

Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция

Л.Б. Митрофанова, А.Г. Кудайбергенова, И.В. Антонова

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Митрофанова Л.Б. — заведующая научно-исследовательским отделом морфологии (НИО морфологии); Кудайбергенова А.Г. — научный сотрудник НИО морфологии; Антонова И.В. — научный сотрудник НИО морфологии.

Контактная информация: 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел.: 8 (921) 646 6259 (Митрофанова Любовь Борисовна).

Резюме

На операционном и аутопсийном материале правого предсердия, межпредсердной перегородки и левого желудочка 110 пациентов проведено полуколичественное гистологическое и иммуногистохимическое исследование с использованием антител к кальцинеину, натрийуретическому пептиду, преальбумину, λ - и κ -легким цепям иммуноглобулинов, АА-вторичному амилоиду, Ki-67-антигену, VP1 энтеровирусов, HSV-1, цитомегаловирусу, LMP вируса Эпштейна-Барр, аденовирусу, парвовирусу B19. Случаи с длительно существующей персистирующей фибрилляцией предсердий характеризовались наличием миокардита, амилоидоза и присутствием в кардиомиоцитах антигенов энтеровирусов, парвовируса B19, реже аденовируса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, амилоидоз, вирусная инфекция.

Atrial fibrillation, amyloidosis, myocarditis and viral infection

L.B. Mitrofanova, A.G. Kudaibergenova, I.V. Antonova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 197341 Russia, St Petersburg, 2 Akkuratov st. Phone: 8 (921) 646 6259 (Mitrofanova Lyubov, the chief of the morphology research department).

Abstract

The semi-quantitative histologic and immunohistochemical analyses were carried out on the biopsy and autopsy samples of right atrium, interatrial septum and left ventricle of 110 patients. The antibodies against calcineurin, natriuretic peptide, prealbumin (transthyretin), λ - and κ -light chains, AA amyloid, Ki-67-antigen, VP1-antigen of enterovirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, LMP antigen of Epstein-Barr virus, adenovirus, parvovirus B19 were used. All cases with persistent atrial fibrillation are characterized by myocarditis, amyloidosis signs and by the presence of enterovirus and parvovirus B19 antigens, and more rarely by adenovirus.

Key words: atrial fibrillation, amyloidosis, viral infection.

Статья поступила в редакцию: 10.04.09. и принята к печати: 29.04.09.

Введение

Поиск морфологического субстрата фибрилляции предсердий (ФП) продолжается. Некоторые авторы считают данное нарушение ритма самостоятельным заболеванием [1], другие — осложнением или проявлением других болезней. К морфологическому субстрату ФП (вне зависимости от заболевания), кроме расширения предсердий и легочных вен, относят дегенерацию и фиброз внутрипредсердных проводниковых путей, дистрофию, диффузный склероз и альтерацию интерстициального матрикса [5, 21]. Кардиосклероз в предсердиях отмечают с 30 лет. Он может способствовать разобщению межклеточных контактов кардиомиоцитов. Признаки воспаления предсердий в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации, изменений микроциркуляторного русла и дистрофии кардиомиоцитов на биопсийном материале лиц с ФП без миокардита в анамнезе описывают A. Frustaci et al. (1997). Однако инфекционный агент остается неизвестным.

В последние годы появились сообщения о том, что ФП обусловлена изолированным амилоидозом предсердий [10, 17, 22, 25, 28], особенно часто у женщин с митральными пороками. Отмечено, что женщины с клапанной патологией имеют наибольшие депозиты амилоида. Причем фибриллярным протеином, который откладывается в предсердиях, является натрийуретический пептид. Персистирование высоких уровней натрийуретического пептида повышает риск амилоидоза, особенно если секреция гормона вызвана еще и дилатацией предсердий, в частности, при митральных пороках [3]. Растяжение левого предсердия, особенно левого ушка, коррелирует с системными уровнями натрийуретического пептида. Изолированный предсердный амилоидоз в 9-й декаде жизни встречается у 90 % женщин и мужчин. Считается, что в левом ушке депозиты обнаруживаются чаще, чем в правом. Указания о нахождении их в межпредсердной перегородке (МПП) отсутствуют. Реже в предсердиях обнаруживают старческий амилоидоз, еще реже — первичный системный.

Цель исследования

Цель исследования — изучить морфологические изменения в миокарде при ФП, выявить наличие и вид амилоидоза, возможную вирусную инфекцию.

Материалы и методы

Объектами исследования послужили: 1) операционный материал правого предсердия и левого желудочка 66 пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию с пластикой аневризмы левого желудочка либо протезированию или пластике клапанов сердца, сопровождавшихся ремоделированием предсердий при значительном увеличении их размеров; 2) аутопсийный материал правого предсердия и левого желудочка 2 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС); 3) аутопсийный материал МПП 42 больных с ИБС и пороками сердца.

