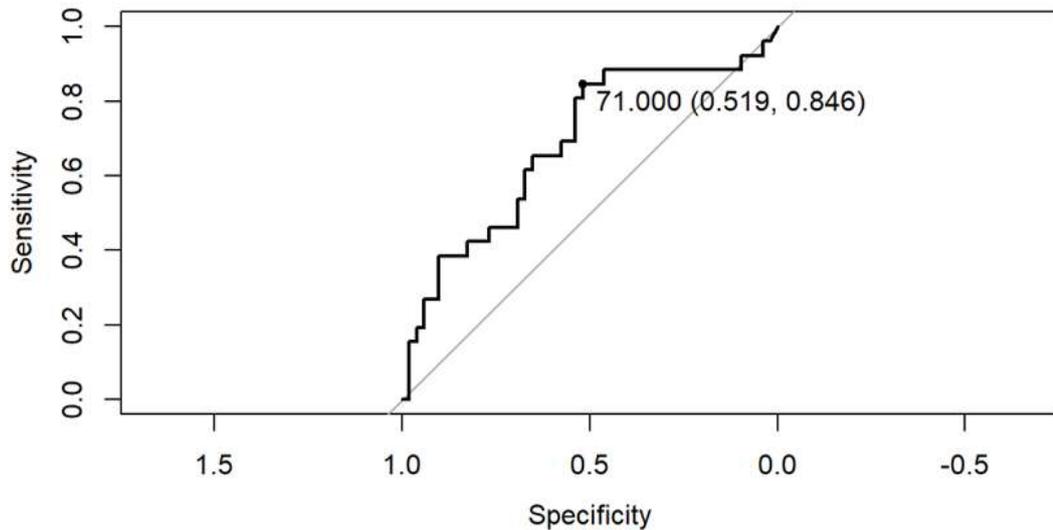


Рисунок 13 – ROC анализ уровня NTproBNP

Была сделана логистическая модель с включением типа и длительности ФП, уровня NTproBNP и также уровня антител к антигенам кардиомиоцитов (таблица 7).

Таблица 7 – Логистическая модель для предсказывания шанса на рецидив ФП

	ОШ	95% ДИ		p
(Intercept)	0.0069	0.0004	0.0729	0.0002
Длительность анамнеза.ФП (годы)	1.059	0.9718	1.1819	0.2142
Персистирующая ФП	16.9888	2.6596	180.4455	0.0067
NTproBNP (увеличение на 1)	1.0006	0.9996	1.0018	0.2410
Антитела к антигенам кардиомиоцитов*	3.1093	1.5835	6.8624	0.0021

Примечание: AIC модели: 86.684; ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, *кодировка антител к кардиомиоцитам: разведение 1/20–1; 1/40–2; 1/80–3; 1/160–4; 1/320–5.

Интерпретация – при увеличении разведения на один уровень отношение шансов рецидива увеличивается в 3.1 раза.

Параметры модели:

Точность: 0.769

Чувствительность 50%

Специфичность 90.4%

Продемонстрировано, что персистирующая форма ФП увеличивала шанс на рецидив ФП в 16.9888 раз. Для определения значимости антител в модели по предсказанию шанса на рецидив, была сделана модель без их включения (таблица 7). Показано, что добавление в модель уровня антител к антигенам кардиомиоцитов увеличивает точность и специфичность теста. Для подтверждения возможности модели предсказывать рецидивы ФП требуется внешняя валидизация (проверка работы на независимых выборках пациентов).

Таблица 8 – Логистическая модель для предсказания шанса на рецидив ФП без учета АТ к кардиомиоцитам

	ОШ	95% ДИ		p
(Intercept)	0.2559	0.1109	0.5419	0.0006
Длительность ФП (годы)	1.0408	0.959	1.1404	0.3248
Персистирующая форма ФП	7.8563	1.6275	57.5325	0.0174
NT.proBNP	1.0006	0.9996	1.0017	0.2399

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Параметры модели

Точность 0.718

Чувствительность - 30.8%

Специфичность - 92.3%

3.1.2. Анализ биопсии МЖП у пациентов с и без рецидивов ФП после первой операции КБА УЛВ

При анализе биоптатов МЖП у 38 из 54 пациентов (70%) были выявлены критерии морфологического диагноза миокардита.

Из отдельных морфологических изменений наиболее часто (98,1%) встречалась гипертрофия кардиомиоцитов (n=52). Полосы пересокращения миокарда выявлены у 77,4% пациентов (n=41). Один из ключевых критериев воспалительного процесса - наличие в биоптатах лимфогистиоцитарной инфильтрации более 14

клеток интерстиция - был выявлен в 75,5% случаев (n=40). В 66% случаев (n=35) встречался перимускулярный склероз интерстиция, в 58,5% случаев (n=33) – периваскулярный склероз интерстиция. В 62,3% (n=33) был выявлен склерозированный эндокардит. У 23 пациентов (43,4%) в кард иомиоцитах обнаружен липофусцин. У 9 пациентов (17%) выявлялся отек интерстиция. У 36 пациентов (67%) в биоптатах выявлена 1-я степень фиброза, у 18 (33%) – 2-я степень фиброза.

Частота распространенности отдельных морфологических изменений представлена на рисунке 14.

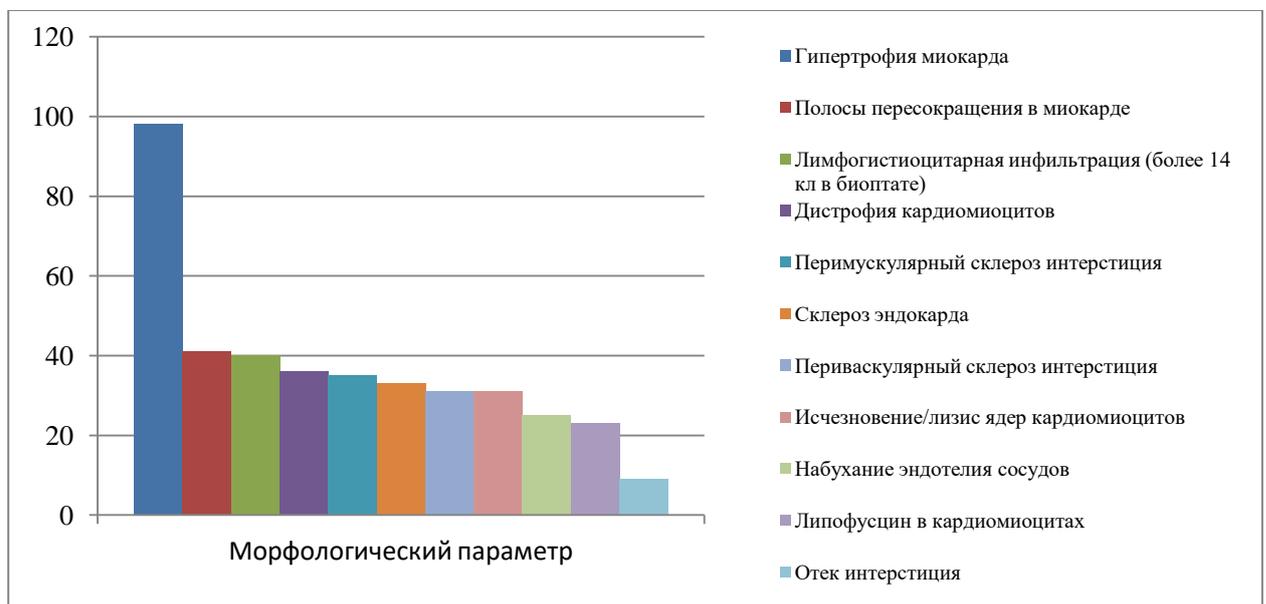


Рисунок 14 – Частота распространенности отдельных морфологических изменений в биоптатах из МЖП

В таблице 9 приведено сравнение групп по данным биопсии. Показатели не отличались у пациентов с рецидивами и без рецидивов. Пациенты, имевшие признаки миокардита по Далласским критериям, не чаще имели рецидивы, чем пациенты без подобных изменений. При этом стоит отметить, что у пациентов не было очевидных клинических признаков миокардита (кроме нарушений ритма), и они не получали лечения по поводу него.

Таблица 9 – Данные биопсии у пациентов с и без рецидивов ФП после первой операции КБА УЛВ

Переменная	Все пациен- ты N=56	N=34 нет рецидивов	N=22 есть рецидивы	p	N
1	2	3	4	5	6
Миокардит, N (%)	37 (69.8%)	23 (71.9%)	14 (66.7%)	0.922	53
Активный/пограничный, N (%):				0.914	53
0	16 (30.2%)	9 (28.1%)	7 (33.3%)		
1	18 (34.0%)	11 (34.4%)	7 (33.3%)		
2	19 (35.8%)	12 (37.5%)	7 (33.3%)		
эндокардит, N (%):				0.497	53
0	42 (79.2%)	25 (78.1%)	17 (81.0%)		
1	8 (15.1%)	6 (18.8%)	2 (9.52%)		
2	3 (5.66%)	1 (3.12%)	2 (9.52%)		
степень.фиброза, N (%):				0.417	53
1	35 (66.0%)	23 (71.9%)	12 (57.1%)		
2	18 (34.0%)	9 (28.1%)	9 (42.9%)		
Тромбы на эндокарде, N (%)	2 (3.85%)	1 (3.12%)	1 (5.00%)	1.000	52
Утолщение эндокарда, N (%)	13 (25.0%)	9 (28.1%)	4 (20.0%)	0.742	52
Склероз эндокарда, N (%)	33 (63.5%)	21 (65.6%)	12 (60.0%)	0.909	52
Инфильтрация лимфоцитами эндокарда, N (%)	4 (7.69%)	2 (6.25%)	2 (10.0%)	1.000	52
Эозинофилы в эндокарде, N (%)	2 (3.85%)	1 (3.12%)	1 (5.00%)	1.000	52
Липоматоз в эндокарде, N (%)	9 (17.3%)	5 (15.6%)	4 (20.0%)	0.710	52
Гиалиноз в эндокарде, N (%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0.381	52
Фиброз в эндокарде, N (%)	2 (3.57%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	0.132	56
Гипертрофия миокарда, N (%)	51 (98.1%)	31 (96.9%)	20 (100%)	1.000	52
Исчезновение поперечной исчерченности миокарда, N (%)	12 (23.1%)	9 (28.1%)	3 (15.0%)	0.335	52
Полосы пересокращения в миокарде, N (%)	40 (76.9%)	24 (75.0%)	16 (80.0%)	0.741	52
Дистрофия кардиомиоцитов, N (%)	35 (67.3%)	22 (68.8%)	13 (65.0%)	1.000	52
Некроз миолиз апоптоз кардиомио-	15 (28.8%)	8 (25.0%)	7 (35.0%)	0.646	52

цитов, N (%)					
Липофусцин в кардиомиоцитах, N (%)	23 (44.2%)	13 (40.6%)	10 (50.0%)	0.707	52
Исчезновение/лизис ядер кардиомиоцитов, N (%)	30 (57.7%)	17 (53.1%)	13 (65.0%)	0.579	52
Перинуклеарный цитолиз кардиомиоцитов, N (%)	14 (29.2%)	9 (31.0%)	5 (26.3%)	0.978	48
Жировая дистрофия в кардиомиоцитах, N (%)	8 (15.4%)	5 (15.6%)	3 (15.0%)	1.000	52
Кариопикноз кариорексис в кардиомиоцитах, N (%)	1 (1.92%)	1 (3.12%)	0 (0.00%)	1.000	52
Расширение интерстиция, N (%)	8 (15.4%)	5 (15.6%)	3 (15.0%)	1.000	52
Отек интерстиция, N (%)	9 (17.3%)	4 (12.5%)	5 (25.0%)	0.281	52
Перимускулярный склероз интерстиция, N (%)	34 (65.4%)	20 (62.5%)	14 (70.0%)	0.800	52
Периваскулярный склероз интерстиция, N (%)	30 (57.7%)	20 (62.5%)	10 (50.0%)	0.549	52
Очаговый склероз интерстиция, N (%)	3 (5.77%)	3 (9.38%)	0 (0.00%)	0.277	52
Инфильтрация 10-13 клеток в интерстиции, N (%)	4 (7.69%)	3 (9.38%)	1 (5.00%)	0.647	52
Инфильтрация 14.кл. в интерстиции, N (%)	39 (75.0%)	23 (71.9%)	16 (80.0%)	0.742	52
Васкулит сосудов, N (%)	2 (4.26%)	2 (6.90%)	0 (0.00%)	0.500	47
Набухание эндотелия сосудов, N (%)	24 (51.1%)	13 (44.8%)	11 (61.1%)	0.432	47
Склероз сосудов, N (%)	6 (12.8%)	3 (10.3%)	3 (16.7%)	0.656	47
Тромбоз сосудов, N (%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	1 (5.88%)	0.369	46

3.1.3. Сопоставление данных биопсии и лабораторных показателей у пациентов с рецидивами и без рецидивов ФП после первой операции КБА УЛВ

Так как уровень антител к антигенам кардиомиоцитов отличался у пациентов с рецидивами и без них, но при этом разницы между группами по данным биопсии (в частности, по проценту пациентов с миокардитами) не было выявлено, был сделан анализ уровня антител у пациентов с миокардитом и без миокардита для определения наличия связи между антителами и морфологическим диагнозом миокардит, установленным по Далласским критериям.

Анализ был выполнен для 53 пациентов, которым проводилась эндокардиальная биопсия. У 37 пациентов результаты биопсии соответствовали морфологическому диагнозу миокардита. При сравнении групп установлено, что пациенты с наличием миокардита были младше, имели более высокий уровень ИЛ1-бета и тенденцию к более высоким титрам антител к антигенам волокон проводящей системы. При этом не отмечалось разницы по титрам других антител. В таблице 9 приведены подробные данные анализа клинико-морфологических характеристик, лабораторных показателей (маркеров воспаления, NTproBNP, белков системы протеолиза). В таблице 10 приведено сравнение отдельных морфологических параметров у пациента с миокардитом и без него.

