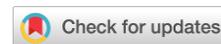


Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, О.Р. Эшматов,
И.В. Степанов, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва,
С.А. Афанасьев, С.В. Попов



Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование)

Обоснование. Во всем мире продолжается изучение различных факторов, которые могут влиять на успех катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП). В этом отношении влияние состояния симпатoadренальной системы организма изучено недостаточно. **Цель исследования** — оценка эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него в зависимости от уровня бета-адренореактивности организма. **Методы.** В исследуемую выборку включены 40 пациентов. Из них 27 (67,5%) — мужчины. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) — с персистирующей и 5 (12,5%) — с длительно-персистирующей. Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криоабляции (КБА). Для верификации диагноза у 18 больных выполняли эндомиокардиальную биопсию. Проведена оценка бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) в динамике до операции, через 3 дня после операции, 3 мес и 12 мес. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. **Результаты.** Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА легочных вен, в 33 (82,5%) — РЧА. По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7 больных, диффузный — у 2. Эффективность катетерного лечения в общем составила 72,5%, для КБА — 71,5%, для РЧА — 73,5%. Бета-АРМ до абляции составила 19,16% [12,46; 27,46], через 3 сут после абляции — 24,43% [15,38; 33,65], через 3 мес составила 20,27% [9,90; 27,71], у 4 пациентов через 12 мес бета-АРМ наблюдалась 32,5% [20,0; 43,2]. Оценены динамика и влияние бета-АРМ на эффективность интервенционного лечения ФП у больных с ранними и поздними рецидивами, наличием миокардита. **Заключение.** Полученные результаты показали отсутствие влияния уровня бета-АРМ на эффективность РЧА и КБА у пациентов с миокардитом и без него. Бета-АРМ не показала связи с развитием ранних рецидивов аритмии после абляции. Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении показателей уровня бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без него.

151

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, миокардит, бета-адренореактивность мембран

Для цитирования: Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Эшматов О.Р., Степанов И.В., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Попов С.В. Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование). *Вестник РАМН.* 2023;78(2):151–159. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8334>

Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную формы. Известно влияние ФП на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, деменции и на возникновение инсульта. Все эти факторы неблагоприятным образом сказываются на физическом состоянии и качестве жизни пациентов. В российской популяции ФП встречается у 6,7% лиц старше 55 лет и ассоциирована с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и от всех причин. Существующие методы лечения в основном сводятся к интервенционной электрической изоляции легочных вен в левом предсердии. Однако в настоящий момент эффективность абляции устьев легочных вен далеко не всегда бывает высокой, нередко развиваются рецидивы аритмии [1]. Факторы, влияющие на успех этой процедуры, изучены недостаточно. Одним из таковых может являться состояние симпатoadренальной системы

(САС). Неотъемлемой частью САС выступают бета-адренорецепторы (бета-АР), количество и чувствительность которых могут изменяться в зависимости от длительности и интенсивности воздействия на них катехоламинов. Косвенным показателем напряженности САС и способности бета-АР адекватно отвечать на стимул может служить бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) [2].

Цель исследования — оценка эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него в зависимости от уровня бета-адренореактивности организма.

Методы

Дизайн исследования

В исследование сплошным образом отбирались пациенты, проходившие обследование и лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ с февраля 2021 по январь 2022 г.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с наличием фибрилляции предсердий, которым планировалось выполнить катетерное лечение.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проводилось с февраля 2021 по январь 2022 г. Продолжительность периода наблюдения составила 12 мес. Визиты в клинику пациентами осуществлялись через 3 и 12 мес после включения.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка по методу Симпсона. Часть пациентов, помимо ФП, имели другие нарушения сердечного ритма: 3 пациента (7,5%) — желудочковую экстрасистолию, 1 пациент (2,5%) — наджелудочковую экстрасистолию, 2 пациента (5,0%) — атриовентрикулярную блокаду I-й степени.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криоабляции