В группу гистологического исследования операционного материала правого предсердия было включено 66 наблюдений: 1) 43 из них составили ревматические комбинированные пороки митрального клапана, 2) 5 — врожденные пороки сердца, 3) 4 — случаи митральной недостаточности, обусловленной соединительнотканной дисплазией, 4) 6 — инфекционные эндокардиты аортального и/или митрального и трикуспидального клапанов, 5) 1 — атеросклеротический аортальный стеноз, 6) 7 — случаи ИБС (у 1 из них, кроме правого предсердия, изучался операционный материал левого желудочка). В этой группе было 32 мужчины и 35 женщин в возрасте от 19 до 79 лет. Персистирующая ФП наблюдалась у 61 из них. В этой группе также проводилось иммуногистохимическое исследование правого предсердия и левого желудочка в 11 случаях с ФП (10 из них с ревматическим пороком сердца и 1 — с соединительнотканной дисплазией) и в 4 случаях без ФП (3 — с инфекционным эндокардитом и 1 — с ИБС).

В группу гистологического и иммуногистохимического исследования аутопсийного материала правого предсердия и левого желудочка вошли 2 наблюдения с ИБС (2 мужчин 57 и 60 лет, умерших от кардиогенного шока, осложнившего острый инфаркт миокарда) без ФП.

В группу гистологического исследования МПП при ИБС вошли 27 наблюдений. В этой группе было 15 мужчин и 12 женщин в возрасте от 49 до 90 лет. Персистирующая ФП наблюдалась у 12 из них. 7 пациентов умерло от кардиогенного шока, 3 — от тампонады перикарда, 5 — от фибрилляции желудочков, 9 — от острой сердечной недостаточности, 3 — от хронической сердечной недостаточности. В группу гистологического исследования МПП при пороках сердца вошли 15 наблюдений: 1) 7 случаев изолированных атеросклеротических аортальных стенозов, 2) 2 случая кальциноза двустворчатого аортального клапана с формированием аортального стеноза, 3) 3 случая ревматических комбинированных пороков митрального клапана, 4) 3 случая ревматических сложных пороков с поражением митрального и аортального клапанов. В этой группе было 10 женщин и 5 мужчин в возрасте от 48 до 65 лет. Персистирующая ФП наблюдалась у 5 из них. Десять пациентов умерли

от острой и пятеро — от хронической сердечной недостаточности.

В 42 секционных случаях МПП отсекалась от свободных стенок предсердий и заливалась единым блоком в парафин. Серийные гистологические срезы МПП выполнялись спереди назад с шагом 5 мм. Все гистологические срезы правого предсердия, МПП и левого желудочка окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону, трихромом Массона. Конго красным окрашивались все препараты МПП, а конго и Сириусом красным с последующей поляризационной микроскопией — все случаи, подвергшиеся иммуногистохимическому исследованию. Проводилось автоматизированное полуколичественное исследование с оценкой признаков в крестах: 1 крест — изменения единичных клеток, 2 креста — изменения мелкоочагового характера или группы клеток, 3 креста — крупноочаговые изменения или изменения в большой группе клеток, 4 креста — тотальные изменения.

Для иммуногистохимического исследования парафиновых срезов использовались реактивы фирмы DAKO (антитела к Ki-67-антигену, VP1 энтеровирусов, HSV-1 (к вирусам простого герпеса 1 типа), цитомегаловирусу, LMP вируса Эпштейна-Барр) и фирмы Chemicon (к кальцинейрину, натрийуретическому пептиду, преальбумину, λ - и κ -легким цепям иммуноглобулинов, АА-вторичному амилоиду, аденовирусу, парвовирусу В19). Во всех препаратах подсчитывался процент клеток с экспрессией антигенов при исследовании не менее 1000 клеток, за исключением эндотелиоцитов, число которых не всегда достигало заданного. В каждой иммуногистохимической реакции проводилось негативное и позитивное контрольное исследование.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ EXCEL 2000 (Microsoft Corporation, США).