Таблица 10 – Сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик, лабораторных показателей (маркеров воспаления, NTproBNP, белков системы протеолиза) у пациентов с морфологическим диагнозом миокардита и без него

Характеристика	Все пациенты N=53	Нет миокардит a N=16	Есть миокардит N=37	p	N
1	2	3	4	5	6

возраст, Mean (SD)	57.4 (9.96)	62.3 (6.65)	55.3 (10.5)	0.005	53
Процент женщин, N (%)	24 (45.3%)	10 (62.5%)	14 (37.8%)	0.175	53
Возраст манифестации аритмии, Mean (SD)	51.9 (10.4)	56.6 (9.08)	49.9 (10.3)	0.024	53
Длительность анамнеза ФП..годы., медиана [25th; 75th]	5.00 [2.00;7.00]	5.00 [2.75;7.50]	4.00 [2.00;7.00]	0.747	53
Форма ФП, N (%):				0.651	53
Пароксизмальная	47 (88.7%)	15 (93.8%)	32 (86.5%)		
Персистирующая	6 (11.3%)	1 (6.25%)	5 (13.5%)		
Персистирующая или длительная, N (%)	31 (58.5%)	10 (62.5%)	21 (56.8%)	0.932	53
симптомность.по EHRA медиана [25th; 75th]	4.00 [3.00;4.00]	4.00 [3.00;4.00]	4.00 [3.00;4.00]	0.535	53
Любой антиаритмик, N (%)	44 (83.0%)	15 (93.8%)	29 (78.4%)	0.252	53
Артериальная гипертензия, N (%)	32 (60.4%)	13 (81.2%)	19 (51.4%)	0.082	53
ИБС, N (%)	1 (1.89%)	0 (0.00%)	1 (2.70%)	1.000	53
ИМ, N (%): 0	53 (100%)	16 (100%)	37 (100%)	.	53
ОНМК, N (%)	1 (1.89%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	0.304	53
ТИА, N (%)	2 (3.77%)	0 (0.00%)	2 (5.41%)	0.555	53
СИСТЕМНЫЕ.ЗАБОЛЕВАНИЯ, N (%)	4 (7.55%)	2 (12.5%)	2 (5.41%)	0.559	53
ОЖИРЕНИЕ, N (%)	21 (42.9%)	7 (50.0%)	14 (40.0%)	0.749	49
ИМТ, Mean (SD)	29.1 (4.93)	30.7 (4.98)	28.5 (4.85)	0.185	47
СД, N (%)	2 (3.77%)	1 (6.25%)	1 (2.70%)	1.000	53
Нарушение толерантности к глюкозе, N (%)	4 (7.55%)	2 (12.5%)	2 (5.41%)	0.559	53
ЛП.мм, Mean (SD)	40.8 (4.16)	41.3 (3.92)	40.6 (4.29)	0.541	49
ФВ.ЛЖ., медиана [25th; 75th]	64.0 [61.0;66.2]	64.0 [62.0;65.0]	64.0 [60.8;67.2]	0.947	48
КДР.мм, Mean (SD)	50.2 (5.33)	48.8 (5.07)	50.7 (5.43)	0.364	33
Повторная процедура, N (%)	13 (24.5%)	4 (25.0%)	9 (24.3%)	1.000	53
вчСРБ, медиана [25th; 75th]	2.10 [0.93;5.45]	2.10 [0.84;5.25]	2.10 [1.05;8.16]	0.786	53
NT.proBNP, медиана [25th; 75th]	140 [59.1;352]	122	151	0.498	53

		[47.7;490]	[69.9;294]		
MMP9, медиана [25th; 75th]	158 [99.2;232]	135 [108;218]	168 [89.6;232]	0.535	53
MMP1, медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.636	53
MMP3, медиана [25th; 75th]	0.78 [0.64;1.09]	0.83 [0.68;1.14]	0.78 [0.62;0.95]	0.399	53
TGFb1, медиана (SD)	5.11 (1.57)	5.21 (1.82)	5.07 (1.48)	0.786	53
TIMP1, медиана [25th; 75th]	230 [105;376]	212 [79.1;340]	236 [108;376]	0.656	53
FGF2, медиана [25th; 75th]	17.1 [15.1;21.3]	15.4 [14.6;20.5]	17.6 [15.4;22.2]	0.088	53
FABP3, медиана [25th; 75th]	2.04 [0.92;3.14]	2.67 [1.01;3.69]	1.61 [0.92;2.84]	0.190	53
ИЛ 1 бета, медиана [25th; 75th]	0.87 [0.69;1.06]	0.69 [0.58;0.79]	0.92 [0.83;1.19]	0.001	53
ФНО, Mean (SD)	2.16 (0.89)	2.32 (0.68)	2.10 (0.97)	0.351	53
Антитела к ядрам кардиомиоцитов (знаменатели), медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;40.0]	0.00 [0.00;50.0]	0.00 [0.00;10.0]	0.647	52
Антитела к ядрам кардиомиоцитов фактическое значение, N (%):				0.930	52
0	38 (73.1%)	11 (68.8%)	27 (75.0%)		
40	3 (5.77%)	1 (6.25%)	2 (5.56%)		
80	8 (15.4%)	3 (18.8%)	5 (13.9%)		
160	3 (5.77%)	1 (6.25%)	2 (5.56%)		
Антитела к эндотелию (знаменатели), Median [25th; 75th]	120 [40.0;320]	120 [70.0;320]	120 [35.0;320]	0.777	52
Антитела к эндотелию, фактическое значение N (%):				0.989	52
0	9 (17.3%)	2 (12.5%)	7 (19.4%)		
20	3 (5.77%)	1 (6.25%)	2 (5.56%)		
40	4 (7.69%)	1 (6.25%)	3 (8.33%)		
80	10 (19.2%)	4 (25.0%)	6 (16.7%)		
160	9 (17.3%)	3 (18.8%)	6 (16.7%)		

320	15 (28.8%)	4 (25.0%)	11 (30.6%)		
>320	2 (3.85%)	1 (6.25%)	1 (2.78%)		
Антитела к гладкой мускулатуре_ фактическое значение, N (%):				0.847	52
40	14 (26.9%)	5 (31.2%)	9 (25.0%)		
80	23 (44.2%)	7 (43.8%)	16 (44.4%)		
160	10 (19.2%)	2 (12.5%)	8 (22.2%)		
320	5 (9.62%)	2 (12.5%)	3 (8.33%)		
Антитела к гладкой мускулатуре (знаменатели), медиана [25th; 75th]	80.0 [40.0;160]	80.0 [40.0;100]	80.0 [70.0;160]	0.681	52
Антитела к кардиомиоцитам_ фактическое значение, N (%):				0.362	52
20	3 (5.77%)	0 (0.00%)	3 (8.33%)		
40	17 (32.7%)	8 (50.0%)	9 (25.0%)		
80	22 (42.3%)	5 (31.2%)	17 (47.2%)		
160	9 (17.3%)	3 (18.8%)	6 (16.7%)		
320	1 (1.92%)	0 (0.00%)	1 (2.78%)		
Антитела к.= кардиомиоцитам (знаменатели), медиана [25th; 75th]	80.0 [40.0;80.0]	60.0 [40.0;80.0]	80.0 [40.0;80.0]	0.534	52
Антитела к ядрам кардиомиоцитов_ фактическое значение, N (%):				0.930	52
0	38 (73.1%)	11 (68.8%)	27 (75.0%)		
40	3 (5.77%)	1 (6.25%)	2 (5.56%)		
80	8 (15.4%)	3 (18.8%)	5 (13.9%)		
160	3 (5.77%)	1 (6.25%)	2 (5.56%)		
Антитела к проводящей системе сердца, фактическое значение N (%):				0.358	52
80	12 (23.1%)	6 (37.5%)	6 (16.7%)		
160	15 (28.8%)	5 (31.2%)	10 (27.8%)		
320	21 (40.4%)	4 (25.0%)	17 (47.2%)		
>320	4 (7.69%)	1 (6.25%)	3 (8.33%)		
Антитела к антигенам волокон проводящей системы серд-	160 [160;320]	160 [80.0;320]	320 [160;320]	0.084	52

ца(знаменатели), медиана [25th; 75th]					
Кластеры антител , N (%):				0.656	52
1	8 (15.4%)	4 (25.0%)	4 (11.1%)		
2	1 (1.92%)	0 (0.00%)	1 (2.78%)		
3	9 (17.3%)	3 (18.8%)	6 (16.7%)		
4	5 (9.62%)	2 (12.5%)	3 (8.33%)		
5	15 (28.8%)	2 (12.5%)	13 (36.1%)		
6	12 (23.1%)	4 (25.0%)	8 (22.2%)		
8	2 (3.85%)	1 (6.25%)	1 (2.78%)		

3.2. Анализ групп пациентов с венозависимой ФП (без рецидивов после достигнутой изоляции ЛВ) и не-венозависимой ФП (с рецидивами после достигнутой изоляции ЛВ)

В полученных группах проанализированы различия по клинико-демографическим характеристикам, характеристикам ФП, сопутствующим патологиям и следующим лабораторным и гистологическим показателям.

В данный анализ включены все пациенты, у кого известен статус изоляции ЛВ (84 пациента). Рецидивы ФП, несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ, возникли у 9 пациентов (10,7%), а эффективность аблации ФП после наблюдения в целом составила 89,3%

3.2.1. Сравнительный анализ пациентов с вено-зависимой и не-венозависимой ФП по всем характеристикам

Таблица 11 – Сравнительный анализ всех характеристик для пациентов с венозависимой и не-венозависимой ФП

Характеристика	[ALL] N=84	Нет ФП или венозависимая ФП N=75	Не-венозависимая ФП N=9	P	N
1	2	3	4	5	6
Клинико-демографические характеристики					
возраст, Mean (SD)	57.4 (9.36)	57.4 (9.61)	57.8 (7.36)	0.883	84
Процент женщин, N (%)	34 (40.5%)	30 (40.0%)	4 (44.4%)	1.000	84
Возраст манифестации аритмии, Mean (SD)	52.5 (10.3)	52.6 (10.5)	52.1 (9.05)	0.890	84
Длительность анамнеза ФП годы., медиана [25th; 75th]	4.00 [2.00;7.00]	4.00 [2.00;6.50]	5.00 [3.00;9.00]	0.137	84
тип_ФП, N (%):				0.001	84
Пароксизмальная	78 (92.9%)	73 (97.3%)	5 (55.6%)		
Персистирующая	6 (7.14%)	2 (2.67%)	4 (44.4%)		
Персистирующая или длительная, N (%)	41 (48.8%)	32 (42.7%)	9 (100%)	0.001	84
Симптомность по EHRA медиана [25th; 75th]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	0.369	84
CHA2DS2VASC, медиана [25th; 75th]	2.00 [1.00;3.00]	1.00 [1.00;3.00]	2.00 [2.00;2.00]	0.448	84
HASBLED, медиана [25th; 75th]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.240	84
Антикоагулянты, N (%):				0.155	84
варфарин	12 (14.3%)	9 (12.0%)	3 (33.3%)		
ксарелто	45 (53.6%)	42 (56.0%)	3 (33.3%)		
прадакса	7 (8.33%)	5 (6.67%)	2 (22.2%)		
отсутствует	4 (4.76%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)		

эликвис	16 (19.0%)	15 (20.0%)	1 (11.1%)		
амиодарон, N (%)	29 (34.5%)	24 (32.0%)	5 (55.6%)	0.268	84
аллапинин, N (%)	47 (56.0%)	41 (54.7%)	6 (66.7%)	0.715	84
пропафенон, N (%)	39 (46.4%)	36 (48.0%)	3 (33.3%)	0.474	84
этализин, N (%)	9 (10.7%)	7 (9.33%)	2 (22.2%)	0.243	84
сотагексал, N (%)	51 (60.7%)	46 (61.3%)	5 (55.6%)	1.000	84
любой_антиаритмик, N (%)	76 (90.5%)	67 (89.3%)	9 (100%)	0.576	84
антиаритмики_1го_класса, N (%)	62 (73.8%)	55 (73.3%)	7 (77.8%)	1.000	84
Сопутствующие заболевания					
Артериальная гипертония, N (%)	56 (66.7%)	49 (65.3%)	7 (77.8%)	0.703	84
ИБС, N (%)	1 (1.19%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1.000	84
ИМ, N (%): 0	84 (100%)	75 (100%)	9 (100%)	.	84
ОНМК, N (%)	1 (1.19%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1.000	84
ТИА, N (%)	4 (4.76%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	1.000	84
Системные.заболевания, N (%)	4 (4.76%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	1.000	84
Ожирение, N (%)	35 (43.8%)	29 (40.3%)	6 (75.0%)	0.139	80
ИМТ, Median [25th; 75th]	29.5 [27.8;32.2]	29.4 [27.6;32.2]	31.2 [30.7;31.9]	0.267	78
СД, N (%)	2 (2.38%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	1.000	84
Нарушение толерантности к глюкозе, N (%)	3 (3.57%)	2 (2.67%)	1 (11.1%)	0.296	84
Параметры ЭХОКГ					
ЛП мм, Mean (SD)	41.2 (3.67)	41.0 (3.60)	42.6 (4.16)	0.318	79
ФВ ЛЖ, медиана [25th; 75th]	63.0 [61.0;65.0]	63.0 [61.0;65.5]	60.0 [55.0;65.0]	0.081	76
КДР, мм, медиана [25th; 75th]	52.0 [49.0;57.0]	52.0 [48.8;56.5]	53.0 [50.0;57.0]	0.714	61
NTproBNP , маркеры воспаления и белки системы протеолиза					
Вч-СРБ, Median [25th; 75th]	2.13 [1.05;6.58]	2.15 [1.06;6.70]	1.72 [0.78;3.23]	0.511	84
NT-proBNP, Median [25th; 75th]	100 [52.1;250]	83.6 [48.5;202]	563 [126;1073]	0.002	84
ММР 9, Median [25th; 75th]	157 [102;234]	155 [104;232]	158 [118;284]	0.694	68

MMP 1, Median [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.252	68
MMP 3, Median [25th; 75th]	0.87 [0.70;1.42]	0.89 [0.72;1.50]	0.76 [0.60;0.97]	0.233	68
TGFb1, Mean (SD)	5.17 (1.41)	5.10 (1.33)	5.70 (2.04)	0.477	68
TIMP1, Median [25th; 75th]	212 [117;362]	219 [119;357]	162 [113;391]	0.944	68
FGF2, Median [25th; 75th]	16.0 [14.6;19.7]	16.1 [14.6;19.7]	15.6 [15.0;18.0]	0.968	68
FABP3, Median [25th; 75th]	1.37 [0.00;2.44]	1.28 [0.00;2.30]	2.20 [0.75;2.74]	0.469	68
ИЛ 1-бета, Median [25th; 75th]	0.83 [0.50;0.96]	0.83 [0.50;1.06]	0.87 [0.71;0.94]	0.872	68
ФНО, Median [25th; 75th]	2.42 [1.81;2.77]	2.39 [1.88;2.75]	2.46 [1.48;2.76]	0.912	68
Антикардиальные антитела					
Антитела к ядрам кардиомиоцитов, медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.546	65
Антитела к ядрам кардиомиоцитов, титр, N (%):				1.000	65
0	50 (76.9%)	44 (75.9%)	6 (85.7%)		
40	2 (3.08%)	2 (3.45%)	0 (0.00%)		
80	9 (13.8%)	8 (13.8%)	1 (14.3%)		
160	4 (6.15%)	4 (6.90%)	0 (0.00%)		
антитела.к.эндотелию_num, медиана [25th; 75th]	160 [40.0;320]	160 [50.0;320]	80.0 [30.0;240]	0.729	65
антитела.к.эндотелию, титр N (%):				0.572	65
>320	3 (4.62%)	2 (3.45%)	1 (14.3%)		
0	11 (16.9%)	10 (17.2%)	1 (14.3%)		
160	12 (18.5%)	11 (19.0%)	1 (14.3%)		
20	3 (4.62%)	2 (3.45%)	1 (14.3%)		
320	19 (29.2%)	18 (31.0%)	1 (14.3%)		
40	4 (6.15%)	3 (5.17%)	1 (14.3%)		
80	13 (20.0%)	12 (20.7%)	1 (14.3%)		

антите- ла.к.гладкой.мускулатуре_factor, N (%):				0.348	65
20	1 (1.54%)	1 (1.72%)	0 (0.00%)		
40	17 (26.2%)	13 (22.4%)	4 (57.1%)		
80	25 (38.5%)	23 (39.7%)	2 (28.6%)		
160	14 (21.5%)	13 (22.4%)	1 (14.3%)		
320	8 (12.3%)	8 (13.8%)	0 (0.00%)		
анитела.к.гладкой.мускулатуре, знаменатели медиана [25th; 75th]	80.0 [40.0;160]	80.0 [80.0;160]	40.0 [40.0;80.0]	0.082	65
антите- ла.к.кардиомиоцитам_factor, N (%):				0.491	65
20	4 (6.15%)	4 (6.90%)	0 (0.00%)		
40	20 (30.8%)	18 (31.0%)	2 (28.6%)		
80	28 (43.1%)	23 (39.7%)	5 (71.4%)		
160	11 (16.9%)	11 (19.0%)	0 (0.00%)		
320	2 (3.08%)	2 (3.45%)	0 (0.00%)		
антитела.к.кардиомиоцитам, ме- диана [25th; 75th]	80.0 [40.0;80.0]	80.0 [40.0;80.0]	80.0 [60.0;80.0]	0.831	65
антите- ла.к.ядрам.кардиомиоцитов_factor, N (%):				1.000	65
0	50 (76.9%)	44 (75.9%)	6 (85.7%)		
40	2 (3.08%)	2 (3.45%)	0 (0.00%)		
80	9 (13.8%)	8 (13.8%)	1 (14.3%)		
160	4 (6.15%)	4 (6.90%)	0 (0.00%)		
Анитела к антигенам проводя- щей системы сердца, N (%):				0.003	65
>320	4 (6.15%)	4 (6.90%)	0 (0.00%)		
160	18 (27.7%)	18 (31.0%)	0 (0.00%)		
320	27 (41.5%)	26 (44.8%)	1 (14.3%)		
80	16 (24.6%)	10 (17.2%)	6 (85.7%)		