(КБА) по общепринятой методике. Объем вмешательства включал в себя антральную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ) под контролем циркулярного электрода до полного блока электрического проведения из вены в предсердие и обратно. Интервенционное лечение ФП проводили в рентген-операционной под медикаментозной седацией пропофолом. По методу Сельдингера пунктировали трижды правую бедренную вену, в которую помещали три интродьюсера — 8Fr, 6Fr и Fast-Cath 8,5Fr, через которые в полость сердца проводили диагностический и абляционный электроды-катетеры NaviStar ThermoCool 3,5 mm (Boston Scientific, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Boston Scientific, США). Выполнялась пункция межпредсердной перегородки под рентгеновской и эхокардиографической визуализацией. Через транссептальный интродьюсер, установленный в правой бедренной вене (St. Jude Medical, Fast-Cath 63 cm), под рентгенологическим и ультразвуковым контролем проводили иглу для транссептальной пункции (BRK, St. Jude Medical Transseptal Needle 71 cm). После верификации оптимального положения иглы рентгеноскопическим и ультразвуковым методами выполняли транссептальную пункцию. Под контролем активированного времени свертывания крови (АВС) внутривенно непрерывно вводили гепарин (целевое терапевтическое значение — 300–350 с). Через межпредсердную перегородку в левое предсердие проводили абляционный и циркулярный электроды. Процедуру выполняли с использованием нефлюороскопической системы навигации Carto 3 (Biosense Webster, США). Далее осуществляли поточечное формирование линий радиочастотного повреждения путем непрерывного нанесения радиочастотной энергии с использованием «индекса абляции» (параметры 350–450) под контролем

152

E.A. Archakov, R.E. Batalov, O.R. Eshmatov, I.V. Stepanov, E.F. Muslimova, T.U. Rebrova, S.A. Afanasyev, S.V. Popov

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

Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study)

Background. Worldwide, research continues into various factors that may influence the success of catheter treatment of atrial fibrillation. In this regard, the influence of the state of the sympathoadrenal system of the body has not been studied enough. **Aims** — to evaluate the effectiveness of interventional treatment of atrial fibrillation (AF) in patients with and without myocarditis, depending on the level of beta-adrenergic responsiveness of the organism. **Materials and methods.** The study sample included 40 patients. Of these, 27 (67.5%) are men. The age in the sample was 49 (44; 55) years. The study included 25 (62.5%) patients with paroxysmal AF, 10 (25.0%) with persistent and 5 (12.5%) with long-term persistent. All patients underwent surgical treatment of AF using radiofrequency (RFA) or cryoablation (CBA). Endomyocardial biopsy was performed in 18 patients to verify the diagnosis. Beta-adrenergic responsiveness (beta-ARM) was assessed in dynamics 3 days after surgery, 3 months and 12 months. The follow-up period for patients was 12 months. **Results.** All patients underwent surgical treatment of AF, in 7 cases (17.5%) CBA of the pulmonary veins was performed, in 33 (82.5%) cases RFA was performed. According to the biopsy results, signs of myocarditis were detected in 9 patients (22.5%). Focal myocarditis was found in 7 patients, diffuse — in 2. The effectiveness of catheter treatment in general was 72.5%, for CBA — 71.5%, for RFA — 73.5%. Beta-ARM before ablation was 19.16% [12.46; 27.46], 3 days after ablation — 24.43% [15.38; 33.65], after 3 months was 20.27% [9.90; 27.71], in 4 patients after 12 months, beta-ARM was 32.5% [20.0; 43.2]. The dynamics and influence of beta-ARM on the effectiveness of interventional treatment of AF in patients with early and late relapses, the presence of myocarditis was assessed. **Conclusions.** The results obtained showed no effect of the level of beta-ARM on the effectiveness of RFA and CBA in patients with and without myocarditis. Beta-ARM showed no association with the development of early arrhythmia recurrences after ablation. No statistically significant differences were found when comparing beta-ARM levels in patients with and without diagnosed myocarditis.

Keywords: atrial fibrillation, myocarditis, membrane beta-adrenergic reactivity

For citation: Archakov EA, Batalov RE, Eshmatov OR, Stepanov IV, Muslimova EF, Rebrova TU, Afanasyev SA, Popov SV. Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;78(3):151–159. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8334>

электрода Lasso (Biosense Webster, США), который поочередно помещался в устье каждой ЛВ, для регистрации электрограммы. Абляционным электродом последовательно наносились РЧ-апликации вокруг циркулярного электрода до исчезновения локальной эндограммы и полной электрической изоляции каждой ЛВ от левого предсердия. При наличии фибрилляции предсердий после процедуры проводили электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма. После чего интродьюсеры убирали, проводили гемостаз, накладывали давящую повязку на место пункции во избежание геморрагических осложнений.