Результаты исследования

В результате исследования правого предсердия у лиц с ФП выраженная гипертрофия кардиомиоцитов (++++) была выявлена в 100 % случаев; полиморфизм ядер кардиомиоцитов с увеличенным количеством ядерных ядер (от ++ до +++) — в 97 % случаев (у 59 из 61); жировая дистрофия кардиомиоцитов (+++ и +++) — в 98 % случаев (у 60 из 61); липоматоз стромы (от ++ до +++) — в 97 % случаев; фиброз стромы (от ++ до +++) — в 95 % (у 58 пациентов); лимфоцитарная инфильтрация (++) и (+++) — в 97 % случаев. В 2 случаях с ФП (с соединительнотканной дисплазией) не было выявлено фиброза, липоматоза, лимфоцитарной инфильтрации стромы и полиморфизма ядер кардиомиоцитов. При окрашивании препаратов правого предсердия конго и Сириусом красным положительная реакция с яблочно-зеленым свечением в поляризованном свете была выявлена в строме между мышечными волокнами у 73 % пациентов с ФП (от + до ++++ в 8 из 11 случаев), в субэндокардиальном слое — у 55 % больных (от ++ до ++++ в 6 из 11 случаев), в стенке сосудов — у 27 % (+ и ++ в 3 из 11 случаев), в кардиомиоцитах — у 45 % (+ и

Рисунок 1. Депозиты амилоида в кардиомиоцитах, сосудистой стенке и между мышечными волокнами (кирпично-красное окрашивание). Окраска конго красным, $\times 100$

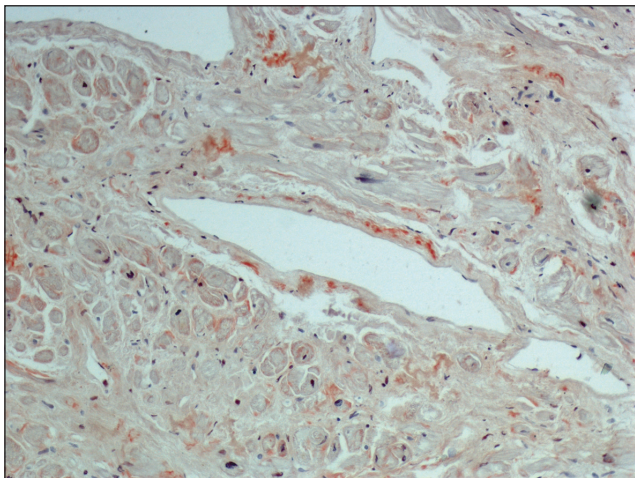


Рисунок 2. Экспрессия антигена λ -легких цепей первичного амилоидоза (коричневое окрашивание) между мышечными волокнами. Антитела Chemicon, $\times 200$

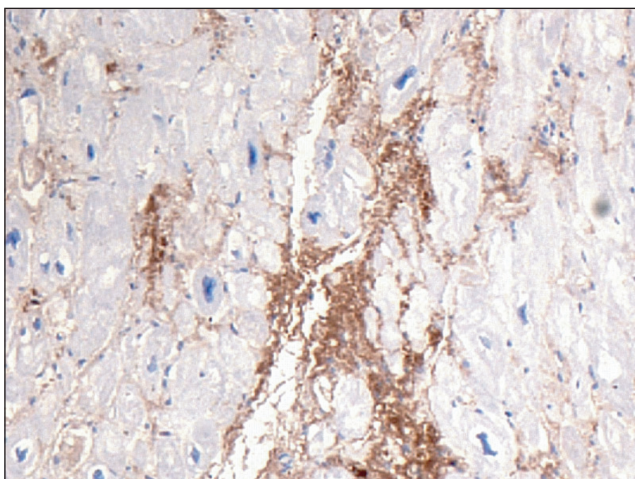


Рисунок 3. Экспрессия антигена натрийуретического пептида (коричневое окрашивание) в кардиомиоцитах правого предсердия. Антитела Chemicon, $\times 200$

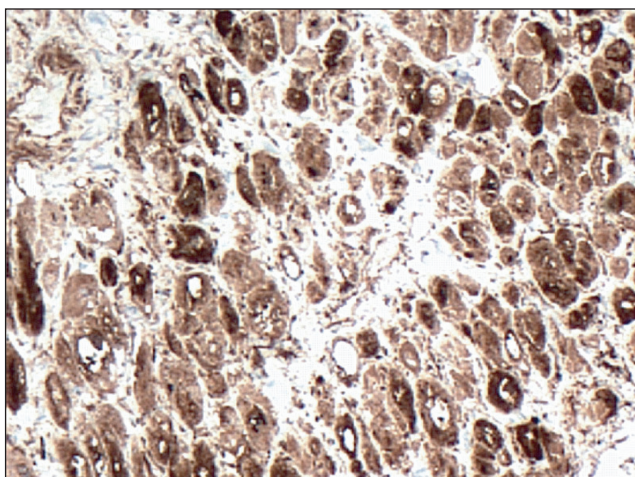


Рисунок 4. Экспрессия VP1- антигена энтеровирусов в цитоплазме кардиомиоцитов (коричневое окрашивание). Антитела DAKO, $\times 400$