Антитела к антигенам проводящей системы сердца_num, медиана [25th; 75th]	160 [160;320]	320 [160;320]	80.0 [80.0;80.0]	0.003	65
АНФ в титре 1/40-1/80	11 (16.9%)	10 (17.2%)	1 (14.3%)		
АНФ в титре более 1/80 и хотя бы одного из видов АТ 1/320	4 (6.15%)	4 (6.90%)	0 (0.00%)		
КМЦ 1:160 - 1:320	11 (16.9%)	11 (19.0%)	0 (0.00%)		
нетипичная комбинация повышенных показателей	17 (26.2%)	14 (24.1%)	3 (42.9%)		
норма	9 (13.8%)	6 (10.3%)	3 (42.9%)		
типичная_комбинация	13 (20.0%)	13 (22.4%)	0 (0.00%)		
Морфологические показатели					
миокардит, N (%)	32 (71.1%)	28 (73.7%)	4 (57.1%)	0.650	45
активный.пограничный, N (%):				0.518	45
0	13 (28.9%)	10 (26.3%)	3 (42.9%)		
1	13 (28.9%)	12 (31.6%)	1 (14.3%)		
2	19 (42.2%)	16 (42.1%)	3 (42.9%)		
эндокардит, N (%):				0.456	45
0	34 (75.6%)	30 (78.9%)	4 (57.1%)		
1	8 (17.8%)	6 (15.8%)	2 (28.6%)		
2	3 (6.67%)	2 (5.26%)	1 (14.3%)		
степень.фиброза, N (%):				0.047	45
1	29 (64.4%)	27 (71.1%)	2 (28.6%)		
2	16 (35.6%)	11 (28.9%)	5 (71.4%)		
тромбы.эндокард, N (%)	2 (4.55%)	2 (5.26%)	0 (0.00%)	1.000	44
утолщение.эндокарда, N (%)	12 (27.3%)	9 (23.7%)	3 (50.0%)	0.336	44
склероз.эндокарда, N (%)	27 (61.4%)	23 (60.5%)	4 (66.7%)	1.000	44
Инфильтрация лимфоцитами эндокарда, N (%)	4 (9.09%)	2 (5.26%)	2 (33.3%)	0.096	44
эозинофилы.в.эндокарде, N (%)	2 (4.55%)	2 (5.26%)	0 (0.00%)	1.000	44
липоматоз.в.эндокарде, N (%)	8 (18.2%)	7 (18.4%)	1 (16.7%)	1.000	44
гиалиноз.в.эндокарде, N (%)	1 (2.27%)	0 (0.00%)	1 (16.7%)	0.140	44
фиброз.в.эндокарде, N (%)	1 (2.13%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)	0.151	47
гипертрофия.миокарда, N (%)	43 (97.7%)	37 (97.4%)	6 (100%)	1.000	44

исчезнове- ние.поперечной.исчерченности.ми окарда, N (%)	11 (25.0%)	10 (26.3%)	1 (16.7%)	1.000	44
поло- сы.пересокращения.в.миокарде, N (%)	32 (72.7%)	28 (73.7%)	4 (66.7%)	1.000	44
дистрофия.кардиомиоцитов, N (%)	28 (63.6%)	26 (68.4%)	2 (33.3%)	0.173	44
нек- роз.миолиз.апоптоз.кардиомиоцит ов, N (%)	13 (29.5%)	12 (31.6%)	1 (16.7%)	0.648	44
липофусцин.в.кардиомиоцитах, N (%)	18 (40.9%)	15 (39.5%)	3 (50.0%)	0.676	44
исчезнове- ние.лизис.ядер.кардиомиоцитов, N (%)	26 (59.1%)	21 (55.3%)	5 (83.3%)	0.393	44
перинуклеар- ный.цитоллиз.кардиомиоцитов, N (%)	12 (30.0%)	12 (34.3%)	0 (0.00%)	0.320	40
жиро- вая.дистрофия.в..кардиомиоцитах, N (%)	6 (13.6%)	6 (15.8%)	0 (0.00%)	0.557	44
кариопик- ноз.кариорексис..в.кардиомиоцита х, N (%)	1 (2.27%)	1 (2.63%)	0 (0.00%)	1.000	44
расширение.интерстиция, N (%)	8 (18.2%)	6 (15.8%)	2 (33.3%)	0.557	44
отек.интерстиция, N (%)	8 (18.2%)	7 (18.4%)	1 (16.7%)	1.000	44
перимускуляр- ный.склероз.интерстиция, N (%)	27 (61.4%)	24 (63.2%)	3 (50.0%)	0.656	44
Периваскулярный склероз ин- терстиция, N (%)	25 (56.8%)	24 (63.2%)	1 (16.7%)	0.076	44
очаговый.склероз.интерстиция, N (%)	3 (6.82%)	3 (7.89%)	0 (0.00%)	1.000	44
Инфильтрация 10-13 клеток в ин- терстиции, N (%)	4 (9.09%)	3 (7.89%)	1 (16.7%)	1.000	44

Инфильтрация 14 кл.в интерсти- ции, N (%)	32 (72.7%)	28 (73.7%)	4 (66.7%)	1.000	44
Васкулит сосудов, N (%)	2 (5.13%)	2 (5.71%)	0 (0.00%)	1.000	39
Набухание эндотелия сосудов, N (%)	20 (51.3%)	17 (48.6%)	3 (75.0%)	0.593	39
Склероз сосудов, N (%)	5 (12.8%)	4 (11.4%)	1 (25.0%)	1.000	39
Тромбоз сосудов, N (%)	1 (2.56%)	1 (2.86%)	0 (0.00%)	1.000	39

Как видно из таблицы 11, пациенты, имеющие не-венозависимую ФП, также имели персистирующую ФП, повышение уровня NTproBNP, но, в отличие от пациентов с рецидивами после первой КБА УЛВ, отмечалось повышение не анти-тел к кардиомиоцитам, а антител к проводящей системе.

3.2.2. Однофакторный анализ. Сопоставление групп пациентов с вено-зависимой и не-венозависимой ФП по всем характеристикам

Не было выявлено статистически значимой ассоциации шансов не-венозависимой ФП с возрастом пациента (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,93; 1,09], $p = 0,9019$), ИМТ (ОШ = 1,13 [95% ДИ: 0,90; 1,5], $p = 0,3331$), возрастом манифестации ФП (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,93; 1,07], $p = 0,8982$) и с длительностью анамнеза ФП (ОШ = 1,04 [95% ДИ: 0,92; 1,13], $p = 0,4372$). Статистически значимой разницы в отношении частоты выявления субстратной аритмии между мужчинами (5 случаев из 50 (10%)) и женщинами (4 случая из 34 (11,8%)) также выявлено не было (ОШ = 1,20 [95% ДИ: 0,28; 4,89], $p > 0,9999$).

У 5 из 78 (6,4%) пациентов с пароксизмальной ФП и 4 из 6 (66,7%) пациентов с персистирующей ФП был отмечен рецидив после изоляции ЛВ, таким образом, персистирующая ФП была ассоциирована с увеличением шанса субстратной аритмии после изоляции в среднем в 29,2 [95% ДИ: 4,62; 254] раза ($p = 0,0009$) (рисунок 15). Статистически значимой ассоциации симптомности по

EHRA с частотой выявления субстратной аритмии выявлено не было ($p = 0,3292$), частота рецидивирования у пациентов с EHRA I составила – 0 случаев из 2 (0%), у пациентов с EHRA IIa – 1 случай из 2 (50%), IIb – 5 случаев из 42 (11,9%), III – 3 случая из 38 (7,9%).

Не было выявлено статистически значимой ассоциации риска субстратной аритмии с количеством баллов по CHA2DS2VASC (ОШ = 1,14 [95% ДИ: 0,65; 1,97], $p = 0,6315$) и HASBLED (ОШ = 0,58 [95% ДИ: 0,21; 1,30], $p = 0,2277$).

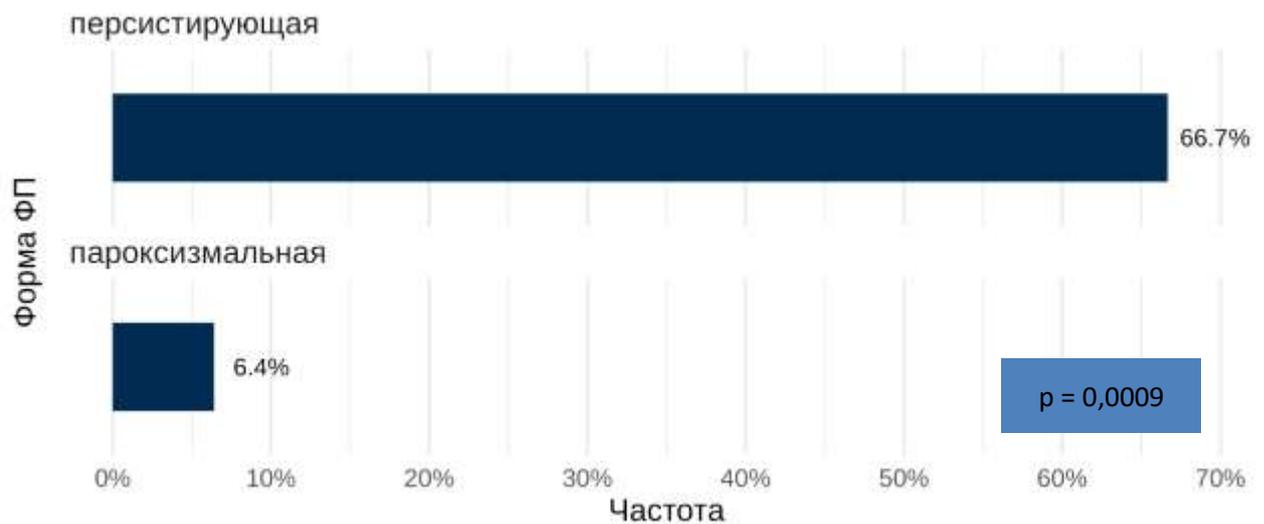


Рисунок 15 – Частота рецидива после изоляции ЛВ в зависимости от формы ФП

Статистически значимой ассоциации частоты субстратной аритмии с наличием сопутствующих заболеваний выявлено не было (таблица 12).

Таблица 12 – Частота рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от сопутствующих заболеваний

Заболевание	нет	есть	p
1	2	3	4
ГБ	2/28 (7,1%)	7/56 (12,5%)	0,7111
ИБС	9/83 (10,8%)	0/1 (0%)	>0,9999
ОНМК	9/83 (10,8%)	0/1 (0%)	>0,9999
ТИА	9/80 (11,2%)	0/4 (0%)	>0,9999

Системные заболевания	9/80 (11,2%)	0/4 (0%)	>0,9999
Ожирение	2/45 (4,4%)	6/35 (17,1%)	0,1289
Нарушение толерантности к глюкозе	8/81 (9,9%)	1/3 (33,3%)	0,2913
СД	9/82 (11%)	0/2 (0%)	>0,9999

Рецидивирование в слепом периоде было статистически значимым предиктором субстратной аритмии, частота рецидива ФП после изоляции ЛВ, у пациентов без рецидива в слепом периоде составила 2 случая из 63 (3,2%), у пациентов, у которых наблюдался рецидив в слепом периоде – 7 случаев из 21 (33,3%) (ОШ = 15,3 [95% ДИ: 3,28; 110], $p = 0,0007$).

Не было выявлено статистически значимой ассоциации размера левого предсердия и КДР левого желудочка с риском развития рецидива ФП после изоляции ЛВ (ОШ = 1,13 [95% ДИ: 0,93; 1,38], $p = 0,2396$ и 1 [95% ДИ: 0,9; 1,09], $p = 0,9881$). Уменьшение ФВ на каждый 1% было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов рецидива ФП после изоляции ЛВ в среднем в 1,17 [95% ДИ: 1,03; 1,35] раза ($p = 0,0209$, рисунок 16).

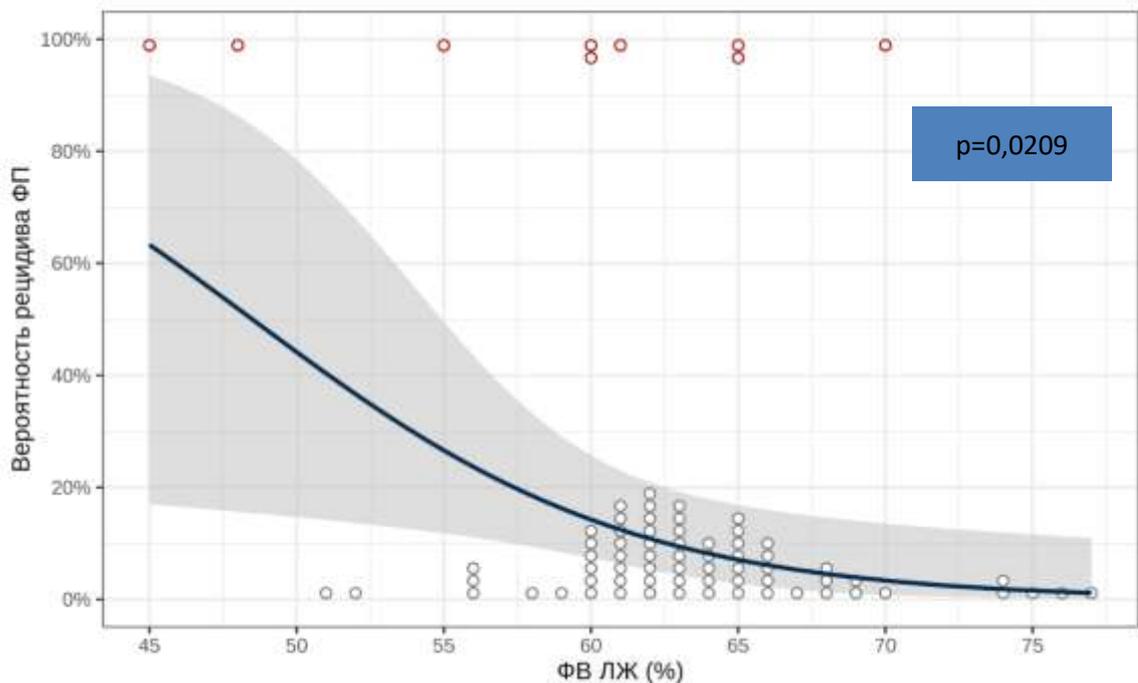


Рисунок 16 – Вероятность рецидива после изоляции ЛВ в зависимости от фракции выброса левого желудочка

3.2.3. Сопоставление групп по данным морфологического анализа биоптатов миокарда

В таблицах 3-6 представлены результаты анализа частоты рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от патоморфологических характеристик МПП (таблицы 13-16). Статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 13 – Частота рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от особенностей эндокарда МПП

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
тромбы	2/17 (11,8%)	0/3 (0%)	>0,9999
утолщение	1/15 (6,7%)	1/5 (20%)	0,4474
склероз	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)	>0,9999
инфильтрация лимфоцитами	2/19 (10,5%)	1/2 (50%)	0,2714
эозинофилы	2/19 (10,5%)	0/1 (0%)	>0,9999
липоматоз	2/14 (14,3%)	1/7 (14,3%)	>0,9999
субэндокардиальный фиброз	1/9 (11,1%)	4/23 (17,4%)	>0,9999

Таблица 14 – Частота рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от особенностей миокарда МПП

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
гипертрофия	2/13 (15,4%)	2/11 (18,2%)	>0,9999
исчезновение поперечной исчерченности	3/20 (15%)	1/4 (25%)	0,5440
участки пересокращения	3/10 (30%)	1/14 (7,1%)	0,2721
дистрофия	1/9 (11,1%)	3/15 (20%)	>0,9999
некроз/миолиз/апоптоз	4/16 (25%)	0/7 (0%)	0,2727
липофусцин	3/20 (15%)	1/3 (33,3%)	0,4529
исчезновение ядер	4/16 (25%)	0/7 (0%)	0,2727
перинуклеарный цитолиз	3/17 (17,6%)	0/4 (0%)	>0,9999