Криобаллонная абляция ФП проводилась также в условиях рентген-операционной под местной инфильтрационной анестезией новокаином. По методу Сельдингера дважды пунктировалась правая бедренная вена, в которую помещались катетер FlexCath Advance (Medtronic, США) и диагностический электрод 6 Fr Viking (Boston Scientific, США). Под контролем чреспищеводного ЭхоКГ выполнялась пункция межпредсердной перегородки, через которую проводился FlexCath Advance в полость левого предсердия. Для криоабляции использовался баллон Arctic Front ADV (Medtronic, США). Степень окклюзии вены баллоном и плотность его контакта с предверием легочных вен оценивались при контрастировании ЛВ. Только после достижения полной окклюзии ЛВ выполнялась криоабляция. Поочередно проводилась криоизоляция устьев ЛВ длительностью 240 с. Для достижения изоляции одной ЛВ потребовались в среднем 1–2 криоапликации. В ходе процедуры абляции с целью предотвращения тромбоэмболических осложнений непрерывно осуществлялась инфузия гепарина под контролем АВС, значение которого должно превышать 300 с. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Achieve (Medtronic, США). При изоляции правых ЛВ проводилась стимуляция с помощью диагностического катетера, расположенного в правой подключичной вене, и мониторинг признаков повреждения диафрагмального нерва. В случае прекращения сокращения диафрагмы криоапликации немедленно прекращались. При наличии фибрилляции предсердий после процедуры проводили электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма.

Для верификации диагноза у 18 больных по общепринятой методике выполняли эндомикардиальную биопсию. Образцы эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине не более 24 ч. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном, толуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Исследовали гистологические препараты на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной федерацией сердца Далласскими критериями [2]. Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивали с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных С. Basso и соавт. для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии с учетом консенсуса Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардитов [3–5]. Площадь интерстициального фиброза по отношению к площади

среза миокарда оценивали с помощью программы обработки и анализа изображения Zeiss Efficient Navigation — ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Несмотря на то, что забор биопсийного материала проводится из структур правого желудочка, исследование Л.Б. Митрофановой и соавт. позволяет экстраполировать данные, полученные при заборе тканей из правого желудочка, на предсердные структуры сердца [6].

Исходы исследования

Основной исход исследования. Всем пациентам была проведена оценка бета-АРМ в динамике с использованием коммерческого набора «Бета-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с протоколом производителя.

Дополнительные исходы исследования. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. За это время дважды проведены визиты (через 3 и 12 мес после операции). Развившийся в послеоперационном периоде устойчивый пароксизм ФП считался рецидивом. Ранними считались рецидивы аритмии, возникшие до 3 мес после операции, а поздними — рецидивы ФП, документированные от 3 до 12 мес после вмешательства [7].

Анализ в подгруппах

В ходе исследования выполнялось сравнение между собой по уровню бета-АРМ групп больных с наличием рецидива аритмии и без наличия рецидива аритмии. Сравнивали между собой по уровню бета-АРМ группы больных с наличием ранних и поздних рецидивов ФП. Сравнивались подгруппы с выявленным миокардитом и без него.

Методы регистрации исходов

Для определения бета-АРМ у пациентов забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА перед оперативным вмешательством, через 3 дня после операции, 3 мес и 12 мес. Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипосмотическую среду, в присутствии бета-адреноблокатора. Величину бета-АРМ рассчитывали по формуле:

$$(Eo1 + Eo2) / (Ek1 + Ek2) \times 100\%$$

где бета-АРМ — величина показателя адренореактивности; Eo1 и Eo2 — оптические плотности опытных проб; Ek1 и Ek2 — оптические плотности контрольных проб.

Для оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства во время визитов были выполнены сбор анамнеза, запись ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, был взят анализ крови для оценки бета-АРМ.

Этическая экспертиза

Все процедуры, выполненные с участием пациентов, соответствуют этическим стандартам Комитета по биоэтической этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ТНИМЦ, протокол заседания № 208 от 20 января 2021 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 10. Количественные данные были предварительно

проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Так как большая часть исследуемых параметров не соответствовала нормальному закону распределения, то дальнейший анализ проводили с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Анализ зависимых данных проводили с помощью критерия Уилкоксона. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Также оценивали силу линейной взаимосвязи между количественными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния уровня бета-АРМ на развитие рецидива ФП использовали регрессионный анализ. Связь между качественными данными определяли с помощью χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Расчет выборки не проводился, исследование является пилотным. В исследуемую выборку включены 40 пациентов, поступивших в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Из них 27 (67,5%) — мужчины. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет.

У всех пациентов была диагностирована симптомная ФП на основании результатов ЭКГ и суточного мониторинга. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) — с персистирующей и 5 (12,5%) — с длительно-персистирующей.