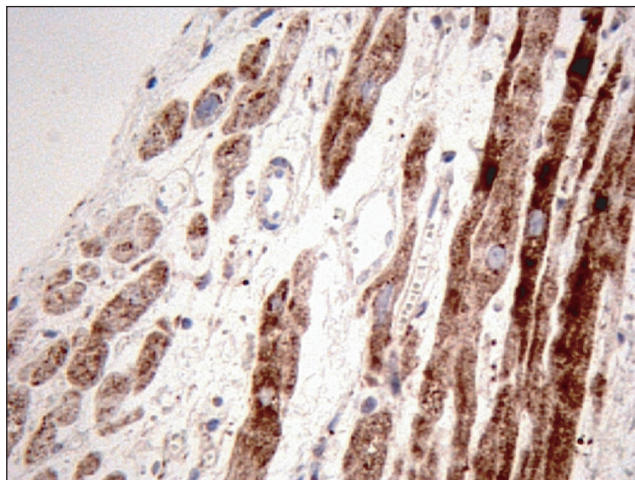


Рисунок 5. Экспрессия антигена парвовируса B19 по мембране ядра, саркоплазмы и в самих ядрах кардиомиоцитов. Антитела Chemicon, $\times 1000$

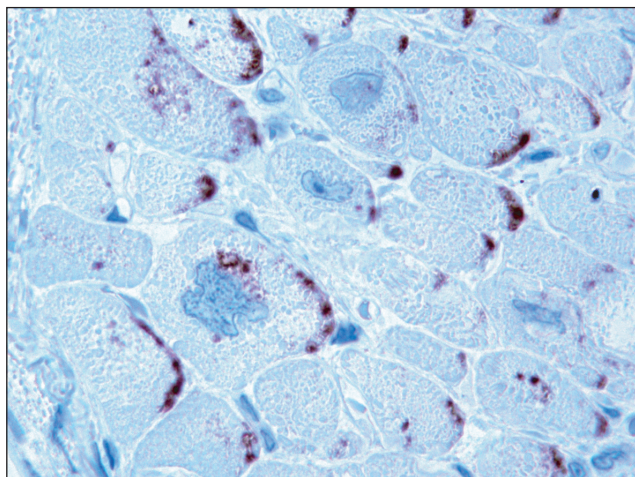
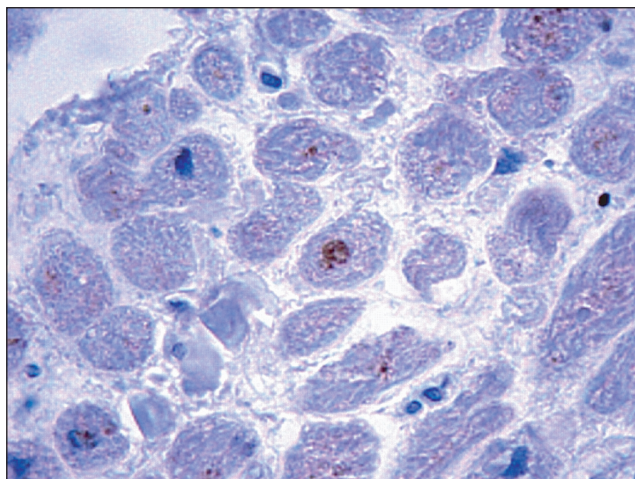


Рисунок 6. Экспрессия антигена аденовируса в ядрах и саркоплазме кардиомиоцитов (коричневое окрашивание). Антитела Chemicon, $\times 1000$