липоматоз	4/22 (18,2%)	0/1 (0%)	>0,9999
кариопикноз/кариорексис	4/23 (17,4%)	–	–

Таблица 15 – Частота рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от особенностей интерстиция МПП

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	р
1	2	3	4
расширение интерстиция	2/15 (13,3%)	1/3 (33,3%)	0,4424
отек	1/14 (7,1%)	2/5 (40%)	0,1548
перимускулярный склероз	2/7 (28,6%)	2/14 (14,3%)	0,5743
периваскулярный склероз	2/7 (28,6%)	1/12 (8,3%)	0,5232
очаговый склероз	2/17 (11,8%)	1/1 (100%)	0,1667
инфильтрация 10-14 клеток	2/11 (18,2%)	2/9 (22,2%)	>0,9999
инфильтрация >14 кл	2/16 (12,5%)	1/5 (20%)	>0,9999
эозинофилы	3/18 (16,7%)	–	–
фиброз	1/10 (10%)	2/8 (25%)	0,5588

Таблица 16 – Частота рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от особенностей сосудов МПП

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	р
васкулит	2/12 (16,7%)	0/2 (0%)	>0,9999
набухание эндотелия	1/11 (9,1%)	1/3 (33,3%)	0,3956
склероз	2/13 (15,4%)	0/1 (0%)	>0,9999
гиалиноз	2/14 (14,3%)	–	–
тромбоз	2/13 (15,4%)	0/1 (0%)	>0,9999
гранулематоз	1/12 (8,3%)	1/1 (100%)	0,1538
адипоциты	1/11 (9,1%)	1/2 (50%)	0,2949

В таблицах 17-20 представлены результаты оценки ассоциации частоты рецидива ФП после изоляции ЛВ и патоморфологических характеристик МЖП в

группах пациентов. Наличие морфологического диагноза миокардит не было статистически значимо ассоциировано с развитием рецидива ФП после изоляции ЛВ (частота у пациентов без миокардита – 3/13 (23,1%), у пациентов с миокардитом – 4/32 (12,5%), $p = 0,3943$). Наличие эндокардита также не было статистически значимым предиктором развития рецидива ФП после изоляции ЛВ (частота у пациентов без эндокардита – 4/34 (11,8%), у пациентов с эндокардитом – 3/11 (27,3%), $p = 0,3368$). Степень фиброза была статистически значимым предиктором рецидива ФП после изоляции ЛВ, частота рецидива у пациентов с 1 степенью составила 2/29 (6,9%), у пациентов со 2 степенью – 5/16 (31,2%) (ОШ = 6,14 [95% ДИ: 1,14; 47,6], $p = 0,0462$, рисунок 17).

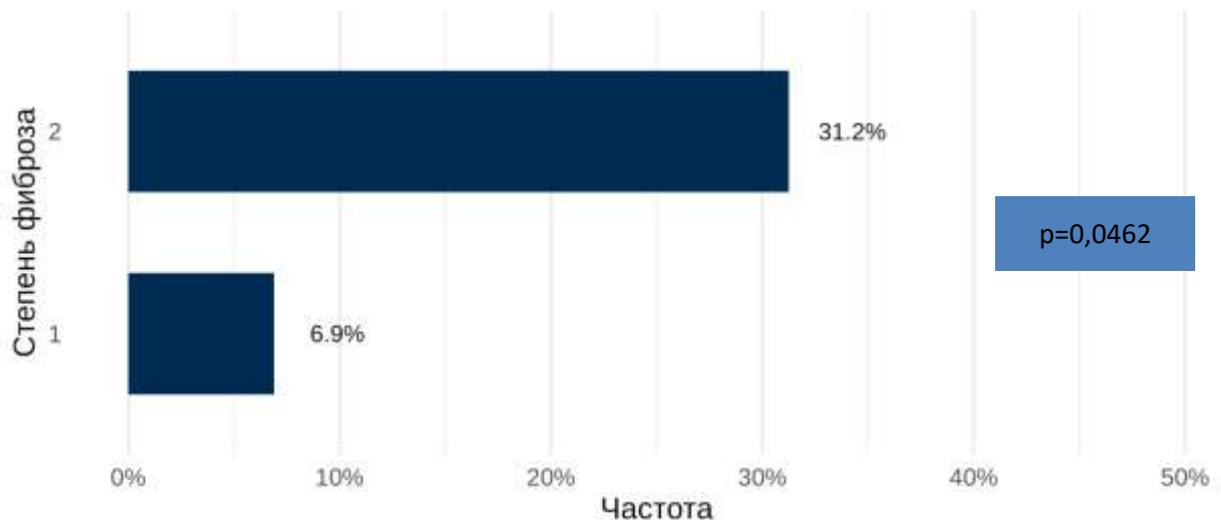


Рисунок 17 – Частота рецидивирования ФП после изоляции ЛВ в зависимости от степени фиброза МЖП

У 2 из 4 (50%) пациентов с инфильтрацией лимфоцитами эндокарда МЖП развился рецидив ФП после изоляции ЛВ, в то время как из 40 пациентов без инфильтрации рецидив развился у 4 (10%) пациентов. Инфильтрация лимфоцитами эндокарда МЖП была ассоциирована с увеличением шансов развития рецидива ФП в среднем в 9 [95% ДИ: 0,89; 95,37] раз ($p = 0,0519$, рисунок 18).

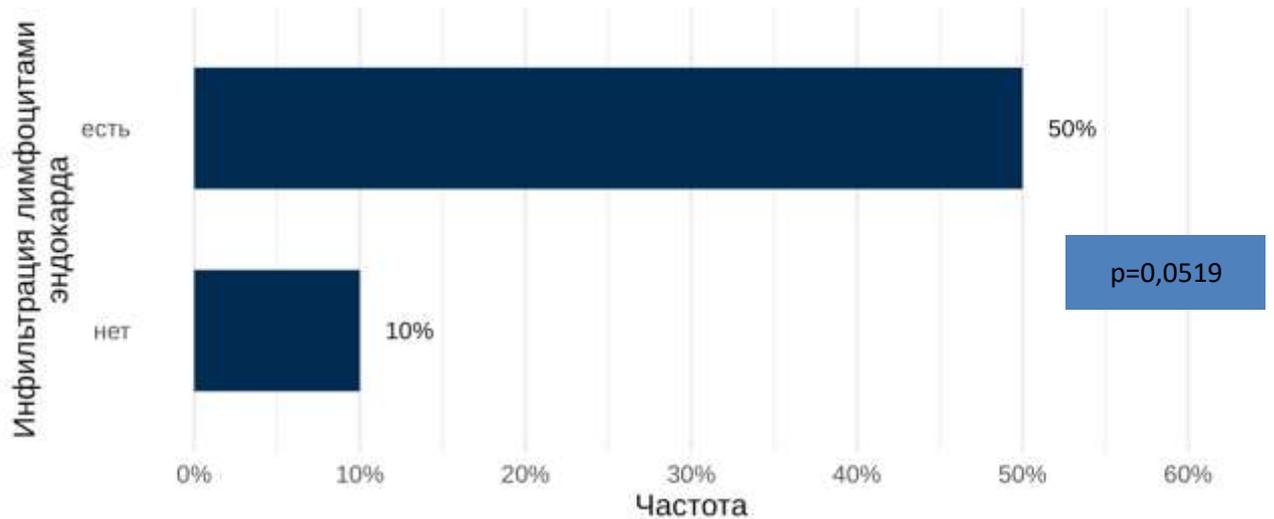


Рисунок 18 – Частота рецидивирования ФП после изоляции ЛВ в зависимости от наличия инфильтрации лимфоцитами эндокарда МЖП

Таблица 17 – Особенности эндокарда МЖП в группах пациентов с венозависимой и не-венозависимой ФП

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
тромбы эндокард	6/42 (14,3%)	0/2 (0%)	>0,9999
утолщение эндокарда	3/32 (9,4%)	3/12 (25%)	0,3215
склероз эндокарда	2/17 (11,8%)	4/27 (14,8%)	>0,9999
инфильтрация лимфоцитами эндокарда	4/40 (10%)	2/4 (50%)	0,0834
эозинофилы в эндокарде	6/42 (14,3%)	0/2 (0%)	>0,9999
липоматоз в эндокарде	5/36 (13,9%)	1/8 (12,5%)	>0,9999
гиалиноз в эндокарде	5/43 (11,6%)	1/1 (100%)	0,1364
фиброз в эндокарде	6/46 (13%)	1/1 (100%)	0,1489

Таблица 18 – Особенности миокарда МЖП в группах пациентов

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
гипертрофия миокарда	0/1 (0%)	6/43 (14%)	>0,9999
исчезновение поперечной исчерченности миокарда	5/33 (15,2%)	1/11 (9,1%)	>0,9999
полосы пересокращения в миокарде	2/12 (16,7%)	4/32 (12,5%)	0,6577

дистрофия кардиомиоцитов	4/16 (25%)	2/28 (7,1%)	0,1693
некроз/миолиз/апоптоз кардиомиоцитов	5/31 (16,1%)	1/13 (7,7%)	0,6523
липофусцин в кардиомиоцитах	3/26 (11,5%)	3/18 (16,7%)	0,6760
исчезновение/лизис ядер кардиомиоцитов	1/18 (5,6%)	5/26 (19,2%)	0,3754
перинуклеарный цитоллиз кардиомиоцитов	5/28 (17,9%)	0/12 (0%)	0,2980
жировая дистрофия в кардиомиоцитах	6/38 (15,8%)	0/6 (0%)	0,5734

Таблица 19 – Особенности интерстиция МЖП в группах пациентов

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
расширение интерстиция	4/36 (11,1%)	2/8 (25%)	0,2968
отек интерстиция	5/36 (13,9%)	1/8 (12,5%)	>0,9999
перимускулярный склероз интерстиция	3/17 (17,6%)	3/27 (11,1%)	0,6619
периваскулярный склероз интерстиция	5/19 (26,3%)	1/25 (4%)	0,0701
очаговый склероз интерстиция	6/41 (14,6%)	0/3 (0%)	>0,9999
инфильтрация 10-13 клеток в интерстиции	5/40 (12,5%)	1/4 (25%)	0,4562
инфильтрация >14 кл в интерстиции	2/12 (16,7%)	4/32 (12,5%)	0,6577

Таблица 20 – Особенности сосудов МЖП в группах пациентов

Характеристика	Не выявлено	Выявлено	p
васкулит сосудов	4/37 (10,8%)	0/2 (0%)	>0,9999
набухание эндотелия сосудов	1/19 (5,3%)	3/20 (15%)	0,6050
склероз сосудов	3/34 (8,8%)	1/5 (20%)	0,4362
гиалиноз сосудов	4/39 (10,3%)	–	–

3.2.3. Сопоставление групп по данным лабораторных показателей

Статистически значимой ассоциации концентрации вч-СРБ с риском развития рецидива ФП после изоляции ЛВ выявлено не было (ОШ для увеличения

концентрации в 2 раза = 0,9 [95% ДИ: 0,60; 1,28], $p = 0,5617$). Также не было выявлено статистически значимой ассоциации риска развития рецидива ФП после изоляции ЛВ с концентрацией MMP9 (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 1,26 [95% ДИ: 0,58; 2,75], $p = 0,5521$), MMP3 (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 0,62 [95% ДИ: 0,18; 1,11], $p = 0,3513$), TGFb1 (ОШ для увеличения концентрации на 1 = 1,35 [95% ДИ: 0,77; 2,43], $p = 0,2927$), TIMP1 (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 0,79 [95% ДИ: 0,50; 1,27], $p = 0,2667$), FGF2 (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 0,54 [95% ДИ: 0,02; 2,97], $p = 0,6472$), FABP3 (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 1,23 [95% ДИ: 0,53; 2,75], $p = 0,6186$), ИЛ-1 бета (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 1,14 [95% ДИ: 0,54; 2,51], $p = 0,7433$), ФНО (ОШ для увеличения на 1 = 1,00 [95% ДИ: 0,40; 2,89], $p = 0,9984$).

Увеличение концентрации NT-proBNP в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов рецидива ФВ после изоляции ЛВ в среднем в 2 [95% ДИ: 1,33; 3,29] раза ($p = 0,002$) (рисунок 19).

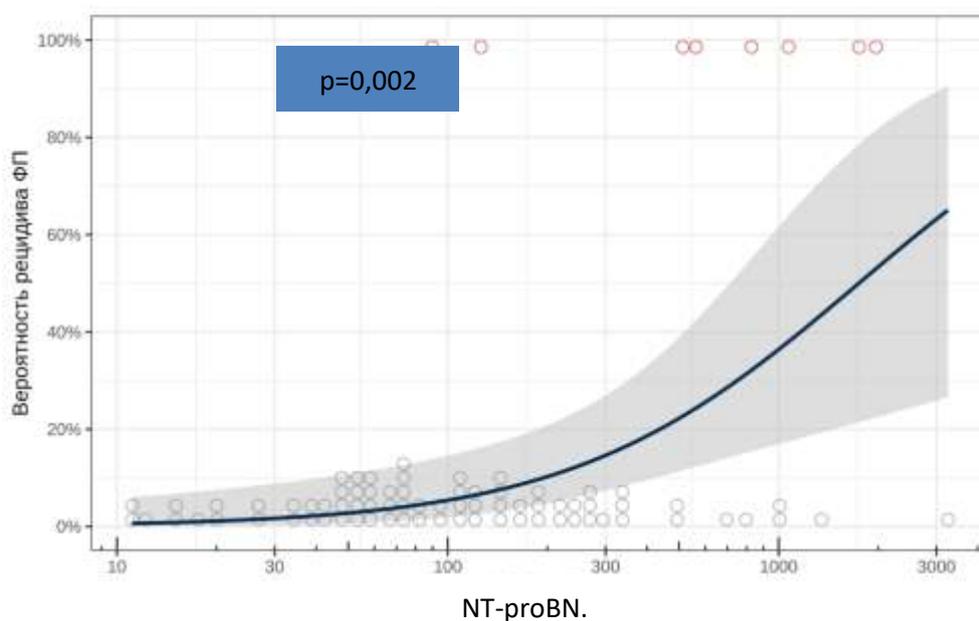


Рисунок 19 – Вероятность развития рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от концентрации NT-proBNP.

3.2.4. Сопоставление групп по титру антикардиальных антител

При сравнительном анализе антикардиальных антител в сыворотке крови выявлена статистически значимо меньшая концентрация антител к антигенам волокон проводящей системы сердца в группе пациентов с не-венозависимой ФП ($p = 0,0101$)

Таблица 21 – Сравнительный анализ титров антител в группах

Антитела (титр)		Пациенты с венозависимой ФП	Пациенты с не-венозависимой ФП	p
1	2	3	4	5
антитела к ядрам кардиомиоцитов	0	44/58 (75,9%)	6/7 (85,7%)	0,5557
	1:40	2/58 (3,4%)	0 (0%)	
	1:80	8/58 (13,8%)	1/7 (14,3%)	
	1:160	4/58 (6,9%)	0 (0%)	
антитела к эндотелию	0	10/58 (17,2%)	1/7 (14,3%)	0,6084
	1:20	2/58 (3,4%)	1/7 (14,3%)	
	1:40	3/58 (5,2%)	1/7 (14,3%)	
	1:80	12/58 (20,7%)	1/7 (14,3%)	
	1:160	11/58 (19%)	1/7 (14,3%)	
	1:320	18/58 (31%)	1/7 (14,3%)	
	>1:320	2/58 (3,4%)	1/7 (14,3%)	
антитела к кардиомиоцитам	1:20	4/58 (6,9%)	0 (0%)	0,8397
	1:40	18/58 (31%)	2/7 (28,6%)	
	1:80	23/58 (39,7%)	5/7 (71,4%)	
	1:160	11/58 (19%)	0 (0%)	
	1:320	2/58 (3,4%)	0 (0%)	
антитела к гладкой мускулатуре	1:20	1/58 (1,7%)	0 (0%)	0,0842

	1:40	13/58 (22,4%)	4/7 (57,1%)	
	1:80	23/58 (39,7%)	2/7 (28,6%)	
	1:160	13/58 (22,4%)	1/7 (14,3%)	
	1:320	8/58 (13,8%)	0 (0%)	
антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца	1:80	10/58 (17,2%)	6/7 (85,7%)	0,003
	1:160	18/58 (31%)	0 (0%)	
	1:320	26/58 (44,8%)	1/7 (14,3%)	
	>1:320	4/58 (6,9%)	0 (0%)	

Таблица 22 – Сравнительный анализ кластеров антител в группах

	I группа	II группа	p
	Пациенты без рецидивов после изоляции ЛВ	Пациенты с рецидивами после изоляции ЛВ	
Кластеры антител, N (%):			0.106
1	6 (10.3%)	3 (42.9%)	
2	2 (3.45%)	1 (14.3%)	
3	9 (15.5%)	2 (28.6%)	
4	7 (12.1%)	0 (0.00%)	
5	20 (34.5%)	0 (0.00%)	
6	11 (19.0%)	1 (14.3%)	
8	3 (5.17%)	0 (0.00%)	

По данным ROC анализа титр антител к проводящей системе менее 1:80 имел специфичность 82.8% и чувствительность 85.7%, AUC - 0.82 95% CI 0.65–0.99 в определении наличия у пациента не-венозависимой ФП (рисунок 20).