На момент поступления в стационар по основному диагнозу преобладали пациенты с гипертонической болезнью, в меньшей степени встречались пациенты с ИБС (ФК менее 2) и идиопатической ФП. В ходе госпитализации после проведения эндомиокардиальной биопсии у 9 больных диагноз идиопатического нарушения ритма сердца был изменен на хронический миокардит. 21 пациент (52,5%) не имел признаков хронической сердечной недостаточности. Остальные показатели клинической характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА ЛВ, в 33 (82,5%) — РЧА. У всех больных все ЛВ были изолированы. Медиана времени операции РЧА составила 87,5 [70,0; 95,0] мин, КБА — 77,5 [70,0; 85,0] мин. Медиана времени рентгеноскопии при РЧА была 7,0 [5,5; 9,0] мин, при КБА — 8,5 [8,0; 9,0] мин. В 15 случаях (37,5%) в конце операции потребовалось проведение электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма. Для уточнения диагноза у 18 пациентов (45%) взята эндомиокардиальная биопсия. По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7 больных, диффузный — у 2. Остальные полученные показатели представлены в табл. 2.

Эффективность катетерного лечения в общем составила 72,5% (рис. 1), для КБА — 71,5%, для РЧА — 73,5%. При этом ранние рецидивы наблюдались чаще после КБА (в 28,5% случаях) и 16,3% — после РЧА. У пациентов

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов на момент поступления в стационар

Показатель	Значение
Количество пациентов	40
Мужчины	27 (67,5)
Средний возраст, лет, $Me (Q_1; Q_3)$	49 (44,0; 55,0)
Основное заболевание:	
• ИБС	7 (17,5)
• ГБ	24 (60,0)
• Идиопатическая ФП	9 (22,5)
ФК ХСН:	
• I	11 (27,5)
• II	5 (12,5)
• III	3 (7,5)
ОНМК в анамнезе	1 (2,5)
СД	1 (2,5)
Некардиальная сопутствующая патология:	
• Патология органов пищеварения	16 (40,0)
• Патология органов дыхания	3 (7,5)
• Патология щитовидной железы	7 (17,5)
Ожирение	14 (35,0)
CHA2DS2VASc:	
• 0–1	23 (57,5)
• 2–3	13 (32,5)
• Более 4	4 (10)
HAS-BLED:	
• 0	30 (75)
• 1	9 (22,5)
• 2	1 (2,5)
Класс EHRA:	
• I	6 (15,0)
• II	33 (82,5)
• III	1 (2,5)
Размер ЛП	41,6 ± 5,1
ФВ ЛЖ, % $Me (Q_1; Q_3)$	65 (57,5; 69,0)
ПЖ, мм $Me (Q_1; Q_3)$	24 (22,0; 25,5)
ЛП, мм $Me (Q_1; Q_3)$	42 (39,0; 44,5)
МЖП, мм $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,2; 10,9)
ЗСЛЖ, мм $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,0; 10,0)
КСО, мл $Me (Q_1; Q_3)$	36 (29,0; 49,0)
КДО, мл $Me (Q_1; Q_3)$	105 (90,5; 120,5)
КДР, мм $Me (Q_1; Q_3)$	49 (46,0; 54,0)
КСР, мм $Me (Q_1; Q_3)$	31 (29,0; 36,5)
ИС_ЛЖ, $Me (Q_1; Q_3)$	0,56 (0,52; 0,58)
Пик_Е, см/с $Me (Q_1; Q_3)$	78 (61,5; 95,5)
Пациентов с ГЛЖ, n (%)	2 (5,0)

Таблица 1. Окончание

Показатель	Значение
Антиаритмическая терапия во время госпитализации:	
• Амиодарон	13 (32,5)
• Соталол	12 (30,0)
• Пропафенон	8 (20,0)
• Бета-блокаторы	16 (40,0)
Антикоагулянты	40 (100)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ИС_ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЕНРА — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

с наличием выявленного миокардита эффективность операции составила 88,9%, без миокардита — 67,5%. Группа «без миокардита» сформирована за счет больных, у которых не брали эндомикардиальную биопсию, и больных, у которых взята биопсия, но не подтверждено наличие миокардита.

Бета-АРМ до аблации оценена у 37 пациентов, она составила 19,16% [12,46; 27,46]. Через 3 сут после аблации бета-АРМ — 24,43% [15,38; 33,65]. Через 3 мес бета-АРМ составила 20,27% [9,90; 27,71], через 12 мес бета-АРМ была 32,5% [20,0; 43,2]. Увеличение бета-АРМ через 3 сут по сравнению с бета-АРМ до лечения (рис. 2) не достигло статистической значимости ($p = 0,06$), через 3 мес значения бета-АРМ вернулись к исходному уровню ($p = 0,75$). Через 12 мес уровень бета-АРМ повысился по сравнению со значением до лечения, различия также не показали статистической значимости ($p = 0,46$). В ходе исследования регрессионный анализ не выявил влияния исходного уровня бета-АРМ и его уровня через 3 дня и 3 мес на годовую эффективность проведенного катетерного вмешательства ($p = 0,66$, $p = 0,40$, $p = 0,73$). Исследуемые