++ в 5 случаях; рис. 1). В 6 из 8 случаев положительной реакции на амилоид (75 %) при иммуногистохимическом исследовании была выявлена экспрессия антигенов λ - либо κ -легких цепей иммуноглобулинов в строме (рис. 2), а в 7 (87 %) — натрийуретического пептида (рис. 3) и преальбумина в кардиомиоцитах. Экспрессии АА-амилоида не было выявлено ни в одном случае. Во всех наблюдениях с ФП в кардиомиоцитах был выявлен кальцийрин; в одном из них — только в ядрах. В среднем $93,6 \pm 20,1$ % кардиомиоцитов имели экспрессию этого антигена. Кроме того, он был выявлен в лимфоцитах, плазмочитах, макрофагах, фибробластах, единичных лейкоцитах, гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах сосудов. VP1-антиген энтеровирусов был выявлен во всех случаях с ФП (рис. 4). В среднем в $90,9 \pm 16,2$ % кардиомиоцитов определялась экспрессия VP1-антигена. Энтеровирус был также обнаружен в гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах сосудов правого предсердия. Экспрессия антигена парвовируса B19 была выявлена в 10 из 11 случаев с ФП. Вирус определялся чаще всего в мембране ядер и саркоплазмы кардиомиоцитов, реже — в ядре (рис. 5). В среднем $17,6 \pm 14,7$ % кардиомиоцитов имели экспрессию парвовируса B19. В 2 случаях вирус был обнаружен в единичных эндотелиоцитах сосудов. Аденовирус был обнаружен у 2 из 11 больных: в ядрах и цитоплазме кардиомиоцитов, в единичных лимфоцитах, макрофагах и эндотелиоцитах сосудов (рис. 6). Вирус простого герпеса 1 типа был выявлен в 27 % (3 из 11) случаев при ФП. Причем в кардиомиоцитах он не был обнаружен. В среднем $15,8 \pm 8,8$ % фибробластов и $21,5 \pm 17,5$ % эндотелиоцитов имели экспрессию HSV-1 антигена. Экспрессия Ki-67-антигена в кардиомиоцитах правого предсердия была выявлена в 36 % (4 из 11) случаев. В среднем $0,7 \pm 0,4$ % кардиомиоцитов, $11,3 \pm 3,9$ % фибробластов и $17,4 \pm 1,4$ % эндотелиоцитов имели экспрессию этого антигена при ФП. Антигены цитомегаловируса и LMP вируса Эпштейна-Барр не были выявлены.

В результате гистологического исследования МПП у лиц с ФП гипертрофия миокарда (++++) была выявлена у 100 % больных из группы ИБС и группы пороков, полиморфизм ядер кардиомиоцитов (от + до +++) — у 100 % пациентов из группы ИБС и группы пороков, жировая дистрофия кардиомиоцитов (от ++ до +++) — у 67 % из группы ИБС и у 100 % больных из группы пороков; липоматоз стромы (++) и (+++) — у 75 % из группы ИБС и у 100 % больных из группы пороков (от ++ до ++++); фиброз стромы (++) и (+++) — у 92 % из группы ИБС и у 80 % больных из группы пороков (от ++ до ++++); лимфоцитарная инфильтрация (+++ и ++++) — у 75 % из группы ИБС (от ++ и +++) и у 100 % пациентов из группы пороков. Положительное перимускулярное (++) и (+++) и субэндокардиальное (от ++ до ++++) окрашивание стромы МПП конго красным было выявлено во всех случаях с ФП в группе пороков сердца и в группе ИБС.

Гистологическое исследование правого предсердия у лиц без ФП гипертрофию миокарда (от + до ++++) выявило у всех прооперированных больных; жировую

дистрофию кардиомиоцитов (++) — у одного из 5 прооперированных и у двоих из 2 умерших с ИБС; липоматоз стромы (+ и ++) — у 2 из 5 прооперированных; единичные лимфоциты (+) — у 2 из 5 прооперированных. Полиморфизм ядер кардиомиоцитов и фиброз стромы правого предсердия не был выявлен ни в одном из случаев без ФП. При окрашивании препаратов конго и Сириусом красным положительная реакция в поляризованном свете была выявлена в строме между мышечными волокнами у 1 из 6 пациентов без ФП (17 %; ++), в субэндокардиальном слое — у 4 из 6 больных (66 %; + и ++), в кардиомиоцитах — у 2 из 6 (33 %). В сосудистых стенках амилоид выявлен не был. В 3 из 4 случаев положительной реакции на амилоид (75 %) была выявлена экспрессия антигенов λ - или κ -легких цепей, а во всех 4 — натрийуретического пептида и преальбумина. Натрийуретический пептид был обнаружен и в небольших группах кардиомиоцитов левого желудочка в зоне рубцово-мышечной аневризмы и по периферии острого инфаркта миокарда. Экспрессия АА-амилоида не была выявлена ни в одном случае. Экспрессии кальцийрина в 2 секционных случаях с острым инфарктом миокарда в кардиомиоцитах левого желудочка не было, а в правом предсердии антиген выявлялся только в единичных кардиомиоцитах. При этом лейкоциты, макрофаги, фибробласты и единичные лимфоциты окрашивались положительно. Еще в 2 случаях кальцийрин выявлялся только в ядрах кардиомиоцитов. VP1-антиген энтеровирусов был выявлен во всех случаях без ФП: в цитоплазме кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов сосудов правого предсердия и левого желудочка. Экспрессия антигена парвовируса B19 была выявлена в 5 из 6 случаев (83 %), в том числе в левом желудочке. Вирус простого герпеса 1 типа был обнаружен в 2 из 6 случаев (33 %). Причем в 1 случае — только в правом предсердии (1 % фибробластов), в другом — только в левом желудочке (2,1 % фибробластов). В 3 случаях из 6 экспрессии Ki-67 в кардиомиоцитах не наблюдалось. В 1 случае она наблюдалась в правом предсердии (в 0,7 % КМЦ) и не выявлялась в левом желудочке. В среднем $4,1 \pm 4,8$ % кардиомиоцитов, $5,4 \pm 8,4$ % фибробластов и $23,0 \pm 13,6$ % эндотелиоцитов правого предсердия и $31,5 \pm 21,5$ % фибробластов и 10 % эндотелиоцитов левого желудочка экспрессировали Ki-67 (при ИБС без ФП). Антигены аденовируса, цитомегаловируса и LMP вируса Эпштейна-Барр не были выявлены.