Ограничением анализа является малое число пациентов и отсутствие в обеих группах пациентов с разведением менее 1:80.

По данным ROC анализа уровень NTproBNP ≥ 504 пмоль/л имеет специфичность 92% и чувствительность 66.7%, AUC - 0.82 95% ДИ 0.67–0.96 (рисунок 21).

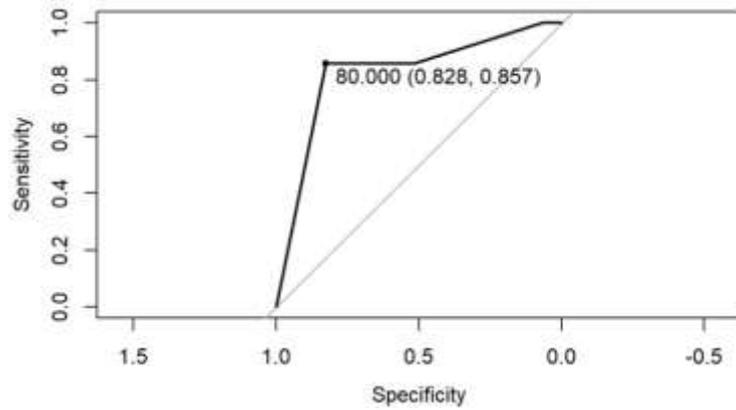


Рисунок 20 – ROC анализ уровня антител к проводящей системе

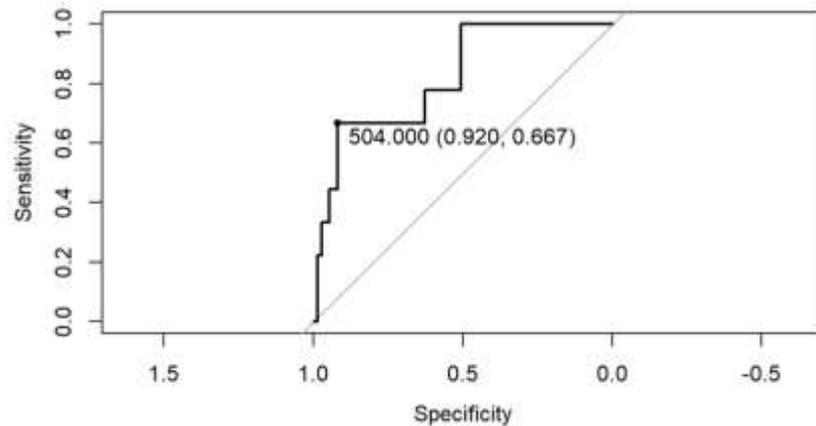


Рисунок 21 – ROC анализ уровня NTproBNP

3.3. Сравнение пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с не-венозависимой ФП

В данном анализе проведено сравнение 3 групп пациентов: пациентов без рецидивов после первой КБА УЛВ; пациентов, с эффектом после повторной КБА УЛВ; и пациентов с рецидивами ФП, несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ (имеющих не-венозависимую ФП)

Таблица 23 – Сравнение пациентов

Характеристика	Эффект после первой КБА N=65	Эффект после второй КА N=25	Нет эффекта от КБА (невенозависимая ФП) N=9	p	N
1	2	3	4	5	6
возраст, Mean (SD)	57.9 (9.65)	59.8 (9.60)	57.8 (7.36)	0.699	99
Процент Женщин, N (%)	24 (36.9%)	14 (56.0%)	4 (44.4%)	0.258	99
Возраст манифестации аритмии, Mean (SD)	53.3 (10.6)	54.2 (9.64)	52.1 (9.05)	0.864	99
Длительность анамнеза ФП годы медиана [25th; 75th]	4.00 [2.00;5.00]	7.00 [5.00;9.00]	5.00 [3.00;9.00]	0.003	99
Персистирующая или длительная, N (%)	25 (38.5%)	21 (84.0%)	9 (100%)	<0.001	99
Тип ФП, N (%):				0.002	99
Пароксизмальная	63 (96.9%)	21 (84.0%)	5 (55.6%)		
Персистирующая	2 (3.08%)	4(16.0%)	4(44.4%)		
Симптомность по EHRA медиана [25th; 75th]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	3.00 [3.00;4.00]	0.724	99
CHA2DS2VASC, медиана [25th; 75th]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [2.00;2.00]	0.433	99
HASBLED, Median [25th; 75th]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.424	99
Сопутствующие заболевания					
Артериальная_гипертония, N (%)	44 (67.7%)	19 (76.0%)	7 (77.8%)	0.730	99
ИБС, N (%)	1 (1.54%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)	1.000	99
ИМ , N (%)	0 (0.00%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)	0.343	99
ОНМК, N (%)	1 (1.54%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)	1.000	99
ТИА, N (%)	3 (4.62%)	2 (8.00%)	0 (0.00%)	0.634	99
Системные.заболевания,n (%)	4 (6.15%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)	1.000	99
Ожирение, n (%)	26 (41.3%)	9 (37.5%)	6 (75.0%)	0.149	95
ИМТ, медиана [25th; 75th]	29.5	28.6	31.2	0.427	93

	[27.9;32.3]	[25.4;32.4]	[30.7;31.9]		
СД, N (%)	1 (1.54%)	3 (12.0%)	0 (0.00%)	0.095	99
Нарушение толерантности к глюкозе N (%)	1 (1.54%)	2 (8.00%)	1 (11.1%)	0.142	99
Параметры ЭХОКГ					
ЛП мм, Mean (SD)	41.1 (3.41)	41.0 (4.45)	42.6 (4.16)	0.533	94
ФВ ЛЖ, медиана [25th; 75th]	63.0 [61.0;65.8]	63.0 [59.8;68.0]	60.0 [55.0;65.0]	0.254	91
КДР ЛЖ, медиана [25th; 75th]	52.0 [49.0;59.0]	49.0 [47.0;51.0]	53.0 [50.0;57.0]	0.048	74
Гипертрофия более 14 мм., N (%)	1 (1.67%)	1 (4.17%)	0 (0.00%)	1.000	93
NTproBNP , маркеры воспаления и белки системы протеолиза					
Вч-СРБ, медиана [25th; 75th]	2.20 [1.07;6.45]	1.49 [0.69;6.33]	1.72 [0.78;3.23]	0.662	99
NT proBNP, медиана [25th; 75th]	76.7 [47.2;189]	159 [72.1;385]	563 [126;1073]	0.001	99
MMP9, медиана [25th; 75th]	151 [100;232]	132 [88.9;210]	158 [118;284]	0.738	81
MMP1, медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.328	81
MMP3, медиана [25th; 75th]	0.92 [0.72;1.49]	0.79 [0.65;1.05]	0.76 [0.60;0.97]	0.250	81
TGFb1, Mean (SD)	5.03 (1.30)	5.19 (1.49)	5.70 (2.04)	0.494	81
TIMP1, медиана [25th; 75th]	194 [114;329]	204 [97.0;336]	162 [113;391]	0.984	81
FGF2, медиана [25th; 75th]	16.0 [14.5;20.3]	16.6 [15.1;19.8]	15.6 [15.0;18.0]	0.788	81
FABP3, медиана [25th; 75th]	1.55 [0.00;2.72]	1.15 [0.67;2.51]	2.20 [0.75;2.74]	0.840	81
ИЛ.1.бета, медиана [25th; 75th]	0.80 [0.50;1.18]	0.85 [0.63;0.98]	0.87 [0.71;0.94]	0.901	81
ФНО, медиана [25th; 75th]	2.32 [1.83;2.75]	2.43 [1.79;2.70]	2.46 [1.48;2.76]	0.982	81
Антикардиальные антитела					

Антитела к ядрам кардиомиоцитов, знаменатели медиана [25th; 75th]	0.00 [0.00;10.0]	0.00 [0.00;20.0]	0.00 [0.00;0.00]	0.810	78
Антитела к ядрам кардиомиоцитов, титр, N (%):				0.511	78
0	39 (75.0%)	14 (73.7%)	6 (85.7%)		
40	2 (3.85%)	3 (15.8%)	0 (0.00%)		
80	7 (13.5%)	1 (5.26%)	1 (14.3%)		
160	4 (7.69%)	1 (5.26%)	0 (0.00%)		
Антитела к эндотелию, знаменатели, медиана [25th; 75th]	160 [80.0;320]	80.0 [0.00;160]	80.0 [30.0;240]	0.195	78
Антитела к эндотелию, N (%):				0.544	78
0	6 (11.5%)	6 (31.6%)	1 (14.3%)		
40	2 (3.85%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)		
80	12 (23.1%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)		
>320	2 (3.85%)	1 (5.26%)	1 (14.3%)		
160	11 (21.2%)	4 (21.1%)	1 (14.3%)		
320	17 (32.7%)	3 (15.8%)	1 (14.3%)		
Антитела к гладкой мускулатуре, титр, N (%):				0.447	78
20	1 (1.92%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
40	12 (23.1%)	2 (10.5%)	4 (57.1%)		
80	22 (42.3%)	9 (47.4%)	2 (28.6%)		
160	11 (21.2%)	4 (21.1%)	1 (14.3%)		
320	6 (11.5%)	4 (21.1%)	0 (0.00%)		
Антитела к гладкой мускулатуре, знаменатели медиана [25th; 75th]	80.0 [70.0;160]	80.0 [80.0;160]	40.0 [40.0;80.0]	0.075	78
Антитела к кардиомиоцитам, титр, N (%):				0.052	78
20	4 (7.69%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
40	18 (34.6%)	1 (5.26%)	2 (28.6%)		
80	21 (40.4%)	9 (47.4%)	5 (71.4%)		

160	8 (15.4%)	8 (42.1%)	0 (0.00%)		
320	1 (1.92%)	1 (5.26%)	0 (0.00%)		
Антитела к кардиомиоцитам, знаменатели медиана [25th; 75th]	80.0 [40.0;80.0]	80.0 [80.0;160]	80.0 [60.0;80.0]	0.003	78
Антитела к ядрам кардиомиоцитов, фактическое значение, N (%):				0.511	78
0	39 (75.0%)	14 (73.7%)	6 (85.7%)		
40	2 (3.85%)	3 (15.8%)	0 (0.00%)		
80	7 (13.5%)	1 (5.26%)	1 (14.3%)		
160	4 (7.69%)	1 (5.26%)	0 (0.00%)		
Антитела к проводящей системе сердца, титр, N (%):				0.001	78
80	10 (19.2%)	1 (5.26%)	6 (85.7%)		
320	21 (40.4%)	9 (47.4%)	1 (14.3%)		
160	18 (34.6%)	6 (31.6%)	0 (0.00%)		
>320	3 (5.77%)	3 (15.8%)	0 (0.00%)		
Антитела к проводящей системе сердца, знаменатели, медиана [25th; 75th]	160 [160;320]	320 [160;320]	80.0 [80.0;80.0]	0.002	78
Кластеры антител, N (%):				0.145	78
1	3 (42.9%)	0 (0.00%)	6 (11.5%)		
2	1 (14.3%)	1 (5.26%)	2 (3.85%)		
3	2 (28.6%)	6 (31.6%)	6 (11.5%)		
4	0 (0.00%)	2 (10.5%)	6 (11.5%)		
5	0 (0.00%)	5 (26.3%)	19 (36.5%)		
6	1 (14.3%)	4 (21.1%)	10 (19.2%)		
8	0 (0.00%)	1 (5.26%)	3 (5.77%)		

Как видно из таблицы, пациенты с **не-венозависимой ФП** отличаются от других двух групп более высоким уровнем NT-проBNP и низким уровнем антител к антигенам волокон проводящей системы сердца. Пациенты с эффектом, достигнутым после повторной КБА УЛВ, отличаются от других двух групп относительно высоким уровнем антител к кардиомиоцитам и промежуточными значениями

NT-proBNP. Обе группы пациентов с рецидивами отличаются от пациентов без рецидивов большей частотой персистирующей ФП и большей длительностью анамнеза ФП.

Учитывая ограничение по численности групп для проведения многофакторного анализа, для наглядности распределения показателей в группах и дополнительной интерпретации этих находок, был проведен описательный анализ и выполнена визуализация в виде точечных графиков и boxplot.

Данные анализа уровня NTproBNP и антител графически отображены на рисунках 22-23.

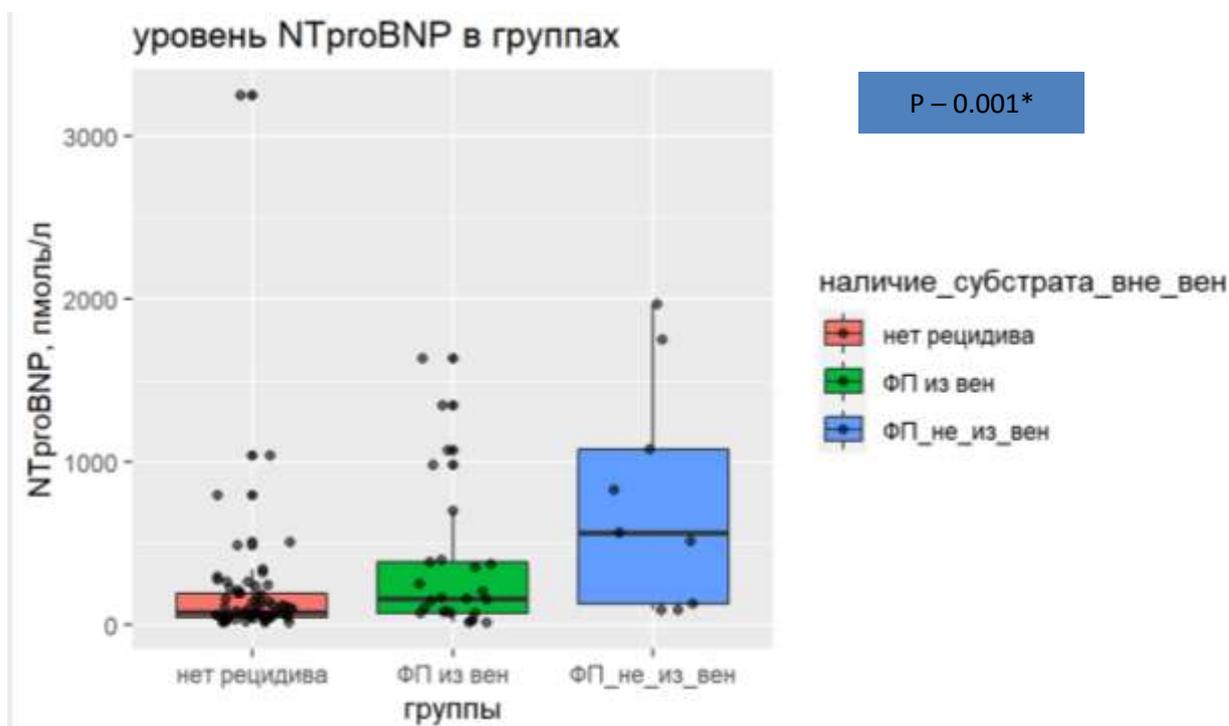


Рисунок 22 – Сравнение уровней NTproBNP в группах пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с невеннозависимой ФП

Примечание: Рисунок представляет из себя комбинацию boxplot с точечного графика. Каждая точка – значение NTproBNP для пациента. Так как часть пациентов имеет одинаковые значения NTproBNP в графике использована функция jitter (точки разнесены немного друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачным. * р указано для сравнения трех групп

Данные по уровню NTproBNP были проанализированы для 99 пациентов (9 из них имели не-веннозависимую ФП).