Таблица 2. Результаты эндомикардиальной биопсии миокарда

Показатель	Значение
Очаговый, n (%)	7 (38,9)
Диффузный, n (%)	2 (11,1)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (верхушка правого желудочка), Me (Q_1 ; Q_3)	10 (9; 16)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (межжелудочковая перегородка), Me (Q_1 ; Q_3)	25 (17; 28)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (выводной отдел правого желудочка), Me (Q_1 ; Q_3)	19 (16; 23)
Активность воспаления (G), верхушка правого желудочка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	1 (1; 2)
Активность воспаления (G), межжелудочковая перегородка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	2 (2; 2)
Активность воспаления (G), выводной отдел правого желудочка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	2 (2; 2)
Выраженность фиброза (S), верхушка правого желудочка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	1 (1; 1)
Выраженность фиброза (S), межжелудочковая перегородка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	0 (0; 1)
Выраженность фиброза (S), выводной отдел правого желудочка, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)	1 (1; 1)

показатели бета-АРМ не показали связи с развитием ранних рецидивов аритмии после аблации ($p = 0,35$, $p = 0,27$, $p = 0,18$). В исследуемой выборке отсутствовала ассоциация между наличием у пациентов миокардита и уровнем бета-АРМ на момент первичного обследования ($p = 0,54$, $p = 0,65$, $p = 0,14$).

Дополнительные результаты исследования

Исследован уровень бета-АРМ у больных с рецидивом аритмии и без (табл. 3). Обращает на себя внимание показатель бета-АРМ до аблации у пациентов с будущим рецидивом аритмии, который оказался меньше, чем у пациентов без рецидива. Через 3 дня после аблации уровень бета-АРМ вырос и у больных с рецидивом ($p = 0,46$), и без ($p = 0,52$), а через 3 мес вернулся к исходному ($p = 0,69$). Все показатели у пациентов с эффективной и неэффективной аблацией оказались сопоставимы.

Выполнена оценка показателей бета-АРМ у больных с ранними и поздними рецидивами. Полученные данные статистически не отличались у этих групп (табл. 4). Показатели бета-АРМ до аблации у пациентов с поздними рецидивами аритмии были выше, чем у пациентов с ранними, однако также статистически не отличались (0,21). Такая же тенденция сохранилась и в дальнейшем — через 3 сут и 3 мес.

Учитывая сниженный исходный уровень бета-АРМ у больных с ранними рецидивами, проведен анализ ROC-кривых (рис. 3). На графиках виден достаточно большой показатель площади под кривой, что может свидетельствовать о высокой потенциальной значимости этих факторов при увеличении выборки.

Кроме того, проведено сравнение показателей бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без (табл. 5).

Нежелательные явления

В качестве осложнений после операции выявлены артериовенозная фистула — у одного (2,5%) пациента, гемоперикард — у одного (2,5%) пациента.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В работе впервые проанализировано влияние состояния САС на эффективность и прогрессирование ФП у больных, в том числе с наличием миокардита по результатам эндомикардиальной биопсии. Полученные дан-