В результате гистологического исследования МПП у лиц без ФП гипертрофия миокарда (++) и (+++) была выявлена у 53 % больных из группы ИБС и у 100 % больных из группы пороков (++) и (+++); жировая дистрофия кардиомиоцитов (++) и (+++) — у 27 % больных из группы ИБС и у 100 % из группы пороков (от ++ до ++++); липоматоз стромы (++) — у 58 % больных из группы ИБС и у 80 % — из группы пороков сердца (от + до ++); фиброз стромы (++) — у 33 % больных из группы ИБС и у 60 % из группы пороков (++) и (+++); лимфоцитарная инфильтрация (+ и ++) — у 58 % пациентов из группы ИБС и у 90 % из группы пороков. Полиморфизм ядер кардиомиоцитов не был выявлен. Положительное перимускулярное и субэндокардиаль-

ное окрашивание стромы МПП конго красным (+ и ++) было выявлено во всех случаях без ФП в группе пороков сердца и в группе ИБС.

Обсуждение

Полуколичественное гистологическое исследование операционного и аутопсийного материала показало, что миокард предсердий при ФП отличается выраженной гипертрофией кардиомиоцитов с полиморфизмом ядер, жировой дистрофией, липоматозом, фиброзом и амилоидозом стромы, лимфоцитарной инфильтрацией. Причем все эти признаки более распространены в МПП, чем в правом предсердии, что особенно важно, так как перегородка является «перекрестком» проводящей системы сердца, содержащим большое количество специализированных структур, нервных волокон и ганглиев, на котором осуществляется координация и регулирование проведения электрического импульса из одного предсердия в другое и в атриовентрикулярный узел [2, 12]. Наше исследование также выявило, что патологические изменения, в том числе амилоидоз, больше распространены у лиц с пороками сердца (в основном ревматическими), что не противоречит данным Kholova I. et al. (2004) и Rocken C. et al. (2002). По мнению первых авторов, отложения амилоида больше выражены под эндокардом, но также встречаются в виде тонких прослоек между кардиомиоцитами, оплетая их сарколемму, в виде мелкоочаговых включений в самих кардиомиоцитах и нередко в стенках мелких сосудов, что полностью соответствует нашим данным. Особенно важным является то, что отложения амилоида между мышечными волокнами, которые могут препятствовать проведению электрического импульса, при ФП мы обнаруживали в 4,3 раза чаще, чем в случаях без нее, а амилоид в сосудистых стенках обнаруживали только при данном нарушении ритма. Неожиданным для нас явился факт сочетания первичного, старческого и изолированного амилоидоза предсердий (наличие экспрессии антигенов легких цепей амилоида, преальбумина и натрийуретического пептида) в большинстве случаев, тогда как Rocken C. et al. (2002) выявили, что сочетание изолированного амилоидоза со старческим встречается в 4 из 40 случаев, а Steiner I. (1987) считает, что нет корреляции между степенью изолированного и старческого амилоидоза. Известно, что преальбумин или транстиретин имеет высокое содержание аминокислоты триптофана и одно из наивысших соотношений незаменимых аминокислот к заменимым аминокислотам для любого белка в организме, делая его четким маркером синтеза белка. Уровни преальбумина в сыворотке понижаются под влиянием эстрогенов, в то же время известно, что хроническая стимуляция эстрогеновых рецепторов эстрадиолом, которая отмечается у женщин при ревматических пороках сердца [4], приводит к экспрессии натрийуретического пептида, что свидетельствует о явной взаимосвязи обоих предшественников амилоида в сердце. Кроме того, преальбумин является негативным реактантом острой фазы, концентрация которого понижается в сыворотке при наличии воспаления, в нашем исследовании подтвержденного наличием лимфоци-

тарной инфильтрации и патологическими изменениями кардиомиоцитов. Таким образом, нельзя исключить, что экспрессия преальбумина в кардиомиоцитах не является абсолютным маркером старческого амилоидоза при одновременном наличии экспрессии натрийуретического пептида и в условиях воспалительного процесса.