Рисунок демонстрирует, что, хотя в целом уровень NTproBNP ниже у пациентов без рецидивов, чем у пациентов с рецидивами из ЛВ, значения биомаркера выражено пересекаются между этими группами. Также, хотя уровень NTproBNP выше у пациентов с не-венозависимой ФП, уровень NTproBNP в этой группе значимо пересекается с группой пациентов с венозависимой ФП.

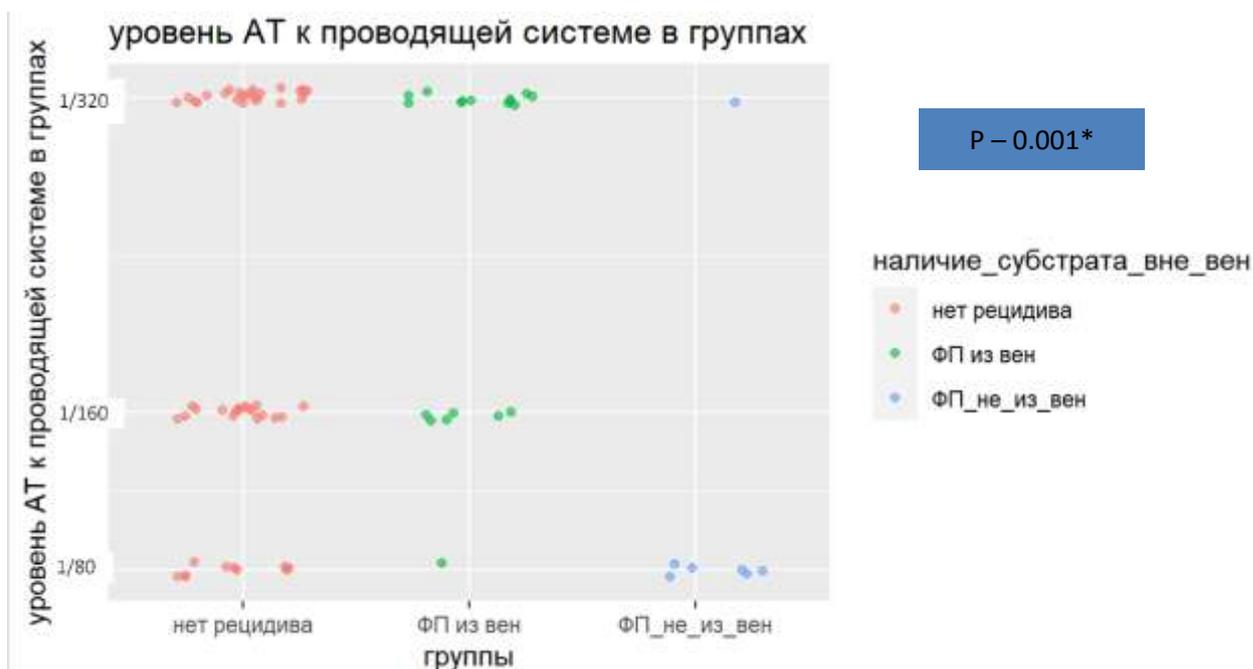


Рисунок 23 – Уровень антител к антигенам волокон проводящей системы в группах пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с не-венозависимой ФП

Примечание: рисунок представляет из себя точечный график. Каждая точка – значение уровня антител для каждого пациента. Так как многие пациенты имеют одинаковые значения антител в графике использована функция jitter (точки разнесены немного друг от друга), часть точек сделаны более прозрачным. 6 пациентов с уровнем антител $> 1/320$ помещены в группу 1/320. Данные по уровню антикардиальных антител были доступны у 78 пациентов (7 их них имели не-венозависимую ФП).

* р указано для сравнения трех групп

Рисунок демонстрирует, что пациенты с не-венозависимой ФП (синие точки) имеют низкий уровень антител к антигенам волокон проводящей системы, а

большая часть пациентов из других двух групп (красные и зеленые точки) имеют высокий уровень антител.

Но при анализе рисунка важно заметить, что часть пациентов без рецидивов и один пациент с венозависимой ФП также имеют низкий уровень антител. Более того, необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании пациентов без рецидивов больше, чем пациентов с рецидивами (численность группы пациентов без рецидивов – 65 из 99, что абсолютно согласуется с опытом мировой статистики по эффективности катетерной абляции ФП). Самый низкий титр антител (1:80) зарегистрирован у 17 пациентов из включенных в данный анализ. Из них 10 пациентов не имели рецидива и 1 пациент имел венозависимую ФП, и только 6 пациентов имели не-венозависимую ФП.

Был проведен дополнительный анализ для оценки возможности использования комбинации уровней NTproBNP и антител к проводящей системе сердца для выявления пациентов с не-венозависимой ФП (рисунок 24).



Рисунок 24 – Соотношение уровня NTproBNP и антител к проводящей системе в группах пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с не-венозависимой ФП

Примечание: рисунок представляет из себя точечный график. Каждая точка – значение уровня антител к проводящей системе и NTproBNP для каждого пациента. Так как многие пациенты имеют одинаковые значения антител в графике использована функция jitter (точки раз-

несены немного друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачным. 6 пациентов с уровнем антител к проводящей системе $> 1/320$ помещены в группу $1/320$. Данные представлены для 78 пациентов (7 их них имели невеннозависимую ФП) по которым были как данные антител, так и NTproBNP.

Как видно из рисунка, только два (из семи) пациентов в группе невеннозависимой ФП имеют сочетание очень высокого NTproBNP и низких уровней антител к проводящей системе сердца. Остальные 5 пациентов имеют пересекающиеся в разных комбинациях низкие и высокие показатели NTproBNP и антител к проводящей системе сердца. Так, у четырех пациентов этой группы низкие антитела к проводящей системе сердца, однако их уровень NTproBNP сопоставим с уровнем у пациентов, не имеющих рецидивов ФП после первой процедуры.

Таким образом, комбинация двух показателей также не позволяет надежно выделить пациентов с не-веннозависимой ФП.

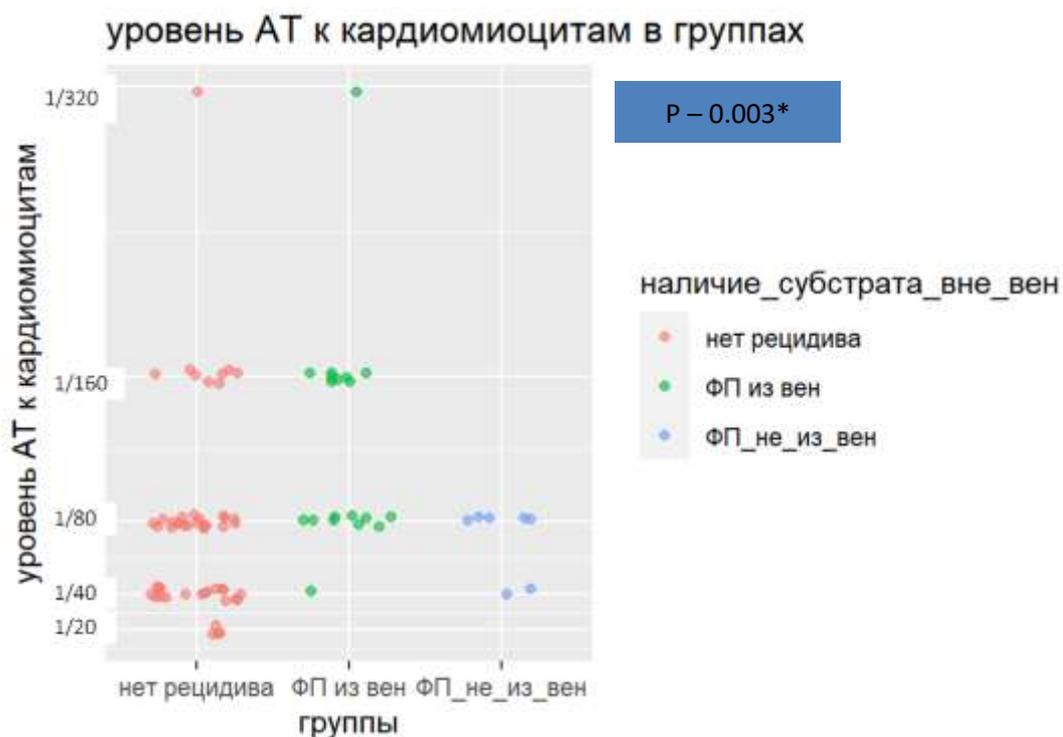


Рисунок 25 – Уровень антител к кардиомиоцитам в группах пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с не-веннозависимой ФП

Примечание: рисунок представляет из себя точечный график. Каждая точка – значение уровня антител для каждого пациента. Так как многие пациенты имеют одинаковые значения

антител в графике использована функция jitter (точки разнесены немного друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачным. Данные по уровню антител были доступны у 78 пациентов (7 их них имели невеннозависимую ФП).

* р указано для сравнения трех групп

Анализ антител к антигенам кардиомиоцитов показывает, что для пациентов с не-венозависимой ФП характерны умеренно низкие концентрации этих антител, но такой же уровень антител имеют большое число пациентов из других двух групп (рисунок 26).

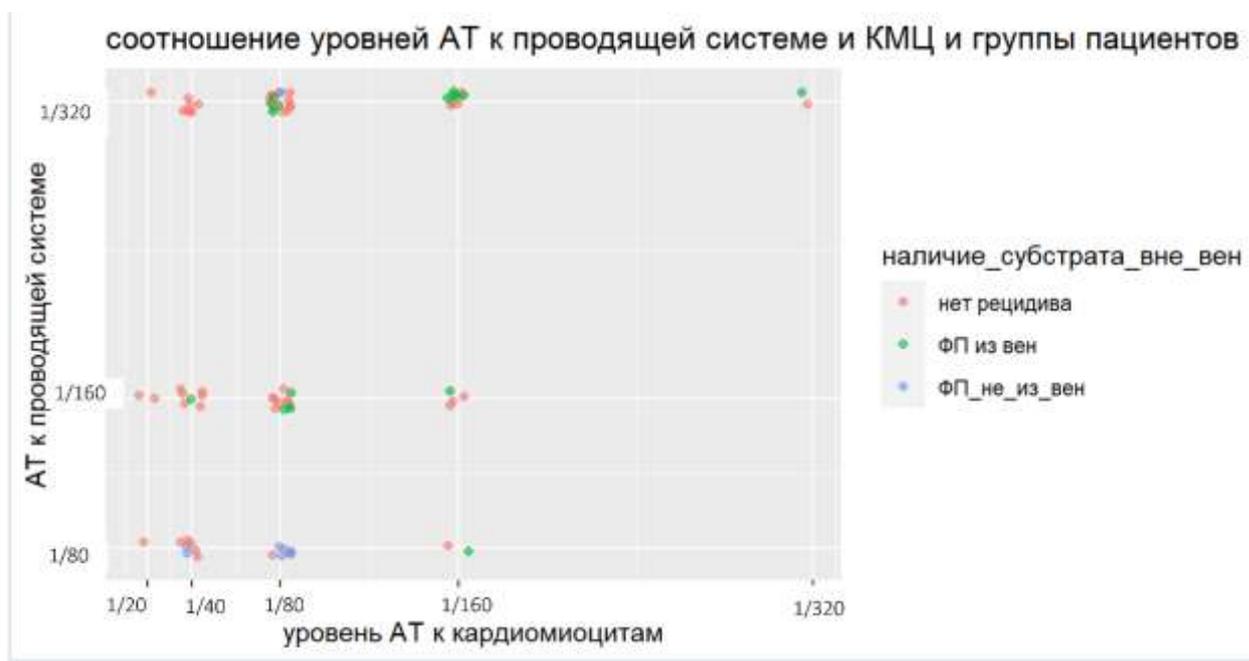


Рисунок 26 – Соотношение уровня антител к проводящей системе и кардиомиоцитам в группах пациентов без рецидивов, пациентов с венозависимой ФП и пациентов с невеннозависимой ФП

Примечание: рисунок представляет из себя точечный график. Каждая точка – значение уровня двух видов антител для каждого пациента. Так как многие пациенты имеют одинаковые значения антител в графике использована функция jitter (точки разнесены немного друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачным. 6 пациентов с уровнем антител к проводящей системе $> 1/320$ помещены в группу 1/320. Данные по уровню антител были доступны у 78 пациентов (7 их них имели невеннозависимую ФП).

Также анализ соотношения АТ к антигенам волокон проводящей системы и кардиомиоцитов не позволяет выделить комбинацию этих антител как характерную только для пациентов с невенозависимой ФП (рисунок 26).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа ставила перед собой цель изучить маркеры воспаления, антимииокардиальные антитела и морфологические изменения миокарда в роли потенциальных предикторов рецидивирования ФП после успешной катетерной изоляции ЛВ.

Необходимость исследований подобного рода связана с тем, что в настоящее время отчетливо не сформирован «портрет» потенциального ответчика на изоляцию устьев ЛВ. Пациенты со стандартными на сегодняшний день показаниями к вмешательству даже в рамках одного и того же центра имеют разную эффективность процедуры.

Поэтому поиски предикторов, предсказывающих наличие не-венозависимой ФП и, соответственно, выделение пациентов с потенциально низкой эффективностью изоляции УЛВ, остаются актуальными.

Кроме того, улучшенное понимание патофизиологии ФП позволит как улучшить отбор пациентов для катетерного лечения, так и, возможно, в будущем разработать дополнительные опции таргетной терапии ФП у пациентов, у которых мы не ожидаем эффекта от одной лишь изоляции УЛВ.

4.1. Маркеры воспаления, фиброза, биомаркеры

Лабораторные предикторы рецидивирования ФП, косвенно или прямо связанные с воспалительными процессами, длительно являются предметом внимания исследователей. Как и в случае с другими предикторами, предполагается, что разработка неинвазивных лабораторных инструментов для скрининга пациентов на дооперационном этапе, существенно повлияет на эффективность отбора пациентов для аблации ЛВ. Возможность предсказания эффекта процедуры у кон-

кретного пациента, в свою очередь, снизит экономическую нагрузку на здравоохранение.

4.1.1. NT-proBNP

И в данном исследовании, и в более ранних работах была показана предиктивная роль NT-proBNP в отношении рецидивов ФП после катетерной аблации ЛВ. По данным настоящего исследования, увеличение концентрации NT-proBNP в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов рецидива ФВ после изоляции ЛВ в среднем в 2 [95% ДИ: 1,33; 3,29] раза. По данным ROC анализа уровень NTproBNP ≥ 504 пмоль/л имеет специфичность 92% и чувствительность 66.7%, AUC - 0.82 95% ДИ 0.67–0.96 для рецидивирования ФП после успешной изоляции УЛВ.

Гипотеза об ассоциации более высокого уровня NT-proBNP и рецидивов ФП изучалась [4] и подтверждалась и ранее. Так, по данным метаанализа от 2022 года, включившего 73 исследования, продемонстрировано, что высокий уровень N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида был тесно связан с рецидивом ФП после катетерной аблации [60]. Еще в одном мета-анализе, проведенном по 11 исследованиям, в группе пациентов с рецидивами ФП после аблации также выявлен более высокий уровень предсердного натрийуретического пептида (ANP), BNP, NT-pro-BNP [38].