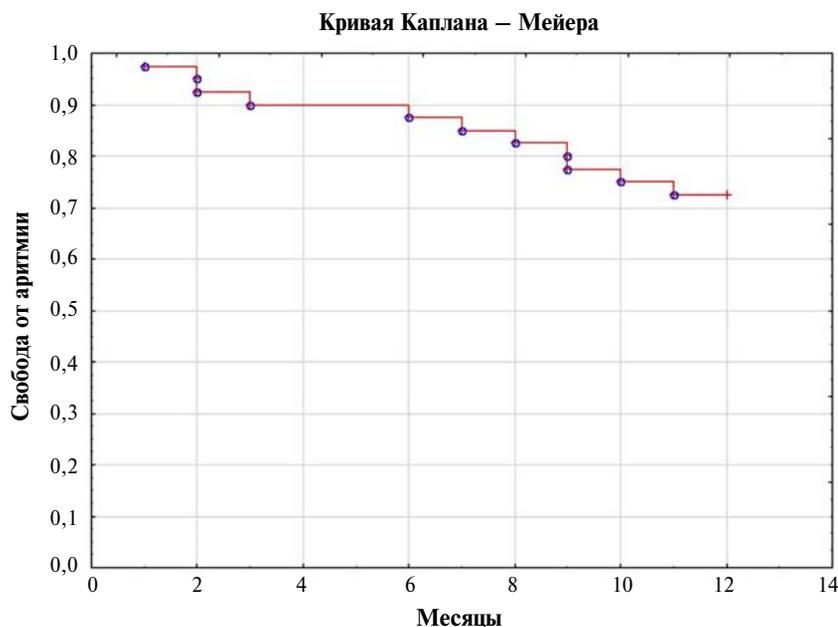


Рис. 1. Свобода от аритмии у пациентов с ФП после катетерного лечения

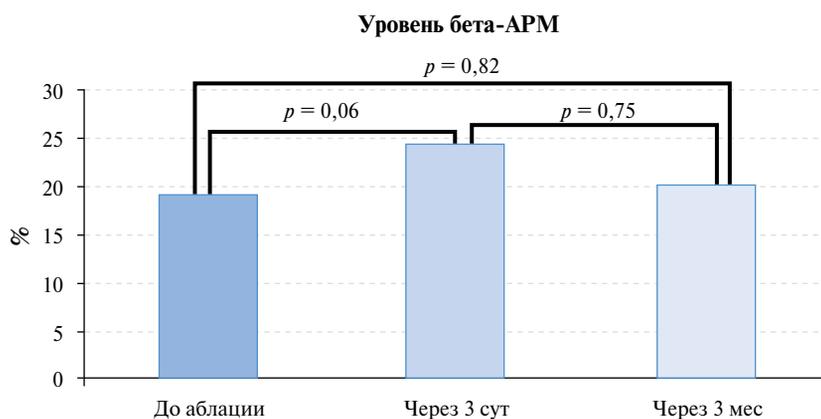


Рис. 2. Уровень бета-АРМ у пациентов, включенных в исследование до аблации, через 3 сут и 3 мес после аблации

Таблица 3. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с рецидивом аритмии и без

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты (n = 40)	Без рецидива аритмии (n = 29)	С рецидивом аритмии (n = 11)	p
До аблации, %	19,16 [12,46; 27,46]	19,73 [12,12; 24,90]	18,59 [12,81; 30,07]	0,64
3 дня после аблации, %	24,43 [15,38; 33,65]	24,36 [15,63; 32,50]	25,21 [14,61; 42,15]	0,95
Δ 3 дня, %	2,01 [-1,55; 6,35]	1,95 [-1,50; 7,09]	2,39 [-3,49; 3,67]	0,69
3 мес после аблации, %	20,27 [9,90; 27,71]	20,64 [8,78; 27,71]	20,27 [11,89; 30,90]	0,96
Δ 3 мес, %	-0,32 [-9,01; 6,73]	-0,26 [-6,00; 6,73]	-3,15 [-13,00; 8,29]	0,73

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃], бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

Таблица 4. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с наличием ранних и поздних рецидивов аритмии

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты (n = 40)	Ранние рецидивы (n = 4)	Поздние рецидивы (n = 7)	p
До аблации, %	19,16 [12,46; 27,46]	14,28 [12,39; 22,55]	24,68 [16,20; 39,26]	0,21
3 дня после аблации, %	24,43 [15,38; 33,65]	16,7 [15,32; 21,62]	28,35 [8,80; 58,69]	0,39
Δ 3 дня, %	2,01 [-1,55; 6,35]	1,45 [-1,60; 3,59]	2,39 [-4,86; 3,67]	0,92
3 мес после аблации, %	20,27 [9,90; 27,71]	13,95 [6,74; 20,27]	26,21 [16,71; 35,62]	0,21
Δ 3 мес, %	-0,32 [-9,01; 6,73]	1,14 [-9,01; 8,29]	-8,07 [-16,12; 4,58]	0,59

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃]; бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