Наше исследование выявило выраженную гипертрофию кардиомиоцитов с полиморфизмом их ядер и увеличением количества ядрышек при ФП, что может свидетельствовать о повышенном синтезе белка в клетках и подтверждается высокими уровнями экспрессии кальцинеина. Экспрессия кальцинеина в лимфоцитах свидетельствует об активации этих клеток чужеродными агентами, вероятнее всего, вирусными. В то же время известно, что активированные Т-лимфоциты через кальцинейрин-зависимый сигнал влияют на развитие гипертрофии миокарда [18, 27].

Некоторые авторы [9] считают, что обнаруживаемые воспалительные изменения в миокарде при ФП (лимфоцитарную инфильтрацию, изменения в кардиомиоцитах и фиброз) следует расценивать как проявления миокардита. Известны также сообщения об изолированных миокардитах предсердий [8]. Наша работа, кроме перечисленных признаков воспалительного процесса, выявила и другие: наличие активированных лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов (экспрессия кальцинеина в этих клетках), пролиферацию фибробластов и эндотелиоцитов (по уровню экспрессии Ki-67, который закономерно был повышен в этих клетках и при инфаркте миокарда). В настоящее время к наиболее частым возбудителям миокардитов относят энтеровирусы, парвовирус В19, аденовирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса 6 типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр [16, 20]. Исследование нашего материала показало присутствие энтеровирусов в кардиомиоцитах правого предсердия и левого желудочка во всех случаях с ФП и без нее, при ревматических пороках сердца и при ИБС, что, скорее всего, свидетельствует о персистенции этих вирусов в миокарде. Парвовирус В19 выявлялся почти с такой же частотой, но его экспрессия обнаруживалась в меньшем количестве кардиомиоцитов. Неожиданной явилась преимущественная локализация антигенов вируса в мембране ядер и саркоплазмы, самих ядрах кардиомиоцитов, тогда как Duechting A. et al. (2008), Klingel K. et al. (2004), H. Mahrholdt et al. (2006) считают, что парвовирус В19 инфицирует только эндотелиоциты мелких сосудов сердца, что мы наблюдали в единичных клетках в двух случаях. В то же время открыт клеточный мембранный рецептор для парвовируса — Р-антиген или Gb4-агликосфинголипид [11]. Известно, что Gb4 экспрессируются на эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, в легких, сердце, синовиальной оболочке, печени, коже, эндотелии и гладкомышечных клетках [13]. Он реплицируется в клетках с быстрым делением, например, в клетках костного мозга и периферической крови, и персистирует в эритроблестах, мегакариоцитах, гранулоцитах, лимфоцитах, макрофагах, гепатоцитах, синовиоцитах, эндотелиоцитах. Парвовирус В19 вызывает аутоиммунные реакции, является триггером аутоиммунных забо-

леваний соединительной ткани, доказана перекрестная аутоиммунная реакция с аутоантителами к коллагену II типа, кератину, тиреоглобулину, кардиолипину [19]. Последний является ингибитором ДНК-полимеразы, регулирует активность РНК-полимеразы. Он содержится в мембранах митохондрий, в ядре (в ДНК и ядерном матриксе) и является фосфолипидом, контролирующим синтез белка. При его ингибировании ДНК-полимераза перестает подавляться. Таким образом, выявление экспрессии парвовируса в кардиомиоцитах, по-видимому, не является случайным. Аденовирус был обнаружен в миокарде правого предсердия в 18 % случаев. Об активном инфицировании клеток свидетельствует факт присутствия антигена не только в кардиомиоцитах, но и в клетках инфильтрата и эндотелия. Обнаружение вируса простого герпеса 1 типа в фибробластах правого предсердия при одновременном отсутствии его в левом желудочке и обратная ситуация, по-видимому, свидетельствуют о возможности данного вируса вызывать изолированное поражение либо предсердий, либо желудочков при распространении инфекции по нервным волокнам.

Обнаруженный при ФП липоматоз, вероятнее всего, является следствием апоптоза, обусловленного вирусной инфекцией, например, энтеровирусной, через активацию синтеза кальцинеина с последующим синтезом проапоптозных членов Bcl-2-семейства [26], аденовирусной [23] или парвовирусной [6, 7] инфекций. С другой стороны, апоптоз может индуцироваться и натрийуретическим пептидом, экспрессия которого была обнаружена нами в большинстве случаев.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев изменения в правом предсердии и МПП при ФП сводятся к миокардиту и амилоидозу. Причем депозиты амилоида обнаружены в перимускулярной строме, под эндокардом, в сосудистых стенках и в самих кардиомиоцитах. В большинстве случаев иммуногистохимическое исследование выявило одновременное наличие экспрессии антигенов λ - либо κ -легких цепей иммуноглобулинов, натрийуретического пептида и преальбумина, а также энтеровирусов и парвовируса B19. В 18 % случаев в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах и лимфоцитах были выявлены антигены аденовируса. Случаи с ФП отличались от наблюдений без ФП распространенностью амилоидоза, фиброза, липоматоза, лимфоцитарной инфильтрации, полиморфизмом ядер кардиомиоцитов и наличием аденовирусной инфекции в ряде случаев.