В первом анализе (сравнение групп с рецидивами и без после первичной КБА УЛВ) мы получили статистически значимое более высокое значение NTproBNP в группе пациентов с рецидивированием ФП.

Во втором анализе (сравнение групп с пациентами с вено-зависимой и неваенозависимой ФП) был получен аналогичный результат: уровень NTproBNP также был статистически значимо более высоким в группе пациентов, имеющих рецидивы из-за наличия субстрата вне ЛВ.

Полученные в двух анализах результаты заставили нас задаться вопросом: если NT pro BNP предсказывает рецидив ФП и после первой процедуры КБА УЛВ, и после разделения пациентов на вено-зависимые и невеннозависимые, может ли этот показатель расцениваться как предиктор именно субстратной ФП? Или NTpro BNP предсказывает неэффективность вмешательства в целом, без учета механизма (ассоциирован с любыми рецидивами, как с несостоятельной, так и с состоятельной изоляцией ЛВ)?

Для ответа на этот вопрос был проведен дополнительный субанализ, в ходе которого были сопоставлены пациенты с достигнутой конечной точкой исследования (отсутствие рецидивов в течение 1 года) после первичной изоляции, после второй изоляции ЛВ и пациенты, у которых не удалось добиться свободы от аритмии, несмотря на изоляцию ЛВ.

На графике boxplot в главе результаты (рисунок № 21) видно, что самый низкий уровень NTproBNP был отмечен у пациентов, не имеющих рецидивов уже после первичной КБА УЛВ. Пациенты, имеющие субстрат для ФП вне легочных вен (не-венозависимая ФП), отличались самым высоким уровнем NTproBNP.

Данный анализ является важной особенностью и отличает проведенную работу от других. Как указано выше, в литературе имеется множество работ, продемонстрировавших предсказательную способность NTproBNP в отношении рецидивирования ФП после аблации. Однако до настоящего момента не до конца ясно, является ли это следствием отражения степени атриопатии.

Результат текущего исследования можно расценивать как потенциальный инструмент по выявлению пациентов с низким эффектом от катетерной аблации, связанным именно с расположением субстрата для ФП вне устьев легочных вен. Безусловно, в интерпретации полученных данных необходимо учитывать ограничения по размеру выборки, а также пересекающиеся уровни NT-pro BNP в группах пациентов, описанные в главе «Результаты».

Выявленная взаимосвязь NTproBNP с рецидивированием ФП вполне объяснима, так как известно, что уровень NTproBNP коррелирует с размером ЛП [65] и является одним из маркеров атриопатии. С точки зрения патофизиологии, это оз-

начает, что растяжение и повреждение предсердных кардиомиоцитов на фоне структурного и электрического ремоделирования миокарда (повреждения миокарда, оксидативного стресса, воспаления и фиброза) приводит к высвобождению ANP, BNP из специфических гранул [29]. Эти процессы обуславливают прогрессирование структурного и электрического ремоделирования миокарда и повышение уровня NTproBNP. [65]

Также важно отметить, что NT-proBNP является маркером сердечной недостаточности, а схожие механизмы развития ФП и ХСН доподлинно известны [29][23], они подразумевают дилатацию левого предсердия в той или иной степени. Важно подчеркнуть, что в наше исследование включались пациенты без признаков застойной сердечной недостаточности и с ФВ ЛЖ не ниже 40%. Таким образом у пациентов, включенных в данное исследование, без каких-либо проявлений ХСН повышение уровня NT-proBNP является маркером именно атриопатии.

4.1.2. Маркеры воспаления, фиброза и белки системы протеолиза

Ряд маркеров воспаления, фиброза и белков системы протеолиза продемонстрировали свою ассоциацию с развитием и прогрессированием атриопатии и ФП, а значит, возможна их роль в предсказании эффективности КБА УЛВ при ФП.

Так, описаны более высокие уровни ИЛ-6 и соотношения ММП-9/ТИМП-1 у пациентов с ФП в сравнении с контрольной группой без ФП ($P < 0,001$). Более того, разница по этим маркерам определялась между пациентами с персистирующей и пароксизмальной ФП ($P < 001$), и их значения коррелировали с NT proBNP и диаметром ЛП[68].

Помимо взаимосвязи маркеров с фактом возникновения и развития ФП, предпринимались попытки изучения предсказательной способности маркеров в отношении неэффективности аблации. Исследование с участием 44 пациентов (31 с пароксизмальной и 13 с персистирующей формой ФП) показало, что комбина-

ция ФНО-альфа и ММП-2 может использоваться в роли предиктора эффективности РЧА УЛВ. Количество пациентов с высоким уровнем ФНО альфа в сочетании с высоким уровнем ММП-2 было достоверно больше в группе пациентов с рецидивами ФП [OR 5.778; 95% CL 1.190 гк 28.041; $p = 0.021$, чувствительность 40%, специфичность 89.7%]). Стоит отметить, что в данном исследовании эффективность аблации оценивалась посредством суточного мониторинга ЭКГ 1 раз в 3 мес и с помощью самостоятельной регистрации 30-секундной ЭКГ 2 раза в день или в момент симптомов. Объективного отслеживания возможных бессимптомных рецидивов ФП не проводилось [40].

В исследовании Баталова Р.Е. и др. [2] авторы установили, что высокая концентрации ММП-1 до вмешательства (HR-1,009; 95% CI-0,152-1,814; $p=0,051$) является фактором риска рецидива ФП после радиочастотной аблации. Данную находку авторы объясняют более активным процессом синтеза коллагена у пациентов с рецидивированием ФП, и соответственно, более распространенным фиброзированием ЛП. Также в ряде исследований было показано, что ФНО α активирует миофибробласты и секрецию ими ММП-2 и ММП-9, что, в свою очередь, тоже активирует продукцию коллагена [3].

Исследуемые в нашей работе маркеры воспаления, фиброза и белки системы протеолиза не продемонстрировали взаимосвязи с рецидивированием ФП после КБА УЛВ.

Несмотря на то, что мы не получили прямой взаимосвязи между маркерами воспаления и рецидивированием ФП, было обнаружено, что у пациентов, имеющих воспалительные изменения в миокарде (в частности, инфильтрация лимфоцитами > 14 кл в поле зрения) более высокий уровень интерлейкина-1 бета. Известно, что интерлейкин 1-бета – провоспалительный цитокин, играющий значимую роль в инициации воспаления в разных тканях. [24] В исследовании Wu Q и соавт. интерлейкин 1- бета изучался в разрезе потенциальной таргетной терапии для лечения и профилактики ФП при помощи колхицина у крыс, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Исследователи измеряли уровень ИЛ-1 β в разные временные точки после операции и показали, что он значительно увеличи-

вался через 4 часа, достигал максимума через 8 часов, а затем снижался до нормального уровня. Также было продемонстрировано, что лечение колхицином полностью ингибирует высвобождение ИЛ-1 β и ИЛ-6.[73]

Помимо острых воспалительных состояний, повышение уровня интерлейкина 1 бета сопровождает и заболевания, сопровождающиеся хроническими воспалительными процессами. Так, широко известна роль ИЛ-1 бета в патогенезе атеросклероза[46] и предпринимаются попытки внедрения в клиническую практику таргетной терапии, направленной на снижение его уровня.

Таким образом, выявление у пациентов с воспалительными изменениями миокарда (более 14 лимфоцитов в поле зрения) ассоциации с более высоким уровнем интерлейкина 1-бета представляется обоснованным и логичным.

Однако наше исследование самостоятельную прогностическую роль интерлейкина-1 в предсказании рецидивов ФП после аблации не продемонстрировало, а в исследованиях коллег, описанных выше, не отслеживались рецидивы ФП объективно (как в нашей работе это оценивалось с помощью петлевых регистраторов ЭКГ) и в группе эффекта ошибочно могли оказаться пациенты, асимптомные после РЧА.

Эндокардиальная биопсия миокарда

Морфологические изменения миокарда у пациентов с ФП уже давно находятся в фокусе внимания исследователей. Данные приведенных в обзоре литературы исследований демонстрируют, что в миокарде пациентов с ФП стабильно выявляются различные гистологические находки, соответствующие тем или иным морфологическим диагнозам. Результаты, полученные в нашем исследовании, также это подтверждают. Мы выявили большое количество различных морфологических изменений, ряд из которых (наличие >14 лимфоцитов на 1 мм², выявление разной степени фиброза, участков некроза) могут указывать на наличие пограничного и хронического миокардита у части пациентов, не обладающих выраженной тяжелой коморбидностью.

В нашей работе не удалось выделить четких предикторов рецидива ФП среди морфологических изменений, соответствующих диагнозу миокардит.

Однако отдельные морфологические изменения коррелировали с исходами у пациентов. Так, степень фиброза показала себя статистически значимым предиктором рецидива ФП у пациентов с не-венозависимой ФП, в то время как при сравнении пациентов с рецидивами и без после первой процедуры статистически значимых различий по степени фиброза выявлено не было. Это абсолютно соотносится с данными литературы и объяснимо с учетом доподлинно известной роли фиброза миокарда в развитии и поддержании ФП.

В нашей работе обращает на себя внимание выявление большого количества пациентов с признаками, соответствующими морфологическому диагнозу «миокардит» по далласским критериям. При этом отсутствует корреляция миокардита с конечными точками как после первой аблации, так и после разделения пациентов на венозависимых и не-венозависимых.

Данные находки можно расценить как унификацию морфологического субстрата миокарда предсердий на фоне имеющихся у пациентов сопутствующих патологий. Известно, что такие состояния как ожирение, сахарный диабет, особенно в периоды декомпенсации, являются метаболически активными и запускают каскад воспалительных процессов с участием различных медиаторов воспаления, цитокинов и так далее. Все это вносит свой вклад в формирование ремоделирования миокарда, в том числе – отдельных морфологических признаков, например, фиброза, который в нашем исследовании показал свою взаимосвязь с рецидивами ФП у пациентов с изолированными легочными венами.

Вероятно, отдельные морфологические изменения в миокарде на фоне атриопатии, препятствуют самостоятельной, изолированной оценке роли миокардита в предсказании рецидивов ФП. Это предположение также согласуется с тем фактом, что в знаковое исследование Frustaci A. и соавт., продемонстрировавшее наличие морфологических признаков миокардита у пациентов с ФП, включались пациенты именно с «идиопатической» ФП[27]

Кроме вышесказанного, необходимо отметить, что при биопсии миокарда предсердий (межпредсердной перегородки) мы столкнулись со сложностями

таргетной биопсии МПП. В связи с особенностями манипулирования инструментами (

биоптомом), индивидуальными особенностями анатомии, у значимой части пациентов биоптаты были получены из пограничной зоны между овальной ямкой и краевой зоной предсердного миокарда – зоной, богатой фиброзной тканью в норме.

Таким образом становится очевидным наличие воспаления у многих пациентов с ФП, которое в нашем исследовании не оказало достоверного влияния на исходы катетерного вмешательства. Вероятно, не сам факт воспаления, а его распространенность влияет на исходы, что, очевидно, невозможно изучить путем таргетной биопсии.

Антикардиальные антитела

Основанием для изучения уровня АКАт и их предикторной способности в отношении рецидива ФП стали работы Благовой О.В. и соавт., в которых была продемонстрирована связь между уровнем антител и воспалительным процессом в миокарде.

В своих работах авторы продемонстрировали диагностическую значимость АКАТ в верификации миокардита, чувствительность метода составила 84,9%, прогностическая ценность положительного результата – 69,7%, отрицательного – 63,6%. Максимальной специфичностью обладало выявление антител к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160-1:320. [13] При этом диагностическая значимость описана для совокупности всех антикардиальных антител.

В нашем исследовании предсказательной способности совокупностей (кластеров) антител не было выявлено ни для рецидивирования ФП в целом, ни для рецидивирования ФП у лиц с изолированными легочными венами.

Однако, была показана взаимосвязь отдельных антител и рецидивов ФП.

В частности, определялся статистически значимо более высокий уровень антител к кардиомиоцитам ($p=0.006$) в группе пациентов с рецидивированием ФП (после первой процедуры изоляции ЛВ) с умеренным AUC (0.68 95% ДИ

0.57–0.79) и невысокими чувствительностью и специфичностью в определении возникновения рецидивов фибрилляции предсердий.

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность, при проведении многофакторного анализа (с включением персистирующей формы ФП и NT-proBNP, также продемонстрировавших в нашей работе предсказательную способность в отношении рецидивов ФП), антитела к кардиомиоцитам играли важную роль, усиливая предсказательную способность модели и увеличивали точность и специфичность теста.

Вероятно, это также можно расценивать как отражение степени атриопатии и ее влияния на исходы у пациентов с катетерным лечением ФП.

Высокий титр антител к кардиомиоцитам может отражать общую высокую иммунно-воспалительную активность (и тяжести болезни в целом), а также непосредственно поражение миокарда. [1]. В работе Благовой О.В. и соавт, посвященной оценке роли антикардиальных антител в развитии сердечно-сосудистых осложнений (и в частности нарушений ритма сердца) при COVID-19, помимо прочего было показано, что наивысшие титры антител к кардиомиоцитам отмечались у пациентов с системным иммунно - воспалительным ответом, который приводил к повреждению миокарда. [1]

Также крайне интересно, что в этом же исследовании выявлены высокие титры антикардиальных антител у больных с тяжелой пневмонией и перикардитом в отсутствие других клинических признаков повреждения сердца. Этот факт исследователи расценили как признак того, что выработка аутоантител к различным антигенам сердца в целом скорее входит в общий спектр иммунно-воспалительного ответа на инфекцию (в данном случае – коронавирусную), чем отражает реакцию на прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов (вирусный миокардит).

В контексте нашего исследования, данный вывод можно интерполировать в отношении атриопатии и участвующих в ее развитии длительно протекающих иммуно-воспалительных каскадов под воздействием различных факторов (в частности, сопутствующих заболеваний).

При сравнении групп пациентов с венозависимой и не-венозависимой ФП была выявлена статистически значимо меньшая концентрация антител к антигенам волокон проводящей системы сердца в группе пациентов с не-венозависимой ФП ($p = 0,0101$). При сравнении трех групп пациентов (без рецидивов после первой процедуры, без рецидивов после 2-х процедур и пациентов с рецидивами ФП, несмотря на достижение изоляции ЛВ) выявлено, что пациенты с не-венозависимой ФП имеют более низкий уровень антител к проводящей системе в сравнении с двумя другими группами, однако интерпретация этих данных также может быть неоднозначной, учитывая разные по численности группы пациентов, имеющие низкий уровень антител.

Ранее проведенные работы по схожей тематике не демонстрировали аналогичных результатов. Например, в исследовании Динова Б.А. и соавт. от 2012 года изучались группы пациентов детского возраста с различными нарушениями ритма и проводимости сердца. [75] Повышение титра антител (в том числе к проводящей системе) определялась во всех группах.

Интерпретация нашей находки, обратной по смыслу всем имеющимся данным, в настоящее время представляется затруднительной в виду отсутствия опыта изучения данного отдельно взятого показателя. Данное направление требует дальнейшего изучения.

Можно предположить, что не-венозависимая ФП - в большей степени генерализованный процесс с большим объемом вовлеченного предсердного миокарда, ввиду чего, вероятнее всего, иммунный ответ больше затрагивает рабочие кардиомиоциты, которых в разы больше, чем кардиомиоцитов проводящей системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день продолжение изучения механизмов инициации и поддержания ФП является крайне актуальным.

Катетерная абляция устьев легочных вен не решает клинических задач большого процента пациентов с расположением субстрата вне устьев легочных вен.

Опираясь на литературные данные о влиянии воспалительных процессов на ремоделирование миокарда предсердий, формирование атриопатии, наша работа ставила перед собой целью детально изучить участвующие в этих процессах показатели и верифицировать среди них неэффективности абляции. В дальнейшем такие предикторы могли бы успешно использоваться в клинической практике с целью заблаговременного выявления пациентов с не-венозависимой ФП.