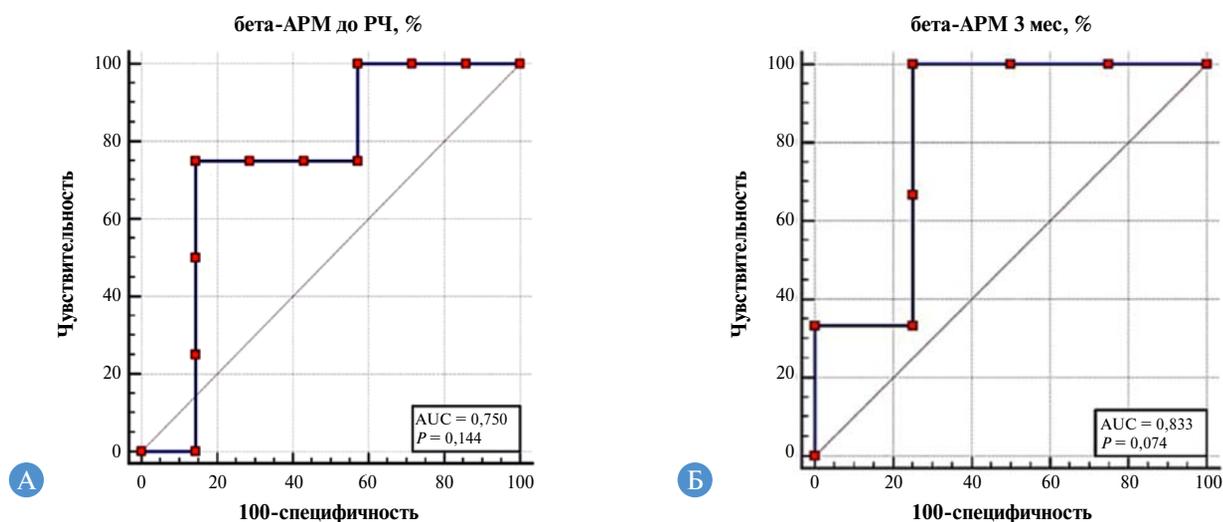


Рис. 3. ROC-анализ показателей уровня бета-АРМ до абляции (А) и через 3 мес после абляции (Б)

Примечание. AUC — площадь под кривой; p — уровень статистической значимости.

Таблица 5. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с наличием миокардита и без

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты ($n = 40$)	Без миокардита ($n = 31$)	С миокардитом ($n = 9$)	p
До абляции, %	19,16 [12,46; 27,46]	18,59 [12,81; 26,89]	19,73 [12,12; 28,03]	0,84
3 дня после абляции, %	24,43 [15,38; 33,65]	24,51 [16,03; 32,50]	17,48 [10,62; 34,80]	0,58
Δ 3 дня, %	2,01 [–1,55; 6,35]	2,39 [–1,01; 7,09]	0,18 [–5,78; 5,93]	0,24
3 мес после абляции, %	20,27 [9,90; 27,71]	21,53 [13,95; 30,90]	10,335 [8,52; 19,80]	0,28
Δ 3 мес, %	–0,32 [–9,01; 6,73]	1,14 [–6,00; 8,29]	–8,43 [–14,05; –2,09]	0,15

Примечание. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$; бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

ные показали, что динамика уровня бета-АРМ меняется незначительно. У всех больных после проведенной абляции этот уровень повышается через 3 дня и возвращается к исходным значениям через 3 мес после интервенционной процедуры, что в целом соответствует адекватной реакции организма в ответ на стрессовое воздействие.

Обсуждение основного результата исследования

Симпатическая активация сердца, опосредованная бета-АР, обычно усиливает сокращение и расслабление сердца. Выполнение этой задачи требует физиологической согласованной передачи сигналов Ca^{2+} , способной увеличивать высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в систолу и ускорять повторное поглощение Ca^{2+} в диастолу [8]. Таким образом, десенсibilизация / понижающая регуляция бета-АР может быть адаптивным процессом (действующим как внутренний блокатор бета-АР), защищающим сердце от развития летальных желудочковых аритмий в условиях повышенного симпатического влияния и уровня катехоламинов [9]. Если этот механизм сердечной регуляции правомерен при желудочковых тахикардиях, то относительно предсердных тахикардий это влияние не столь очевидно или по крайней мере изучено значительно хуже [8, 9].

В представленной работе выявлялась взаимосвязь между уровнем бета-АРМ и различными факторами у больных с наличием ФП и миокардита. Известно, что уровень бета-АРМ зависит от состояния САС и опосредованно отражает функциональную состоятельность бета-АР. В исследовании выявлено, что уровень бета-АРМ до абляции у больных с рецидивами аритмии был ниже уровня бета-АРМ до абляции у пациентов без реци-

дивов (статистически недостоверно). При этом уровень бета-АРМ до абляции у больных с ранними рецидивами также заметно ниже, чем с поздними рецидивами. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, прослеживается тенденция, которая указывает, что исходный низкий уровень бета-АРМ является негативным предиктором в отношении прогноза эффективности катетерного вмешательства в течение года. Уровень бета-АРМ в пределах до 20% [9] говорит о функциональной состоятельности бета-АР, соответственно, они чувствительны к воздействию катехоламинов. Как следствие, миокард более восприимчив к действию симпатической активации и более «готов» к возникновению тахикардий. При увеличении выборки и улучшении статистических показателей полученные данные могут оказаться полезны в будущем для оценки возможного успеха и прогноза катетерного лечения ФП.