Литература

1. Кушаковский М.С. Об изолированной фибрилляции предсердий // Вестн. аритмологии. — 2002. — Т. 28. — С. 9–11.
2. Митрофанова Л.Б., Иванов В.А., Платонов П.Г. Морфологическая характеристика межпредсердной перегородки и проводящая система сердца // Морфология. — 2007. — Т. 132, № 5. — С. 52–57.
3. Aime-Sempe C., Folliquet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillation and dilated human right atria // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34 — P. 1577–1586.
4. Babiker F.A., de Windt L.J., van Eickels M. et al. 17 β -estradiol antagonize cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/paracrine stimulation of a guanylyl cyclase A receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 269–276.
5. Davies M.J., Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man // Br. Heart J. — 1972. — Vol. 34. — P. 520–525.
6. Duechting A., Tschope C., Kaiser H. Human parvovirus B19 NS1 protein modulates inflammatory signaling by activation of STAT3/PIAS3 in human endothelial cells // J. Virol. — 2008. — Vol. 86, № 16. — P. 7942–7952.
7. Franssila R., Auramo J., Modrow S. et al. T helper cell-mediated interferon-gamma expression after human parvovirus B19 infection: persisting VP2-specific and transient VP1u-specific activity // Clin. Exp. Immunol. — 2005. — Vol. 142. — P. 53–61.
8. Fromer M., Genton C., Schlaepfer J.J. et al. Is the an isolated arrhythmogenic right atrial myocarditis? // Eur. Heart J. — 1990. — Vol. 11. — P. 566–571.
9. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci P. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 1180–1184.
10. Goette A., Rocken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent “arrhythmogenic substrate”? // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1185–1186.
11. Heegaard E.D., Brown K.E. Human Parvovirus B19 // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol. 5. — P. 485–505.
12. James T.N. The internodal pathways of the human heart // Progress in Cardiovasc. Diseases. — 2001. — Vol. 43, № 6. — P. 495–535.
13. Kerr R. Pathogenesis of Human parvovirus B19 in rheumatic disease // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59. — P. 672–683.
14. Kholova I., Niessen H. W. M. Amyloid in the cardiovascular system: a review // J. Clin. Pathol. — 2005. — Vol. 58, № 2. — P. 125–133.
15. Klingel K., Sauter M., Bock C.T. et al. Molecular Pathology of inflammatory cardiomyopathy // Med. Microbiol. Immunol. — 2004. — Vol. 193. — P. 101–107.
16. Kuhle U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 887–893.
17. Leone O., Boriani G., Chiappini B. et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1237–1241.
18. Liu Q., Wilkins B.J., Lee Y.J. et al. Direct interaction and reciprocal regulation between ASK1 and calcineurin-NFAT control cardiomyocyte death and growth // Mol. Cell Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 3785–3797.
19. Lunardi C., Tiso M. et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties // Eur. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28. — P. 936–948.
20. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. et al. Presentation, Patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 1581–1590.
21. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on // Nature. — 2002. — Vol. 415. — P. 219–226.
22. Rocken C., Peters B., Juenemann G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2091–2097.
23. Shtrichman R., Sharf R., Barr H. et al. Induction of apoptosis by adenovirus E4orf4 protein is specific to transformed cells and requires an interaction with protein phosphatase 2A // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10080–10085.
24. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid // J. Pathol. — 1987. — Vol. 153. — P. 395–398.
25. Tabata T., Oki T., Yamada H. et al. Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide // Eur. J. Echocardiogr. — 2000. — Vol. 1. — P. 130–137.
26. van Kuppeveld F.J., Hoenderop J.G., Smeets R.L. et al. Cocksackie virus protein 2B modifies endoplasmic reticulum membrane and plasma membrane permeability and facilitates virus release // EMBO J. — 1997. — Vol. 12. — P. 3519–3532.
27. van Rooij E., Doevendans P.A., de Theije C.C. et al. Requirement of nuclear factor of activated T-cells in calcineurin-mediated cardiomyocyte hypertrophy // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 48617–48626.
28. Yoshihara F., Nishikimi T., Sasako Y. et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 288–294.