В исследование были включены 100 пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП со стандартными показаниями к катетерной абляции ФП (на основании клинических рекомендаций ESC 2016), не имеющих декомпенсированной коморбидной патологии и выраженной структурной патологии сердца. До проведения КБА УЛВ были взяты образцы крови для дальнейшего анализа маркеров воспаления, NTproBNP и белков системы протеолиза, в момент операции имплантировался петлевой регистратор ЭКГ и проводилась биопсия межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Полученные данные сопоставлялись с частотой объективизированных рецидивов ФП после одной или двух операций катетерной изоляции устьев легочных вен и верифицировались предикторы эффективности изоляции легочных вен.

Частота рецидивирования ФП с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 34,3% после первичной КБА УЛВ и 10,7% после повторной изоляции легочных вен без дополнительных воздействий.

При анализе полученных результатов среди маркеров воспаления и белков системы протеолиза предикторов рецидивирования ФП после изоляции ЛВ выде-

лено не было. Отдельные маркеры продемонстрировали взаимосвязь с морфологическими признаками воспаления (интерлейкин 1-бета был выше у пациентов с инфильтрацией миокарда лимфоцитами более 14 кл в поле зрения), однако не показали влияния на исходы в целом и по результатам нашего исследования не могут использоваться в клинической практике для выделения пациентов с венозависимой ФП на дооперационном этапе.

NTproBNP продемонстрировал свою значимость в предсказывании рецидивов ФП как в целом, так и после разделения пациентов на группы с венозависимым и не-венозависимым механизмом рецидивирования. С помощью дополнительного анализа, сравнившего пациентов с эффектом от одной изоляции, с эффектом от повторной изоляции и пациентов с рецидивами, несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ, было продемонстрировано, что наиболее высокие значения NTproBNP регистрировались у пациентов именно из последней группы (не-венозависимой ФП). По данным ROC анализа, пограничным значением, предсказывающим эффективность вмешательства, является 504 пмоль/мл.

Показали свою предикторную роль и некоторые антикардиальные антитела. Так, более высокий титр антител к кардиомиоцитам отмечался у пациентов с рецидивами ФП после первичной КБА, а у пациентов с вено-зависимой ФП выявлен более низкий титр антител к проводящей системе (менее 1:80).

ВЫВОДЫ

1. Частота рецидивирования ФП в течение годового наблюдения с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 34,3% после первичной КБА УЛВ и 10,7% после повторной изоляции легочных вен без дополнительных воздействий.

2. Изученные маркеры воспаления (СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-1В, БСЖК) и белки системы протеолиза (ММП-1,3,9, ТФР – В1, ТИМП-1, ФРФ) не показали прогностической значимости в отношении предсказания рецидивов ФП после изоляции устьев легочных вен.

3. У пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ отмечалась статистически значимо более высокая концентрация NTproBNP, прогностически неблагоприятное значение имела концентрация выше 504 пмоль/мл. Достоверно более выраженное повышение уровня NTproBNP отмечено у пациентов с не-венозависимой ФП в сравнении с венозависимой.

4. Морфологическими предикторами рецидивирования ФП после изоляции ЛВ явились фиброз миокарда желудочков (второй степени и более), а также лимфоцитарная инфильтрация эндокарда, наличие которой ассоциировалось с тенденцией к выявлению не-венозависимой ФП.

5. Пациенты с рецидивированием ФП после катетерной изоляции ЛВ имели достоверно более высокие титры антикардиальных антител к кардиомиоцитам и более низкий титр антител к проводящей системе сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня маркеров воспаления (СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-1В, БСЖК) и белков системы протеолиза (ММП-1,3,9, ТФР – В1, ТИМП-1, ФРФ) нецелесообразно использовать с целью прогнозирования выявления не-венозависимой ФП.

2. Уровень NTproBNP может рассматриваться как потенциальный инструмент для оценки степени атриопатии и предсказания рецидивов не-венозависимой ФП после процедуры криоаблации, прогностически значимым является повышение его уровня более 504 пмоль/мл.

3. Проведение биопсии миокарда одновременно с процедурой криоаблации информативна с целью оценки выраженности фиброза и воспаления, но анализ морфологических данных не позволяет однозначно предсказывать исходы изоляции устьев легочных вен у пациентов с ФП.

4. Повышение уровня антител к антигенам кардиомиоцитов может потенциально служить предиктором атриопатии и отсутствия эффекта от изоляции устьев лёгочных вен у пациентов с ФП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКАТ – антикардиальные антитела
- БСЖК – белок-связывающий жирные кислоты
- $M \pm SD$ – среднее значение со стандартным отклонением
- ИКР – интерквартильный размах
- ИЛ-1В интерлейкин 1-бета
- ИМТ – индекс массы тела
- КБА – криобаллонная аблация
- ЛВ – лёгочная вена
- УЛВ – устья легочных вен
- ЛП – левое предсердие
- Me – медиана
- МЖП - межжелудочковая перегородка
- ММП-1,3,9 - матриксная металлопротеиназа – 1,3,9
- МПП межпредсердная перегородка
- РЧА – радиочастотная аблация
- СРБ с-реактивный белок
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТИМП-1 - тканевой ингибитор металлопротеиназ -1
- ТФР – в1 - трансформирующий фактор роста бета 1
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭФИ - электрофизиологическое исследование
- ФГБУ НМИЦ ТПМ – ФГБУ «национальный медицинский исследовательский центр Минздрава России терапии и профилактической медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации
- ФНО - фактор некроза опухоли

ФРФ - фактор роста фибробластов

EHRA – european heart rhythm association

CHA2DS2-VASc - шкала риска тромбоэмболических осложнений (congestive heart failure, Hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, sex).

HAS-BLED –шкала риска кровотечений (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, Bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol Concomitantly)

NTproBNP– n-терминальный промозговой натрийуретический пептид

NYHA - Нью-йоркская ассоциация сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Благова, О.В. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом) / О.В. Благова, Н.В. Вариончик, В.А. Зайденов и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №11(25). – С. 40-54.
2. Бокерия, Л. А. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы / Л. А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2016. – №3(13). – С.138-140.
3. Бокерия, Л. А. Влияние исходных параметров электромеханического ремоделирования левого предсердия на эффективность радиочастотной абляции у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, А.Г. Филатов, А.С. Ковалев // Анналы аритмологии. – 2014. – №2(11). – С.118-129.
4. Бондарь, И. А. Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа / И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина // Сахарный диабет. – 2011. – № 3(14). – С.31–35.
5. Гупало, Е.М. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии / Е. М. Гупало, О.В. Стукалова, Н.А. Миронова и соавт. // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С.32-41.
6. Дедкова, А.А. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий / А.А. Дедкова, Т.Е. Сулова, И.В. Кологривова и соавт. // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С.49-52.
7. Коган, Е.А. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган // Кардиология. – 2020. – № 7(60). – С.4-10.

8. Abe, I. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation / I. Abe [et al.] // Heart rhythm. – 2018. – № 11 (15). – P.1717–1727.
9. Acevedo M. Biochemical predictors of cardiac rhythm at 1 year follow-up in patients with non-valvular atrial fibrillation / M. Acevedo [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2012. – № 4 (33). – P. 383–388.
10. Alkhouli, M. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States / M. Alkhouli [et al.] // JACC. Clinical electrophysiology. – 2018. – № 5 (4). – P. 618–625.
11. Gundlund, A. One-year outcomes in atrial fibrillation presenting during infections: a nationwide registry-based study/ A. Gundlund [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – № 10 (41). – P.1112–1119.
12. Baumgartner, C. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation / C. Baumgartner [et al.] // Circulation. – 2017. – № 22 (136). – P. 2100–2116.
13. Blagova, O. V. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm / O. V. Blagova [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. – 2017. – № 9 (89). – P. 30–40.
14. Boldt, A. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt [et al.] // Heart. – 2004. – № 4 (90). – P. 400–405.
15. Boos, C. J. Infection and atrial fibrillation: Inflammation begets AF / C. J. Boos // European Heart Journal. – 2020. – T. 41. – № 10. – P. 1120–1122.
16. Burstein, B. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences / B. Burstein [et al.] // Circulation. – 2008. – № 13 (117). – P. 1630–1641.
17. Chan, W. L. The association of asthma and atrial fibrillation--a nationwide population-based nested case-control study / W. L. Chan [et al.] // International journal of cardiology. – 2014. – № 2 (176). – P. 464–469.

18. Chen, S. K. Atrial fibrillation/flutter hospitalizations among US Medicaid recipients with and without systemic lupus erythematosus / S. K. Chen [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2020. – № 9 (47). – P. 1359–1365.
19. Chimenti, C. Histological substrate of human atrial fibrillation / C. Chimenti [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. – 2010. – № 3 (64). – P. 177–183.
20. Choi, Y. J. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study / Y. J. Choi [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2019. – № 22 (25). – P. 2788–2798.
21. Coats, A. J. S. Atrial disease and heart failure: the common soil hypothesis proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / A. J. S. Coats [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – № 9 (43). – P. 863–867.
22. Conen, D. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women / Conen D. [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – №31 (14). – P. 1730-1736
23. Cunha, P. S. The Atrium in Atrial Fibrillation – A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates / P. S. Cunha [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – №9.
24. Dinarello, C. A. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation / C. A. Dinarello // *European Journal of Immunology*. – 2011. – № 5 (41). – P. 1203–1217.
25. Fazekas, T. Zur geschichte des vorhofflimmerns / T. Fazekas [et al.] // *Zeitschrift fur Kardiologie*. – 2003. – № 2 (92). – P. 122–127.
26. Frustaci, A. Cardiac biopsy in patients with «primary» atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases / A. Frustaci [et al.] // *Chest*. – 1991. – № 2 (100). – P.303–306.
27. Frustaci, A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci [et al.] // *Circulation*. – 1997. – № 4 (96). – P. 1180–1184.
28. Gedikli, O. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation / O. Gedikli [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2007. – № 2 (120). – P. 193–197.

29. Goette, A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette [et al.] // 2016.
30. Haïssaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre [et al.] // The New England journal of medicine. – 1998. – № 10 (339). – P. 659–666.
31. Haïssaguerre, M. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins / M. Haïssaguerre [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1998. – № 10 (339). – P. 659–666.
32. Hakalahti, A. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / Hakalahti A. [et al.] // Europace. – 2015. – № 3 (17). – P. 370–378.
33. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – № 5 (42). – P. 373–498.
34. Hirsh, B. J. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences / B. J. Hirsh, R. S. Copeland-Halperin, J. L. Halperin // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – № 20 (65). – P. 2239–2251.
35. Hocini, M. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / M. Hocini [et al.] // Circulation. – 2002. – № 20 (105). – P. 2442–2448.
36. Hu, Y. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y. F. Hu [et al.] // Nature reviews. Cardiology. – 2015. – № 4 (12). – P. 230–243.
37. Huxley, R. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley [et al.] // Heart (British Cardiac Society). – 2012. – № 2 (98). – P. 133–138.

38. Jiang, H. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis / H. Jiang [et al.] // *Europace*. – 2017. – № 3 (19). – P. 392–400.
39. Käräjämäki, A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) / A. J. Käräjämäki [et al.] // *PloS one*. – 2015. – № 11 (10).
40. Kimura, T. Serum Inflammation Markers Predicting Successful Initial Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / T. Kimura [et al.] // *Heart Lung and Circulation*. – 2014. № 7 (23). – P. 636–643.
41. Kottkamp, H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: A specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, av node disease, and thromboembolic complications / H. Kottkamp // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2012. – T. 23. – № 7. – P. 797–799.
42. Kuppahally, S. S. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI / S. S. Kuppahally [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2010. – № 3 (3). – P. 231–239.
43. Kwon, C. H. The Impact of Metabolic Syndrome on the Incidence of Atrial Fibrillation: A Nationwide Longitudinal Cohort Study in South Korea / C. H. Kwon [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – № 8 (8).
44. Li, Y. Y. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy / Y. Y. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. – № 23 (97). – P. 12746–12751.
45. Liao, C. H. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts / C. H. Liao [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2010. – № 1 (120). – P. 242–253.
46. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: The Biological Basis of CANTOS and Beyond / P. Libby // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – № 18 (70). – P. 2278.

47. Liew, R. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate / R. Liew [et al.] // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2013. – № 5 (77). – P. 1171–1179.
48. Lindhardsen, J. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2012. – № 7849 (344).
49. Lloyd-Jones, D. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2004. – № 9 (110). – P. 1042–1046.
50. Luan, Y. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease / Y. Luan [et al.] // *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. – 2010. – № 12 (12). – P. 1713–1718.
51. Marott, S. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population / S. Marott [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – № 10 (56). – P. 789–795.
52. Moon, I. Ankylosing spondylitis: A novel risk factor for atrial fibrillation - A nationwide population-based study / I. Moon [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2019. – № 275. – P. 77–82.
53. Mourtzinis, G. Primary aldosteronism and thyroid disorders in atrial fibrillation: A Swedish nationwide case-control study / G. Mourtzinis [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2018. – № 7 (25). – P. 694–701.
54. Mukherjee, R. Fire in the «hall»! Myocardial inflammation and recurrence of atrial fibrillation / R. Mukherjee // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2016. – № 6 (151). – P. 1683–1685.
55. Nagashima, K. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial

fibrillation? / K. Nagashima [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology.* – 2012. – № 4 (5). – P. 676–683.

56. Nathan, H. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts / H. Nathan, M. Eliakim // *Circulation.* – 1966. – № 3 (34). P. 412–422.

57. Packer, D. L. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D. L. Packer [et al.] // *JAMA.* – 2019. – № 13 (321). – P.1261–1274.

58. Packer, M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium / M. Packer // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2018. – № 20 (71). – P. 2360–2372.

59. Packer, M. Characterization, pathogenesis, and clinical implications of inflammation-related atrial myopathy as an important cause of atrial fibrillation / M. Packer // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – T. 9. – № 7. – P.154-169.

60. Papageorgiou, N. Predictive Role of BNP/NT-proBNP in Non-Heart Failure Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: An Updated Systematic Review / N. Papageorgiou [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* – 2019. – № 27 (27). – P. 4469–4478.

61. Psychari, S. N. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation / S. N. Psychari [et al.] // *The American journal of cardiology.* – 2005. – № 6 (95). – P.764–767.

62. Rhee, T. M. Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based Study / T. M. Rhee [et al.] // *Scientific reports.* – 2017. – № 1 (7). – P.12-18.

63. Rivera-Ruiz, M. Einthoven's String Galvanometer: The First Electrocardiograph / M. Rivera-Ruiz, C. Cajavilca, J. Varon // *Texas Heart Institute Journal.* – 2008. – № 2 (35). – P.174.

64. Schneider, M. P. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis / M. P. Schneider [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – № 21 (55). – P.2299–2307.
65. Shen, M. J. Atrial Myopathy / M. J. Shen, R. Arora, J. Jalife // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2019. – № 5 (4). – P.640–654.
66. Shiroshita-Takeshita, A. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs / A. Shiroshita-Takeshita [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2006. – № 4 (69). – P.865–875.
67. Staerk, L. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk [et al.] // *Circulation research*. – 2017. – № 9 (120). – P.1501–1517.
68. Stanciu, A. E. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation / A. E. Stanciu [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – № 103. – P.63–68.
69. Tsang, T. S. M. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women / T. S. M Tsang. [et al.] // *Mayo Clinic proceedings*. – 2001. – № 5 (76). – P. 467–475.
70. Virani, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update / S. S. Virani [et al.] // *Circulation*. – 2021. – P.E254–E743.
71. Walkey, A. J. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis / A. J. Walkey [et al.] // *Chest*. – 2014. – № 5 (146). – P.1187–1195.
72. Wanahita, N. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis / N. Wanahita [et al.] // *American heart journal*. – 2008. – № 2 (155). – P.310–315.
73. Wu, Q. [et al.] Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model / Q. Wu [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – №129. – P.110-384.
74. Zipes D. P. Atrial fibrillation: A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy / D. P. Zipes // *Circulation*. – 1997. – T. 95. – № 3. – P.562–564.