Влияние воспалительных изменений в миокарде на активность САС в настоящий момент изучено недостаточно. Исходы миокардита в виде рубцовых изменений приводят к повреждению/потере миокарда, нарушая сердечную функцию. В ответ активируется нейрогуморальная система, особенно симпатическая нервная система. Симпатическая активация, опосредованная сигнальным каскадом бета-АР (в основном β_1 -АР), увеличивает сократимость сердца, релаксацию и сердечный выброс. Таким образом, симпатическая активация остро (или кратковременно) является полезным компенсаторным процессом. Однако устойчивая длительная симпатическая активация может привести к патологическому ремоделированию бета-АР, проявляющемуся в разобщении передачи сигналов бета-АР (десенсibilизация)

и уменьшении количества бета-АР (в основном β 1-АР) на клеточной мембране [8, 9]. В биоптатах, полученных при эндокардиальной биопсии у больных в исследуемой выборке, выраженность фиброза составила в среднем 1 балл (при максимальном количестве в классификаторе 5 баллов) с документированным наличием субэндокардиального фиброза и фиброэластоза эндокарда. Вероятно, из-за небольшого объема фиброзирования миокарда мы и получили отсутствие разницы в показателях уровня бета-АРМ у пациентов с миокардитом и без.

Ограничения исследования

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

Заключение

Полученные результаты показали отсутствие влияния уровня бета-АРМ на эффективность РЧА и КБА у пациентов с миокардитом и без него. Бета-АРМ не показала связи с развитием ранних рецидивов аритмии после абляции. Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении показателей уровня бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без него.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме фундаментальные научные исследования ФНИ № 122020300183-4.

Участие авторов. Е.А. Арчаков — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; Р.Е. Баталов — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; О.Р. Эшматов — анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; И.В. Степанов — сбор, анализ и интерпретация данных; Э.Ф. Муслимова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Т.Ю. Реброва — сбор, анализ и интерпретация данных; С.А. Афанасьев — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; С.В. Попов — окончательное утверждение рукописи для публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2019. — Т. 34. — № 3. — С. 13–20. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20> [Kirgizova MA, Batalov RE, Tatarsky BA, Popov SV. Atrial fibrillation and arterial hypertension: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):13–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20>
2. Muslimova E, Rebrova T, Kondratieva D, et al. Expression of the β 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infraction. *Gene*. 2022;844:146820. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146820>
3. Maisch V, Bültman B, Factor S, et al. World Heart Federation consensus conferences definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat*. 1999;4:3–4.
4. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):673–681. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9355-6>
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>
6. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(Suppl 4):iv156–iv162. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw361>
7. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. — М.: Новая редакция; 2017. — 701 с. [Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi abylyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv. Moscow: Novaya redaktsiya; 2017. 701 p. (In Russ.)]
8. Pflieger J, Gresham K, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinases as therapeutic targets in the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(10):612–622. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0220-3>
9. Mahmood A, Ahmed K, Zhang Y. β -Adrenergic Receptor Desensitization/Down-Regulation in Heart Failure: A Friend or Foe? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925692. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925692>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Арчаков Евгений Александрович, к.м.н. [Evgenii A. Archakov, MD, PhD]; **адрес:** Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya str., 634012, Tomsk, Russia]; **e-mail:** aea_cardio@mail.ru, **SPIN-код:** 9724-3013, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2530-361X>

Баталов Роман Ефимович, д.м.н. [Roman E. Batalov, MD, PhD]; **e-mail:** romancer@cardio-tomsk.ru, **SPIN-код:** 1371-4429, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

Эшматов Отабек Рахимжанович [Otabek R. Eshmatov, MD]; e-mail: atabek_eshmatov@mail.ru, SPIN-код: 2662-8130, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-052X>

Степанов Иван Вадимович, к.м.н. [Ivan V. Stepanov, MD, PhD]; e-mail: i_v_stepanov@mail.ru, SPIN-код: 5930-3160, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>

Муслимова Эльвира Фаритовна, к.м.н. [Elvira F. Muslimova, MD, PhD]; e-mail: muslimovef@yandex.ru, SPIN-код: 4121-4198, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Реброва Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatyana U. Rebrova, MD, PhD]; e-mail: rebrova@yandex.ru, SPIN-код: 4726-3927, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Афанасьев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasyev, MD, PhD, Professor]; e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 7625-0960, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Попов Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, академик РАН, [Sergey V. Popov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 6853-7180, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>